

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ 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

To Seroquel XR 50 mg περιέχει 50 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).
To Seroquel XR 150 mg περιέχει 150 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).
To Seroquel XR 200 mg περιέχει 200 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).
To Seroquel XR 300 mg περιέχει 300 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).
To Seroquel XR 400 mg περιέχει 400 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

To Seroquel XR 50 mg περιέχει 119 mg λακτόζη (άνυδρη) ανά δισκίο.
To Seroquel XR 150 mg περιέχει 71 mg λακτόζη (άνυδρη) ανά δισκίο.
To Seroquel XR 200 mg περιέχει 50 mg λακτόζη (άνυδρη) ανά δισκίο.
To Seroquel XR 300 mg περιέχει 47 mg λακτόζη (άνυδρη) ανά δισκίο.
To Seroquel XR 300 mg περιέχει 27 mg νατρίου ανά δισκίο.
To Seroquel XR 400 mg περιέχει 15 mg λακτόζη (άνυδρη) ανά δισκίο.
To Seroquel XR 400 mg περιέχει 27 mg νατρίου ανά δισκίο.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Τα δισκία Seroquel XR 50 mg είναι χρώματος ροδακινί και φέρουν στη μία πλευρά τα στοιχεία “XR 50”.

Τα δισκία Seroquel XR 150 mg είναι χρώματος λευκού και φέρουν στη μία πλευρά τα στοιχεία “XR 150”

Τα δισκία Seroquel XR 200 mg είναι χρώματος κίτρινου και φέρουν στη μία πλευρά τα στοιχεία “XR 200”

Τα δισκία Seroquel XR 300 mg είναι χρώματος υποκίτρινου και φέρουν στη μία πλευρά τα στοιχεία “XR 300”

Τα δισκία Seroquel XR 400 mg είναι χρώματος λευκού και φέρουν στη μία πλευρά τα στοιχεία “XR 400”

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

To Seroquel XR ενδείκνυται στη:

- θεραπεία της σχιζοφρένειας

- θεραπεία της διπολικής διαταραχής:
 - Για τη θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής

- Για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής
 - Για την πρόληψη της υποτροπής μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, οι οποίοι προηγουμένως είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με κουετιαπίνη.
- επιπρόσθετη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή που είχαν κατώτερη του βέλτιστου ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να εξετάζουν το προφίλ ασφάλειας του Seroquel XR (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Ενήλικες

Για τη 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 τη θεραπεία συντήρησης στη σχιζοφρένεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Για τη θεραπεία των μειζόνων 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 δοκιμές, δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετο όφελος στην ομάδα που λάμβανε 600 mg σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε 300 mg (βλ. παράγραφο 5.1). Μεμονωμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την δόση των 600 mg. Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg πρέπει να αρχίζουν να χορηγούνται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Σε μεμονωμένους ασθενείς, σε σχέση με την ανοχή, οι κλινικές δοκιμές 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. Αντικαταθλιπτική δράση παρατηρήθηκε με 150 και 300 mg/ημέρα σε βραχυχρόνιες δοκιμές ως επιπρόσθετη θεραπεία (με αμιτριπτυλίνη, βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, ντουλοξετίνη,

εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σεφτραλίνη και βενλαφαζίνη – βλ. παράγραφο 5.1) και με 50 mg/ημέρα σε βραχυχρόνιες δοκιμές μονοθεραπείας. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ανεπιθύμητα συμβάντα 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 διηρημένες δόσεις των δισκίων Seroquel άμεσης αποδέσμευσης, μπορούν να αλλάξουν στο Seroquel XR λαμβάνοντας την ισοδύναμη συνολική ημερήσια δόση μία φορά την ημέρα. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας για κάθε ασθενή.

Ηλικιωμένοι

Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά και αντικαταθλιπτικά, το Seroquel XR πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου χορήγησης δόσης. Ο ρυθμός τιτλοποίησης της δόσης του Seroquel XR ίσως χρειασθεί να είναι πιο αργός, και η ημερήσια θεραπευτική δόση μικρότερη αυτής που χορηγείται σε νεότερους ασθενείς. Η μέση τιμή κάθαρσης της κουετιαπίνης από το πλάσμα ήταν κατά 30 - 50% μειωμένη σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με 50 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 50 mg/ημέρα έως μια αποτελεσματική δόση, ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το 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 δοκιμές παρουσιάζονται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κουετιαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Συνεπώς, το Seroquel XR πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ηπατική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου χορήγησης της δόσης. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να ξεκινούν με 50 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 50 mg/ημέρα έως μια αποτελεσματική δόση, ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος.

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κουετιαπίνη δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Κλινικές δοκιμές με κουετιαπίνη έχουν δείξει ότι εκτός από το γνωστό προφίλ ασφάλειας που έχει προσδιοριστεί σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8), ορισμένα ανεπιθύμητα συμβάντα εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες (αυξημένη όρεξη, αυξήσεις στην προλακτίνη του ορού, έμετος, ρινίτιδα και συγκοπή), ή μπορεί να έχουν διαφορετικές επιπτώσεις για παιδιά και εφήβους (εξωπυραμδικά συμπτώματα και ευερεθιστότητα) και αναγνωρίστηκε ένα ανεπιθύμητο συμβάν το οποίο δεν είχε προηγουμένως παρατηρηθεί σε μελέτες ενηλίκων (αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στις εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε παιδιά και εφήβους.

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

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε παιδιά και έφηβους ασθενείς, η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμδικών συμπτωμάτων (EPS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς υπό θεραπεία για σχιζοφρένεια, διπολική μανία και διπολική κατάθλιψη (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις, αυτοτραυματισμό και αυτοκτονία (συμβάντα που σχετίζονται με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός εμμένει μέχρι να υπάρξει σημαντική ύφεση των συμπτωμάτων. 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. Αποτελεί γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώτα στάδια της ανάρρωσης.

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

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες η κουετιαπίνη συνταγογραφείται, μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να εμφανίζουν συννοσηρότητα με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια. Οι ίδιες προφυλάξεις που παίρνονται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια, πρέπει, επομένως, να παίρνονται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

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

Σε μικρότερης διάρκειας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς (ηλικίας μικρότερης από 25 ετών) που ήταν υπό θεραπεία με κουετιαπίνη σε σύγκριση με εκείνους υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,0% έναντι 0%, αντίστοιχα). Σε κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η συχνότητα εμφάνισης συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία που παρατηρήθηκε σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς (ηλικίας μικρότερης από 25 ετών) ήταν 2,1% (3/144) για την κουετιαπίνη και 1,3% (1/75) για το εικονικό φάρμακο. Μία βασισμένη στον πληθυσμό αναδρομική μελέτη της κουετιαπίνης για τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας σε ασθενείς ηλικίας 25 έως 64 ετών χωρίς ιστορικό αυτοτραυματισμού κατά τη διάρκεια της χρήσης της κουετιαπίνης με άλλα αντικαταθλιπτικά.

Μεταβολικός κίνδυνος

Με δεδομένο τον παρατηρούμενο κίνδυνο επιδείνωσης του μεταβολικού τους προφίλ, περιλαμβανομένων μεταβολών του βάρους, της γλυκόζης αίματος (βλ. υπεργλυκαιμία) και των λιπιδίων, που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες, οι μεταβολικές παράμετροι των ασθενών πρέπει να αξιολογούνται κατά τον χρόνο της έναρξης της θεραπείας και οι μεταβολές των παραμέτρων αυτών πρέπει να ελέγχονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η επιδείνωση αυτών των παραμέτρων πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς, η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1).

Η χρήση της κουετιαπίνης συσχετίστηκε με την ανάπτυξη ακαθησίας, που χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση που συχνά συνοδεύεται από ανικανότητα να κάθεται ή να στέκεται ακίνητος ο ασθενής. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί μέσα στις πρώτες λίγες εβδομάδες θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Όψιμη δυσκινησία

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

Υπνηλία και ζάλη

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

Ορθοστατική υπόταση

Η θεραπεία με κουετιαπίνη έχει συσχετιστεί με ορθοστατική υπόταση και σχετική ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8) τα οποία, όπως η υπνηλία, έχουν έναρξη συνήθως κατά την αρχική περίοδο τιτλοποίησης της δόσης. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τα περιστατικά τυχαίου τραυματισμού (πτώση), ιδιαίτερα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς πρέπει να

συμβουλευούνται να είναι προσεκτικοί μέχρι να εξοικειωθούν με τις πιθανές επιδράσεις της φαρμακευτικής αγωγής.

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

Σύνδρομο υπνικής άπνοιας

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

Σπασμοί

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

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κουετιαπίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπερθερμία, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, και αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης. Σε μία τέτοια περίπτωση, η κουετιαπίνη πρέπει να διακόπτεται και να παρέχεται κατάλληλη ιατρική περίθαλψη.

Σοβαρή ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία

Σε κλινικές δοκιμές με κουετιαπίνη, έχει αναφερθεί σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $<0,5 \times 10^9/l$). Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας εμφανίστηκαν μέσα σε λίγους μήνες από την έναρξη της θεραπείας με κουετιαπίνη. Δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση με τη δόση. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ουδετεροπενία περιλαμβάνουν προϋπάρχοντα χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων (WBC) και ιστορικό φαρμακοεπαγόμενης ουδετεροπενίας. Ωστόσο, ορισμένες περιπτώσεις εμφανίστηκαν σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Η κουετιαπίνη 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 παρακολουθείται ο αριθμός ουδετερόφιλων (μέχρι να υπερβούν τον αριθμό $1,5 \times 10^9/l$) (βλ. παράγραφο 5.1).

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

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

Αντι-χολινεργικές (μουςκαρινικές) επιδράσεις

Η non-κουετιαπίνη, ένας ενεργός μεταβολίτης της κουετιαπίνης, έχει μέτρια έως ισχυρή συγγένεια προς αρκετούς υποτύπους μουςκαρινικών υποδοχέων. Αυτό συμβάλλει στις ανεπιθύμητες ενέργειες αντανακλώντας αντι-χολινεργικές επιδράσεις όταν η κουετιαπίνη χρησιμοποιείται στις συνιστώμενες δόσεις, όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που έχουν αντι-χολινεργικές επιδράσεις, και σε κατάσταση υπερδοσολογίας. Η κουετιαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς

που λαμβάνουν φάρμακα που έχουν αντι-χολινεργικές (μουσκαρινικές) επιδράσεις. Η κουετιαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπάρχουσα διάγνωση ή προηγούμενο ιστορικό κατακράτησης ούρων, κλινικά σημαντική υπερτροφία του προστάτη, εντερική απόφραξη ή συναφείς καταστάσεις, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας (βλ. παράγραφο 4.5, 4.8, 5.1 και 4.9).

Αλληλεπιδράσεις

Βλέπε παράγραφο 4.5.

Η ταυτόχρονη χρήση κουετιαπίνης με έναν ισχυρό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων, όπως η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοτοΐνη, μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα, το οποίο θα μπορούσε να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κουετιαπίνη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων, η έναρξη της θεραπείας με κουετιαπίνη πρέπει να γίνεται μόνο αν ο γιατρός εκτιμήσει ότι τα οφέλη της κουετιαπίνης υπερισχύουν των κινδύνων από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή στον επαγωγέα να γίνεται σταδιακά και, αν απαιτείται, να αντικαθίσταται από έναν μη-επαγωγέα (π.χ., βαλπροϊκό νάτριο).

Σωματικό βάρος

Αύξηση σωματικού βάρους έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με κουετιαπίνη, και πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των χρησιμοποιούμενων αντιψυχωσικών (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1).

Υπεργλυκαιμία

Έχει σπάνια αναφερθεί υπεργλυκαιμία και/ή ανάπτυξη ή επιδείνωση του διαβήτη που περιστασιακά σχετίζεται με κετοξέωση ή κόμα, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προηγούμενη αύξηση του σωματικού βάρους που μπορεί να είναι προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των χρησιμοποιούμενων αντιψυχωσικών. Ασθενείς υπό θεραπεία με οποιονδήποτε αντιψυχωσικό παράγοντα, συμπεριλαμβανομένης της κουετιαπίνης, πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, 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 δοκιμές με κουετιαπίνη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των τριγλυκεριδίων, της LDL και της ολικής χοληστερόλης, και μειώσεις της HDL χοληστερόλης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μεταβολές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Παράταση του QT διαστήματος

Στις κλινικές δοκιμές και κατά τη χρήση σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η κουετιαπίνη δεν συσχετίστηκε με εμμένουσα αύξηση στα απόλυτα QT διαστήματα. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχει αναφερθεί παράταση του QT με την κουετιαπίνη σε θεραπευτικές δόσεις (βλ. παράγραφο 4.8) και σε υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.9). Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κουετιαπίνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT. Επίσης, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κουετιαπίνη συνταγογραφείται είτε με φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το QT διάστημα, ή με ταυτόχρονη χορήγηση με νευροληπτικά, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία (βλ. παράγραφο 4.5).

Καρδιομυοπάθεια και μυοκαρδίτιδα

Καρδιομυοπάθεια και μυοκαρδίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με υποψία καρδιομυοπάθειας ή μυοκαρδίτιδας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της κουετιαπίνης.

Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένων Συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης (TEN), Οξείας Γενικευμένης Εξανθηματικής Φλυκταίνωσης (AGEP), Πολύμορφου Ερυθήματος (EM) και Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, με τη θεραπεία με κουετιαπίνη. Οι σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται συχνά με ένα ή περισσότερα των ακόλουθων συμπτωμάτων: εκτεταμένο δερματικό εξάνθημα που μπορεί να είναι κνησμώδες ή να σχετίζεται με φλύκταινες, αποφολιδωτική δερματίτιδα, πυρετός, λεμφαδενοπάθεια και πιθανή ηωσινοφιλία ή ουδετεροφιλία. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις εμφανίστηκαν εντός 4 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας με κουετιαπίνη, μερικές αντιδράσεις DRESS σημειώθηκαν εντός 6 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας με κουετιαπίνη. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, η κουετιαπίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας.

Απόσυρση

Μετά την απότομη διακοπή της κουετιαπίνης, έχουν περιγραφεί οξέα συμπτώματα απόσυρσης, όπως αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Συνιστάται σταδιακή απόσυρση για περίοδο τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια

Η κουετιαπίνη δεν είναι εγκεκριμένη για την θεραπεία ψύχωσης-σχετιζόμενης με άνοια.

Παρατηρήθηκε περίπου τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων από τα εγκεφαλικά αγγεία σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με άνοια, με ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά. Ο μηχανισμός αυτής της αύξησης του κινδύνου δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί να αποκλειστεί αύξηση του κινδύνου για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλες ομάδες ασθενών. Η κουετιαπίνη 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. Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες της κουετιαπίνης διάρκειας 10 εβδομάδων, στον ίδιο πληθυσμό ασθενών (n=710, μέση ηλικία:83 έτη, εύρος: 56-99 έτη), η συχνότητα εμφάνισης θνησιμότητας στους ασθενείς που έλαβαν κουετιαπίνη ήταν 5,5% έναντι 3,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές απεβίωσαν από διάφορες αιτίες, οι οποίες θεωρούνται αναμενόμενες σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με νόσο του Parkinson (PD)/παρκινσονισμό

Μία βασισμένη στον πληθυσμό αναδρομική μελέτη της κουετιαπίνης για τη θεραπεία των ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, έδειξε αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά τη χρήση της κουετιαπίνης σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών. Αυτή η συσχέτιση δεν υπήρχε όταν οι ασθενείς με νόσο του Parkinson εξαιρέθηκαν από την ανάλυση. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε περίπτωση που η κουετιαπίνη συνταγογραφείται σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Δυσφαγία

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

Δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εντερική απόφραξη. Με την κουετιαπίνη έχουν αναφερθεί δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.8). Περιλαμβάνονται αναφορές θανάτων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εντερικής απόφραξης, περιλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα ταυτόχρονα, τα οποία μειώνουν την εντερική κινητικότητα και/ή εκείνων που μπορεί να μην αναφέρουν συμπτώματα δυσκοιλιότητας. Ασθενείς με εντερική απόφραξη/ειλεό πρέπει να αντιμετωπίζονται με στενή παρακολούθηση και επείγουσα φροντίδα.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα. Καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 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 κουετιαπίνη και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Παγκρεατίτιδα

Έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα σε κλινικές δοκιμές και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Μεταξύ των αναφορών μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, ενώ δεν συγγέονταν όλες οι περιπτώσεις με παράγοντες κινδύνου, πολλοί ασθενείς είχαν παράγοντες, οι οποίοι είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την παγκρεατίτιδα, όπως αυξημένα τριγλυκερίδια (βλ. παράγραφο 4.4), χολολιθίαση και κατανάλωση αλκοόλ.

Πρόσθετες πληροφορίες

Τα στοιχεία σχετικά με την κουετιαπίνη σε συνδυασμό με divalproex ή λίθιο σε οξέα μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η θεραπεία συνδυασμού ήταν καλά ανεκτή (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3η εβδομάδα.

Λακτόζη

Τα δισκία του Seroquel XR περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το Seroquel XR 50 mg, 150 mg και 200 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερα νατρίου».

Το Seroquel XR 300 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και το Seroquel XR 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχουν 27 mg νατρίου ανά δισκίο, που ισοδυναμεί με 1,35% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Κακή χρήση και κατάχρηση

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεδομένων των κύριων επιδράσεων της κουετιαπίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα και με αλκοόλ.

Πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεραπεία ασθενών που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που έχουν αντιχολινεργικές (μουςκαρινικές) επιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4 είναι το ένζυμο που είναι πρωτίστως υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της κουετιαπίνης μέσω του κυτοχρώματος P450. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση κουετιαπίνης (σε δοσολογία των 25 mg) με κετοκοναζόλη, που είναι αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε αύξηση 5 έως 8 φορές του εμβαδού της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) για την κουετιαπίνη. Βάσει αυτού, η ταυτόχρονη χρήση κουετιαπίνης με αναστολείς του CYP3A4 αντενδείκνυται. Επίσης, δεν συνιστάται η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κουετιαπίνη.

Σε μία δοκιμή πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της κουετιαπίνης χορηγούμενης πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με καρβαμαζεπίνη (έναν γνωστό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων), η συγχορήγηση της καρβαμαζεπίνης αύξησε σημαντικά την κάθαρση της κουετιαπίνης. Αυτή η αύξηση στην κάθαρση μείωσε τη συστηματική έκθεση της κουετιαπίνης κατά μέσο όρο σε ποσοστό 13% [όπως υπολογίζεται από το εμβαδόν της επιφάνειας

κάτω από την καμπύλη (AUC)] της έκθεσης της κουετιαπίνης όταν χορηγείται μόνη της, αν και σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίδραση. Ως συνέπεια αυτής της αλληλεπίδρασης, μπορεί να υπάρξουν μικρότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κουετιαπίνη. Η συγχορήγηση κουετιαπίνης και φαινυτοΐνης (άλλος επαγωγέας των μικροσωμιακών ενζύμων) προκάλεσε πολύ αυξημένη κάθαρση της κουετιαπίνης, σε ποσοστό περίπου 450%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων, η έναρξη της θεραπείας με κουετιαπίνη πρέπει να γίνεται μόνο αν ο γιατρός εκτιμήσει ότι τα οφέλη της κουετιαπίνης υπερিশχύουν των κινδύνων από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή στον επαγωγέα να γίνεται σταδιακά και, αν απαιτείται, να αντικαθίσταται από έναν μη-επαγωγέα (π.χ., βαλπροϊκό νάτριο) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά από τη συγχορήγηση των αντικαταθλιπτικών μιπραμίνη (γνωστό αναστολέα του CYP2D6) ή φλουοξετίνη (γνωστού αναστολέα των CYP3A4 και CYP2D6).

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά από τη συγχορήγηση των αντιψυχωσικών ρισπεριδόνη ή αλοπεριδόλη. Η ταυτόχρονη χρήση κουετιαπίνης και θειοριδαζίνης προκάλεσε αυξημένη κάθαρση της κουετιαπίνης, περίπου κατά 70%.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε μετά από συγχορήγηση με σιμετιδίνη.

Η φαρμακοκινητική του λιθίου δεν μεταβλήθηκε όταν συγχορηγήθηκε με κουετιαπίνη.

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και Seroquel XR έναντι εικονικού φαρμάκου και Seroquel XR σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, παρατηρήθηκαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σχετικών με το εξωπυραμιδικό σύστημα συμβάντων (ιδιαίτερα τρόμου), υπηλίας και αύξησης του σωματικού βάρους στην ομάδα προσθήκης του λιθίου σε σύγκριση με την ομάδα προσθήκης του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1).

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

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

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κουετιαπίνη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηλεκτρολυτική ανισορροπία ή ότι αυξάνουν το QT διάστημα.

Σε ασθενείς που έχουν λάβει κουετιαπίνη, υπήρξαν αναφορές ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε ενζυμικούς ανοσοπροσδιορισμούς για τη μεθαδόνη και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Συνιστάται επιβεβαίωση των αμφισβητούμενων αποτελεσμάτων του ανοσολογικού ελέγχου με κατάλληλη τεχνική χρωματογραφίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Πρώτο τρίμηνο

Ο μέτριος όγκος δημοσιευμένων δεδομένων εκτεθειμένων κυήσεων (δηλ. μεταξύ 300-1000 εκβάσεων κυήσεων), περιλαμβανομένων ατομικών αναφορών και ορισμένων μελετών παρατήρησης, δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών λόγω της θεραπείας. Ωστόσο, με βάση το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς,

η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν τα οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους.

Τρίτο τρίμηνο

Τα νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (περιλαμβανομένης της κουετιαπίνης) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, κινδυνεύουν από ανεπιθύμητες ενέργειες, περιλαμβανομένων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης, που μπορεί να ποικίλλουν σε βαρύτητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές διέγερσης, υπερτονίας, υποτονίας, τρόμου, υπνηλίας, αναπνευστικής δυσχέρειας ή διαταραχής πρόσληψης τροφής. Κατά συνέπεια, τα νεογέννητα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεδομένων των κύριων επιδράσεών της στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η κουετιαπίνη μπορεί να παρεμβαίνει στις 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 κουετιαπίνη ($\geq 10\%$) είναι υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, ξηροστομία, συμπτώματα από απόσυρση (διακοπή), αυξήσεις των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στον ορό, αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως της LDL χοληστερόλης), μειώσεις της HDL χοληστερόλης, αύξηση του σωματικού βάρους, μειωμένη αιμοσφαιρίνη και εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Οι συχνότερες εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία με κουετιαπίνη, παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 1) σύμφωνα με το υπόδειγμα που συστήνεται από το Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών (CIOMS III Working Group; 1995).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με θεραπεία κουετιαπίνης

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

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη Γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη ²²	Λευκοπενία ^{1,28} , μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένα ηωσινόφιλα ²⁷	Ουδετεροπενία ¹ , Θρομβοπενία, Αναμία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ¹³	Ακοκκιοκυτταραιμία ²⁶		

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη Γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία (περιλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων)		Αναφυλακτική αντίδραση ⁵	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υπερπρολακτιναιμία ¹⁵ , μειώσεις της ολικής T ₄ ²⁴ , μειώσεις της ελεύθερης T ₄ ²⁴ , μειώσεις της ολικής T ₃ ²⁴ , αυξήσεις της TSH ²⁴	Μειώσεις της ελεύθερης T ₃ ²⁴ , Υποθυρεοειδισμός ²¹		Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αυξήσεις των επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού ^{10,30} Αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως LDL χοληστερόλης) ^{1, 30} Μειώσεις της HDL χοληστερόλης ^{17, 30} , Αύξηση βάρους ^{8,30}	Αυξημένη όρεξη, αυξημένη γλυκόζη αίματος σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα ^{6,30}	Υπονατριαιμία ¹⁹ , Σακχαρώδης Διαβήτης ^{1,5} , Επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη	Μεταβολικό σύνδρομο ²⁹		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Μη φυσιολογικά όνειρα και εφιάλτες, Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά ²⁰		Υπνοβασία και σχετικές αντιδράσεις, όπως ομιλία κατά τον ύπνο και σχετιζόμενη με τον ύπνο διατροφική διαταραχή		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη ^{4,16} , υπνηλία ^{2,16} , κεφαλαλγία, Εξωπυραμидικά συμπτώματα ^{1,21}	Δυσαρθρία	Σπασμοί ¹ , Σύνδρομο ανήσυχων ποδών, Όψιμη δυσκινησία ^{1,5} , Συγκοπή ^{4,16} , Συγχυτική κατάσταση			
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία ⁴ , Αίσθημα παλμών ²³	Παράταση του διαστήματος QT ^{1,12,18} Βραδυκαρδία ³²			Καρδιομυοπάθεια, Μυοκαρδίτιδα
Οφθαλμικές διαταραχές		Θαμπή όραση				

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη Γνωστές
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση ^{4,16}		Φλεβική θρομβοεμβολή ¹		Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ³³
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια ²³	Ρινίτιδα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ξηροστομία	Δυσκοιλιότητα, δυσπεγία, έμετος ²⁵	Δυσφαγία ⁷	Παγκρεατίτιδα ¹ , Εντερική απόφραξη/Είλεός		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ορού (ALT) ³ , Αυξήσεις των επιπέδων της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (gamma-GT) ³	Αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ορού (AST) ³	Ίκτερος ⁵ , Ηπατίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					Αγγειοοίδημα ⁵ , Σύνδρομο Stevens-Johnson ⁵	Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση, Πολύμορφο Ερύθημα, Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP), Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS), Δερματική αγγειίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					Ραβδομύλυση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Κατακράτηση ούρων			
Καταστάσεις της κήσης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου						Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών ³¹

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη Γνωστές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Σεξουαλική δυσλειτουργία	Πριαπισμός, γαλακτόρροια, οίδημα μαστών, διαταραχές εμμήνου ρύσης		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συμπτώματα απόσυρσης (διακοπής) ^{1,9}	Ήπια εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα, πυρεξία		Κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο ¹ , υποθερμία		
Παρακλινικές εξετάσεις				Αυξήσεις της φωσφοκινάσης της κρεατίνης αίματος ¹⁴		

1. Βλ. παράγραφο 4.4
2. Μπορεί να εμφανισθεί υπνηλία, συνήθως κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και γενικά υποχωρεί με τη συνέχιση της χορήγησης της κουετιαπίνης.
3. Ασυμπτωματικές αυξήσεις (μεταβολή από το φυσιολογικό έως >3x ULN σε οποιονδήποτε χρόνο) των επιπέδων των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST) ή των επιπέδων της γ-GT έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κουετιαπίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη συνέχιση της θεραπείας με κουετιαπίνη.
4. Όπως με άλλα αντιψυχωσικά με δράση άλφα1-αδρενεργικών αποκλειστών, η κουετιαπίνη μπορεί συχνά να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση που σχετίζεται με ζάλη, ταχυκαρδία και, σε ορισμένους ασθενείς, συγκοπή, ιδιαίτερα κατά την αρχική περίοδο τιτλοποίησης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).
5. Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει πραγματοποιηθεί μόνο από στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία της κουετιαπίνης σε μορφή άμεσης αποδέσμευσης.
6. 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.
7. Αύξηση στο ποσοστό της δυσφαγίας με κουετιαπίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε μόνο στις κλινικές δοκιμές σε διπολική κατάθλιψη.
8. Βάσει >7% αύξησης του σωματικού βάρους από την έναρξη. Εμφανίζεται στους ενήλικες, κυρίως κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.
9. Σε οξείες κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, οι οποίες αξιολόγησαν τα συμπτώματα διακοπής, τα ακόλουθα συμπτώματα απόσυρσης παρατηρήθηκαν πιο συχνά: αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων μειώθηκε σημαντικά 1 εβδομάδα μετά την διακοπή.
10. Τριγλυκερίδια ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/l) (ασθενείς ≥ 18 ετών) ή ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (ασθενείς <18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση.
11. Χοληστερόλη ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (ασθενείς ≥ 18 ετών) ή ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (ασθενείς <18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση. 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).
12. Βλ. κείμενο παρακάτω.
13. Αιμοπετάλια $\leq 100 \times 10^9/l$ τουλάχιστον σε μία περίπτωση.
14. Βάσει αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων σε κλινικές δοκιμές όπου η αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατίνης στο αίμα δεν σχετίζεται με κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο.
15. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς > των 18 ετών): >20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 pmol/l) άνδρες, >30 $\mu\text{g/l}$ (>1304,34 pmol/l) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή.
16. Μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις.
17. HDL χοληστερόλη: <40 mg/dL (1,025 mmol/l) άνδρες, <50 mg/dl (1,282 mmol/l) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή.
18. Συχνότητα εμφάνισης ασθενών που είχαν μεταβολή του QTc από <450 msec σε ≥ 450 msec, με αύξηση ≥ 30 msec. Σε δοκιμές κουετιαπίνης ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η μέση μεταβολή και η συχνότητα εμφάνισης των ασθενών που είχαν μεταβολή σε κλινικά σημαντικό επίπεδο, είναι παρόμοιες ανάμεσα στην κουετιαπίνη και το εικονικό φάρμακο.

19. Μεταβολή από >132 mmol/l έως ≤ 132 mmol/l τουλάχιστον σε μια περίπτωση.
20. Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με κουετιαπίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1).
21. Βλ. παράγραφο 5.1
22. Μειωμένη αιμοσφαιρίνη στα ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) στους άνδρες, στα ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) στις γυναίκες, εμφανίστηκε τουλάχιστον μία φορά στο 11% των ασθενών της κουετιαπίνης σε όλες τις δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων των παρατάσεων με ανοικτή επισήμανση. Γι' αυτούς τους ασθενείς, η μέση μέγιστη μείωση της αιμοσφαιρίνης ανά πάσα στιγμή ήταν -1,50 g/dl.
23. Αυτές οι αναφορές συχνά συνέβησαν στα πλαίσια ταχυκαρδίας, ζάλης, ορθοστατικής υπότασης και/ή υποκείμενης καρδιακής/αναπνευστικής νόσου.
24. Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε δυναμικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις δοκιμές. Οι μεταβολές στην ολική T_4 , στην ελεύθερη T_4 , στην ολική T_3 και στην ελεύθερη T_3 ορίζονται ως $<0,8 \times LLN$ (pmol/l) και η μεταβολή της TSH είναι > 5 mIU/l ανά πάσα στιγμή.
25. Με βάση το αυξημένο ποσοστό εμέτου σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).
26. Με βάση τη μεταβολή στα ουδετερόφιλα από $> = 1,5 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη σε $<0,5 \times 10^9/l$ σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και με βάση τους ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία ($<0,5 \times 10^9/l$) και λοίμωξη κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών δοκιμών της κουετιαπίνης (βλ. παράγραφο 4.4).
27. Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε δυναμικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις δοκιμές. Οι μεταβολές των ηωσινοφίλων ορίζονται ως $>1 \times 10^9$ κύτταρα/l σε οποιονδήποτε χρόνο.
28. Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε δυναμικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις δοκιμές. Οι μεταβολές WBCs ορίζονται ως $\leq 3 \times 10^9$ κύτταρα/l σε οποιονδήποτε χρόνο.
29. Με βάση αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων μεταβολικού συνδρόμου από όλες τις κλινικές δοκιμές με την κουετιαπίνη.
30. Σε ορισμένους ασθενείς, παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες επιδείνωση περισσότερων του ενός μεταβολικών παραγόντων βάρους, γλυκόζης αίματος και λιπιδίων (βλ. παράγραφο 4.4).
31. Βλ. παράγραφο 4.6
32. Μπορεί να εμφανιστεί κατά την έναρξη ή κοντά στην έναρξη της θεραπείας και να συσχετισθεί με υπόταση και/ή συγκοπή. Η συχνότητα βασίζεται σε αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων βραδυκαρδίας και σχετικών συμβάντων σε όλες τις κλινικές δοκιμές με την κουετιαπίνη.
33. Βάσει μίας αναδρομικής μη τυχαιοποιημένης επιδημιολογικής μελέτης.

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

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) σε συνδυασμό με τη θεραπεία με κουετιαπίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους που έχουν συσχετισθεί με θεραπεία κουετιαπίνης και παρουσιάζονται με υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με τους ενήλικες, ή δεν διαπιστώθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων συμβάντων κατατάσσονται σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές ($>1/10$), συχνές ($>1/100$, $<1/10$), όχι συχνές ($>1/1000$, $<1/100$), σπάνιες ($>1/10.000$, $<1/1000$) και πολύ σπάνιες ($<1/10.000$).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Αυξήσεις της προλακτίνης ¹	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αυξημένη όρεξη	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Εξωπυραμидικά συμπτώματα ^{3,4}	Συγκοπή
Αγγειακές διαταραχές	Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης ²	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Ρινίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Ευερεθιστότητα ³

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων,
Μεσογείων 284,
GR-15562 Χολαργός,
Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337,
Φαξ: + 30 21 06549585,
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Γενικά, τα σημεία και τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν αυτά που προκύπτουν από την επίταση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων της δραστικής ουσίας, δηλαδή, υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία, υπόταση και αντι-χολινεργικές επιδράσεις. Η υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT, σπασμούς, επιληπτική κατάσταση, ραβδομύωση, αναπνευστική καταστολή, κατακράτηση ούρων, σύγχυση, παραλήρημα, και/ή διέγερση, κόμα και θάνατο. Ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο από τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4, Ορθοστατική υπόταση).

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την κουετιαπίνη. Σε περιπτώσεις σοβαρών σημείων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμπλοκής πολλών φαρμάκων, και συνιστώνται διαδικασίες εντατικής περίθαλψης, περιλαμβανομένης της επίτευξης και διατήρησης ανοικτών των αεραγωγών, της εξασφάλισης επαρκούς οξυγόνωσης και αερισμού, και της παρακολούθησης και υποστήριξης του καρδιαγγειακού συστήματος.

Με βάση τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, οι ασθενείς με παραλήρημα και διέγερση και αδιαμφισβήτητο αντι-χολινεργικό σύνδρομο μπορούν να αντιμετωπισθούν με 1-2 mg φυσοστιγμίνης (υπό συνεχή παρακολούθηση μέσω ΗΚΓ). Δεν συνιστάται ως πάγια θεραπεία, λόγω πιθανής αρνητικής επίδρασης της φυσοστιγμίνης στην καρδιακή αγωγιμότητα. Η φυσοστιγμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν δεν υπάρχουν παρεκκλίσεις στο ΗΚΓ. Μη χρησιμοποιείτε τη φυσοστιγμίνη σε περίπτωση δυσρυθμιών, οποιουδήποτε βαθμού καρδιακού αποκλεισμού ή διεύρυνση του συμπλέγματος QRS.

Παρόλο που δεν έχει διερευνηθεί η παρεμπόδιση απορρόφησης του φαρμάκου σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μπορεί να ενδείκνυται η γαστρική πλύση σε σοβαρή δηλητηρίαση και, αν είναι δυνατόν, να πραγματοποιηθεί εντός μίας ώρας από την κατάποση. Πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ενεργού άνθρακα.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με κουετιαπίνη, η ανθεκτική υπόταση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τα κατάλληλα μέτρα, όπως με ενδοφλέβια υγρά και/ή συμπαθητικομιμητικούς παράγοντες. Η επινεφρίνη και η ντοπαμίνη θα πρέπει να αποφεύγονται, επειδή η διέγερση των βήτα υποδοχέων μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση στο πλαίσιο του επαγόμενου από την κουετιαπίνη αποκλεισμού των άλφα υποδοχέων.

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

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, υπάρχει καθυστερημένη μέγιστη καταστολή και μέγιστος παλμός και παρατεταμένη ανάνηψη σε σύγκριση με την υπερδοσολογία με κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, έχει αναφερθεί σχηματισμός γαστρικού πηλήματος και συνιστάται κατάλληλη διαγνωστική απεικόνιση για την περαιτέρω καθοδήγηση της διαχείρισης του ασθενούς. Η συνήθης γαστρική πλύση μπορεί να μην είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση του πηλήματος λόγω της ομοιάζουσας με κόμμι κολλώδους συνοχής της μάζας.

Η ενδοσκοπική αφαίρεση φαρμακοπηλήματος έχει πραγματοποιηθεί με επιτυχία σε ορισμένες περιπτώσεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψυχωσικά· Διαζεπίνες, οξαζεπίνες και θειαζεπίνες
κωδικός ATC: N05A H04

Μηχανισμός δράσης

Η κουετιαπίνη είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας. Η κουετιαπίνη και ο δραστικός ανθρώπινος μεταβολίτης στο πλάσμα, πορ-κουετιαπίνη, αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστικών υποδοχέων. Η κουετιαπίνη και η πορ-κουετιαπίνη εμφανίζουν συγγένεια προς τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5HT₂) και τους υποδοχείς D₁ και D₂ της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. 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. Η κουετιαπίνη και η πορ-κουετιαπίνη δεν εμφανίζουν αξιοσημείωτη συγγένεια προς τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών, αλλά υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους άλφα1 αδρενεργικούς υποδοχείς και μέτρια συγγένεια προς τους άλφα2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Επίσης, η κουετιαπίνη έχει χαμηλή ή καμία συγγένεια προς τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, ενώ η πορ-κουετιαπίνη έχει μέτρια έως υψηλή συγγένεια προς αρκετούς μουσκαρινικούς υποδοχείς, το οποίο θα μπορούσε να εξηγήσει τις αντι-χολινεργικές (μουσκαρινικές) επιδράσεις. Η αναστολή του μεταφορέα της νορεπινεφρίνης (NET) και η μερική αγωνιστική δράση στις θέσεις 5HT1A από τη πορ-κουετιαπίνη, μπορεί να συνεισφέρουν στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του Seroquel XR ως αντικαταθλιπτικού.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κουετιαπίνη είναι δραστική σε δοκιμασίες ελέγχου της αντιψυχωσικής δράσης, όπως στην εξαρτημένη αποφυγή. Επίσης, αποκλείει τη δράση των αγωνιστών της ντοπαμίνης, μετρούμενη είτε σε σχέση με τη συμπεριφορά ή ηλεκτροφυσιολογικά, και αυξάνει τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της ντοπαμίνης, που αποτελεί νευροχημικό δείκτη αποκλεισμού των D₂ υποδοχέων.

Σε προκλινικές δοκιμασίες που είναι προγνωστικές εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, η κουετιαπίνη διαφέρει από τα τυπικά αντιψυχωσικά και εμφανίζει ένα άτυπο προφίλ. Η κουετιαπίνη δεν προκαλεί υπερευαισθησία των υποδοχέων D₂ της ντοπαμίνης μετά από χρόνια χορήγηση. Η κουετιαπίνη προκαλεί μόνο ελαφρά καταληψία σε δόσεις ικανές να αποκλείσουν τους υποδοχείς D₂ της ντοπαμίνης. Η κουετιαπίνη παρουσιάζει εκλεκτικότητα προς το μεταιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των μεσομειχμιακών, αλλά όχι των μελανοραβδωτών νευρώνων που περιέχουν ντοπαμίνη, μετά από χρόνια χορήγηση. Η κουετιαπίνη επιδεικνύει ελάχιστη προδιάθεση για δυστονία σε πιθήκους της οικογένειας Cebus που ευαισθητοποιήθηκαν με αλοπεριδόλη ή που δεν είχαν λάβει άλλα φάρμακα, μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.8).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σχιζοφρένεια

Η αποτελεσματικότητα του Seroquel XR στην θεραπεία της σχιζοφρένειας αποδείχθηκε σε μια δοκιμή 6 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που πληρούσαν τα DSM-IV κριτήρια για σχιζοφρένεια, και σε μια ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη αλλαγής από Seroquel άμεσης αποδέσμευσης σε Seroquel XR σε κλινικά σταθεροποιημένους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Η κύρια μεταβλητή έκβασης στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή ήταν η μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας PANSS από την τιμή αναφοράς στην τελική εκτίμηση. Το Seroquel XR χορηγούμενο σε δοσολογία 400 mg/ημέρα, 600 mg/ημέρα και 800 mg/ημέρα συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις των ψυχωσικών συμπτωμάτων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Το μέγεθος της επίδρασης των 600 mg και 800 mg ήταν μεγαλύτερο από αυτό της δόσης των 400 mg.

Στην 6 εβδομάδων ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη αλλαγής, η κύρια μεταβλητή 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 οποιαδήποτε επίσκεψη. Στους σταθεροποιημένους ασθενείς με Seroquel άμεσης αποδέσμευσης 400 mg μέχρι 800 mg, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε όταν οι ασθενείς άλλαξαν στην ισοδύναμη ημερήσια δόση του Seroquel XR χορηγούμενη μία φορά την ημέρα.

Σε μία μακροχρόνια 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. Οι εκτιμώμενοι κίνδυνοι 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 (διάμεση τιμή 7 μήνες). Συγκεκριμένα, με την πιο μακροχρόνια θεραπεία με Seroquel XR δεν αυξήθηκαν οι

αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με το εξωπυραμιδικό σύστημα και την αύξηση του βάρους.

Διπολική διαταραχή

Στην θεραπεία μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων, σε δύο δοκιμές μονοθεραπείας, το Seroquel έδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στην ελάττωση των μανιακών συμπτωμάτων σε 3 και 12 εβδομάδες. Σε μία επιπρόσθετη 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 τον συνδυασμό του Seroquel με divalproex ή λίθιο στα οξέα μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια σε 3 και 6 εβδομάδες είναι περιορισμένα, ωστόσο, η θεραπεία συνδυασμού ήταν καλά ανεκτή. Τα στοιχεία έδειξαν προσθετική επίδραση την 3η εβδομάδα. Μια δεύτερη μελέτη δεν απέδειξε προσθετική επίδραση την 6η εβδομάδα.

Σε μία κλινική δοκιμή, 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 δοκιμές με κουετιαπίνη, με διάρκεια 8 εβδομάδες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική I ή II διαταραχή, το Seroquel άμεσης αποδέσμευσης 300 mg και 600 mg ήταν σημαντικά ανώτερο από το εικονικό φάρμακο που χορηγήθηκε στους ασθενείς για τα σχετικά μέτρα 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 επίδρασης ανάμεσα στους ασθενείς που πήραν 300 mg Seroquel άμεσης αποδέσμευσης και σε αυτούς που πήραν δόση 600 mg.

Σε δύο από αυτές τις μελέτες στη φάση συντήρησης, αποδείχθηκε ότι μακροχρόνια θεραπεία σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο Seroquel άμεσης αποδέσμευσης 300 ή 600 mg, ήταν αποτελεσματική συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο όσον αφορά στα καταθλιπτικά συμπτώματα, αλλά όχι όσον αφορά στα μανιακά συμπτώματα.

Σε δύο μελέτες για την πρόληψη των υποτροπών όπου αξιολογήθηκε η κουετιαπίνη σε συνδυασμό με σταθεροποιητές της διάθεσης, σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά ή μικτά επεισόδια διάθεσης, ο συνδυασμός με κουετιαπίνη ήταν ανώτερος από τη μονοθεραπεία με σταθεροποιητές της διάθεσης ως προς την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιουδήποτε συμβάντος διάθεσης (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού). Η κουετιαπίνη χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα, συνολικά 400 mg έως 800 mg την ημέρα, σαν θεραπεία συνδυασμού με λίθιο ή βαλπροϊκό.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και Seroquel XR έναντι εικονικού φαρμάκου και Seroquel XR σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, η διαφορά της μέσης βελτίωσης της βαθμολογίας YMRS (κλίμακα βαθμολογίας της μανίας του Young) μεταξύ της ομάδας προσθήκης του λιθίου και της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου ήταν 2,8 μονάδες και η διαφορά στο % ποσοστό των ανταποκριθέντων (οριζόμενο ως 50% βελτίωση από την αρχική βαθμολογία YMRS) ήταν 11% (79% στην ομάδα προσθήκης του λιθίου έναντι 68% στην ομάδα προσθήκης του εικονικού φαρμάκου).

Σε μία μακροχρόνια μελέτη (μέχρι 2 χρόνια θεραπεία) όπου αξιολογήθηκε η πρόληψη υποτροπών σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά ή μικτά επεισόδια διάθεσης, η κουετιαπίνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο ως προς την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιουδήποτε συμβάντος διάθεσης (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού), σε ασθενείς με διπολική διαταραχή I. Ο αριθμός των ασθενών με ένα συμβάν διάθεσης ήταν 91 (22,5%) στην ομάδα της κουετιαπίνης, 208 (51,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 95 (26,1%) στην ομάδα θεραπείας με λίθιο, αντίστοιχα. Σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην κουετιαπίνη, όταν έγινε σύγκριση της συνέχισης θεραπείας με κουετιαπίνη με την αλλαγή θεραπείας σε λίθιο, τα αποτελέσματα υποδείκνυαν ότι η

αλλαγή θεραπείας σε λίθιο δε φαίνεται να σχετίζεται με τον αυξημένο χρόνο μέχρι την υποτροπή του συμβάντος 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 (αμιτριπτυλίνη, βουπροπρόνη, σιταλοπράμη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σεφτραλίνη ή βενλαφαξίνη), επέδειξε ανωτερότητα έναντι της μονοθεραπείας με αντικαταθλιπτικά στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως μετρήθηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στη MADRS (μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων έναντι του εικονικού φαρμάκου 2-3,3 βαθμοί).

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

Οι ακόλουθες μελέτες πραγματοποιήθηκαν με 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 θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης με Seroquel XR για τουλάχιστον 12 εβδομάδες, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε Seroquel XR μία φορά ημερησίως ή 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 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^η 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. παράγραφο 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 δοκιμές 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 την κουετιαπίνη και 8,0% για το εικονικό φάρμακο, διπολική μανία: 11,2% για την κουετιαπίνη και 11,4% για το εικονικό φάρμακο). Υψηλότερα ποσοστά εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων παρατηρήθηκαν στους ασθενείς υπό θεραπεία με κουετιαπίνη σε σύγκριση με εκείνους υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε βραχυχρόνιες κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και

διπολική κατάθλιψη. Σε βραχυχρόνιες δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο στη διπολική κατάθλιψη, η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 8,9% για την κουετιαπίνη σε σύγκριση με 3,8% για το εικονικό φάρμακο. Σε βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές 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 δοκιμή 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 στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η συχνότητα εμφάνισης των εξατομικευμένων ανεπιθύμητων συμβάντων (π.χ., ακαθησία, εξωπυραμιδική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα και μυϊκή ακαμψία) δεν ξεπερνούσε το 4% σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας.

Σε βραχυχρόνιες μελέτες (που κυμαίνονται από 3 έως 8 εβδομάδες) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, με σταθερή δόση (50 mg/ημέρα έως 800 mg/ημέρα), η μέση αύξηση του σωματικού βάρους για τους ασθενείς υπό θεραπεία με κουετιαπίνη 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 αύξηση 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 κουετιαπίνη που αύξησαν $\geq 7\%$ 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 αύξηση για τις ημερήσιες δόσεις των 600 και 800 mg), σε σύγκριση με το 3,7% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και Seroquel XR έναντι εικονικού φαρμάκου και Seroquel XR σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, έδειξε ότι ο συνδυασμός Seroquel XR με λίθιο οδηγεί σε περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα (63% έναντι 48% στο Seroquel XR σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο). Τα αποτελέσματα ασφάλειας έδειξαν υψηλότερη συχνότητα αναφερόμενων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων στο 16,8% των ασθενών της ομάδας προσθήκης του λιθίου και στο 6,6% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου, η πλειοψηφία των οποίων περιλάμβανε τρόμο, αναφερόμενο στο 15,6% των ασθενών της ομάδας προσθήκης του λιθίου και στο 4,9% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα εμφάνισης της υπνηλίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα προσθήκης Seroquel XR και λιθίου (12,7%) σε σύγκριση με την ομάδα προσθήκης του Seroquel XR με το εικονικό φάρμακο (5,5%). Επιπλέον, υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στην ομάδα προσθήκης του λιθίου (8,0%) είχαν αύξηση βάρους ($\geq 7\%$) στο τέλος της θεραπείας σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου (4,7%).

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

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια, η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων από τα εγκεφαλικά αγγεία ανά 100 ασθενείς-έτη δεν ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε κουετιαπίνη σε σχέση με αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Σε όλες τις βραχυχρόνιες δοκιμές 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 μεταβολή του αριθμού ουδετερόφιλων $< 1,5 \times 10^9/L$ ήταν 1,9% σε ασθενείς που

χορηγήθηκε κουετιαπίνη σε σύγκριση με 1,5% σε ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης των μεταβολών σε $>0,5-1,0 \times 10^9/l$ ήταν η ίδια (0,2%) σε ασθενείς που χορηγήθηκε κουετιαπίνη με τους ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Σε όλες τις κλινικές δοκιμές (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοικτής επισήμανσης, συγκριτικές με δραστική ουσία) σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την έναρξη $\geq 1,5 \times 10^9/l$, η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού με μεταβολή του αριθμού ουδετερόφιλων $<1,5 \times 10^9/l$ ήταν 2,9% και έως $<0,5 \times 10^9/l$ ήταν 0,21% σε ασθενείς που χορηγήθηκε κουετιαπίνη.

Η θεραπεία με κουετιαπίνη συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Η συχνότητα εμφάνισης μεταβολών της TSH ήταν 3,2 % για την κουετιαπίνη έναντι 2,7 % για το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης αμοιβαίων, πιθανά κλινικά σημαντικών μεταβολών της T3 ή της T4 και της TSH σε αυτές τις δοκιμές ήταν σπάνια, και οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτωματικό υποθυρεοειδισμό. Η μείωση της ολικής και της ελεύθερης T4 ήταν μέγιστη κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας με κουετιαπίνη, χωρίς περαιτέρω μείωση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Περίπου στα 2/3 του συνόλου των περιπτώσεων, η διακοπή της θεραπείας με κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αντιστροφή των επιδράσεων στην ολική και την ελεύθερη T₄, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας.

Καταρράκτης/θολερότητα φακού

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινική αποτελεσματικότητα

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 επιπρόσθετη διάγνωση 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 μείον εικονικό φάρμακο) ήταν -5,21 για Seroquel 400 mg/ημέρα και -6,56 για Seroquel 600 mg/ημέρα. Τα ποσοστά ανταποκριθέντων (βελτίωση YMRS $\geq 50\%$) ήταν 64% για Seroquel 400 mg/ημέρα, 58% για 600 mg/ημέρα και 37% στο σκέλος εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη σχιζοφρένειας, η διαφορά στη μέση μεταβολή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία PANSS (δραστική μείον 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) κουετιαπίνης υπερτερούσαν του εικονικού φαρμάκου ως προς το ποσοστό των ασθενών όπου επιτεύχθηκε απόκριση, η οποία προσδιορίστηκε ως $\geq 30\%$ μείωση από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία PANSS. Οι υψηλότερες δόσεις τόσο στη μανία όσο και στη σχιζοφρένεια είχαν ως αποτέλεσμα αριθμητικώς χαμηλότερα ποσοστά απόκρισης.

Σε μια τρίτη, βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή μονοθεραπείας με το Seroquel XR σε παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) με διπολική κατάθλιψη, δεν καταδείχθηκε αποτελεσματικότητα.

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

Κλινική ασφάλεια

Στις βραχυχρόνιες παιδιατρικές δοκιμές με την κουετιαπίνη, οι οποίες περιγράφηκαν ανωτέρω, τα ποσοστά εξωπυραμидικών συμπτωμάτων στο σκέλος της ενεργού θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 12,9% έναντι 5,3% στη δοκιμή της σχιζοφρένειας, 3,6% έναντι 1,1% στη δοκιμή της διπολικής μανίας, και 1,1% έναντι 0% στη δοκιμή της διπολικής κατάθλιψης. Τα ποσοστά αύξησης σωματικού βάρους $\geq 7\%$ σε σχέση με το αρχικό σωματικό βάρος στο ενεργό σκέλος έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 17% έναντι 2,5% στις δοκιμές της σχιζοφρένειας και της διπολικής μανίας, και 13,7% έναντι 6,8% στη δοκιμή της διπολικής κατάθλιψης. Τα ποσοστά των σχετιζόμενων με αυτοκτονία συμβάντων στο σκέλος της ενεργού θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,4% έναντι 1,3% στη δοκιμή της σχιζοφρένειας, 1,0% έναντι 0% στη δοκιμή της διπολικής μανίας, και 1,1% έναντι 0% στη δοκιμή της διπολικής κατάθλιψης. Κατά τη διάρκεια μιας παρατεταμένης φάσης παρακολούθησης των ασθενών της δοκιμής διπολικής κατάθλιψης μετά τη θεραπεία, υπήρξαν δύο επιπλέον σχετιζόμενα με αυτοκτονία συμβάντα σε δύο ασθενείς. Ένας από τους ασθενείς αυτούς λάμβανε κουετιαπίνη όταν παρουσιάστηκε το συμβάν.

Μακροχρόνια ασφάλεια

Μία ανοιχτής επισήμανσης 26 εβδομάδων επέκταση των δοκιμών οξείας φάσης (n=380 ασθενείς), με ευέλικτη δοσολόγηση του Seroquel 400-800 mg/ημέρα, παρείχε επιπλέον δεδομένα ασφάλειας. Αναφέρθηκαν αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους και αυξημένη όρεξη, εξωπυραμидικά συμπτώματα και αυξήσεις της προλακτίνης του ορού αναφέρθηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους παρά σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Αναφορικά με την αύξηση του σωματικού βάρους, κατά την προσαρμογή για φυσιολογική ανάπτυξη μακροπρόθεσμα, 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. Το 18,3% των ασθενών που έλαβαν κουετιαπίνη για διάστημα τουλάχιστον 26 εβδομάδων πληρούσαν το κριτήριο αυτό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η κουετιαπίνη απορροφάται καλά μετά από χορήγηση από το στόμα. Το Seroquel XR επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης και της ποι-κουετιαπίνης στο πλάσμα περίπου 6 ώρες μετά την χορήγηση (T_{max}). Σε σταθερή κατάσταση, οι μέγιστες γραμμομοριακές συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη, ποι-κουετιαπίνη, είναι 35% αυτών που παρατηρήθηκαν με την κουετιαπίνη.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης και της ποι-κουετιαπίνης 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 φουμαρικής κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης (Seroquel άμεσης αποδέσμευσης) χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC) είναι ισοδύναμο, 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, ποι-κουετιαπίνη, είναι 18% χαμηλότερο.

Σε μία μελέτη που εξέτασε τις επιδράσεις της τροφής στην βιοδιαθεσιμότητα της κουετιαπίνης, βρέθηκε ότι ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά προκαλεί στατιστικά σημαντικές αυξήσεις 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 ενός γεύματος πλούσιου σε λιπαρά στην φαρμακοτεχνική μορφή μπορεί να είναι μεγαλύτερη. Συγκριτικά, ένα ελαφρύ γεύμα δεν έχει σημαντική επίδραση στην μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ή στο εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της κουετιαπίνης. Συνιστάται το Seroquel XR να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα χωρίς τροφή.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Έρευνες *in vitro* απέδειξαν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της κουετιαπίνης που λαμβάνει χώρα μέσω του κυτοχρώματος P450. Η *nor*-κουετιαπίνη κυρίως σχηματίζεται και αποβάλλεται μέσω του CYP3A4.

Έχει βρεθεί ότι η κουετιαπίνη και αρκετοί από τους μεταβολίτες της (συμπεριλαμβανόμενης της *nor*-κουετιαπίνης) είναι ασθενείς αναστολείς της δράσης του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4 *in vitro*. *In vitro* παρατηρείται αναστολή του CYP μόνο σε συγκεντρώσεις περίπου 5 έως 50 φορές μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με δόσεις που κυμαίνονται από 300 έως 800 mg/ημέρα στον άνθρωπο. Με βάση αυτά τα *in vitro* αποτελέσματα, θεωρείται απίθανο η συγχορήγηση της κουετιαπίνης με άλλα φάρμακα να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική φαρμακευτική αναστολή του μεταβολισμού του άλλου φαρμάκου μέσω του κυτοχρώματος P450. Από μελέτες σε ζώα, φαίνεται ότι η κουετιαπίνη μπορεί να προκαλέσει επαγωγή στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ωστόσο, σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχωσικούς ασθενείς, δε διαπιστώθηκε αύξηση στη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση κουετιαπίνης.

Αποβολή

Οι χρόνοι ημιπερίοδου ζωής της αποβολής της κουετιαπίνης και της *nor*-κουετιαπίνης είναι περίπου 7 και 12 ώρες, αντίστοιχα. Περίπου το 73% του ραδιοσημασμένου φαρμάκου απεκκρίνεται στα ούρα και το 21% στα κόπρανα, με λιγότερο από 5% της συνολικής ραδιενέργειας να αντιπροσωπεύει αμετάβλητα συστατικά που σχετίζονται με το φάρμακο. Το μέσο γραμμομοριακό κλάσμα δόσης της ελεύθερης κουετιαπίνης και ο δραστικός μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο ανθρώπινο πλάσμα, η *nor*-κουετιαπίνη, απεκκρίνονται στα ούρα σε ποσοστό <5%.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δεν διαφέρει μεταξύ αντρών και γυναικών.

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μέση κάθαρση της κουετιαπίνης στο πλάσμα μειώνεται κατά περίπου 25% σε άτομα με γνωστή ηπατική δυσλειτουργία (σταθερή αλκοολική κίρρωση). Καθώς η κουετιαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, στον πληθυσμό με ηπατική δυσλειτουργία αναμένονται αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα. Μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία για φαρμακοκινητικά δεδομένα σε 9 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών και σε 12 εφήβους, που βρίσκονταν υπό θεραπεία σταθεροποίησης με 400 mg κουετιαπίνης

(Seroquel) δύο φορές ημερησίως. Στη σταθερή κατάσταση, τα κανονικοποιημένα με τη δόση επίπεδα στο πλάσμα της μητρικής ένωσης, της κουετιαπίνης, σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών), ήταν γενικώς παρόμοια με αυτά των ενηλίκων, αν και η C_{max} στα παιδιά ήταν στο υψηλότερο όριο του εύρους που παρατηρείται στους ενήλικες. Οι AUC και C_{max} του δραστικού μεταβολίτη, ποι-κουετιαπίνη, ήταν υψηλότερες, περίπου κατά 62% και 49% σε παιδιά (10-12 ετών), αντίστοιχα, και 28% και 14% σε εφήβους (13-17 ετών), αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ενήλικες.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπήρξαν στοιχεία γονοτοξικότητας σε μια σειρά μελετών γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo*. Σε πειραματόζωα, σε κλινικά σημαντικό επίπεδο έκθεσης, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες παρεκκλίσεις, οι οποίες δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμη σε μακροχρόνια κλινική έρευνα:

Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε εναπόθεση χρωστικής στο θυρεοειδή αδένα, σε πιθήκους *cynomolgus*, παρατηρήθηκε υπερτροφία των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς, μείωση των επιπέδων της T_3 στο πλάσμα, μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων στο αίμα, και σε σκύλους θολερότητα του φακού του οφθαλμού και καταρράκτης (Για καταρράκτη/θολερότητα φακού, βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκε σε κουνέλια, αυξήθηκε η συχνότητα κάμψης του καρπού/ταρσού στα έμβρυα. Η επίδραση αυτή εμφανίστηκε παρουσία εμφανών επιδράσεων στη μητέρα, όπως μειωμένη αύξηση βάρους σώματος. Οι επιδράσεις αυτές ήταν εμφανείς σε επίπεδα έκθεσης της μητέρας παρόμοια ή ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα στον άνθρωπο στη μέγιστη θεραπευτική δόση. Η σημασία του ευρήματος αυτού για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Σε μια μελέτη γονιμότητας που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν οριακή μείωση της ανδρικής γονιμότητας και ψευδοκύηση, παρατεταμένες περίοδοι διοίστρου, αυξημένο χρονικό διάστημα προ συνουσίας και μειωμένο ποσοστό κύησης. Οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και δεν σχετίζονται άμεσα με τον άνθρωπο λόγω των διαφορών μεταξύ των ειδών στον ορμονικό έλεγχο της αναπαραγωγής.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη
Κιτρικό νάτριο
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό Μαγνήσιο
Υπρομελλόζη 2208

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη 2910
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Διοξείδιο Τιτανίου (E171)
Κίτρινο Οξείδιο Σιδήρου (E172) (δισκία 50, 200 και 300 mg)
Ερυθρό Οξείδιο Σιδήρου (E172) (δισκία 50 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από polychlorotrifluoroethylene και polivinylchloride με αλουμίνιο.

<i>Περιεκτικότητα δισκίου</i>	<i>Περιεχόμενο συσκευασίας</i>	<i>Κυψέλη</i>
<i>Δισκία 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg και 400 mg</i>	<i>10 δισκία</i>	<i>1 κυψέλη των 10 δισκίων</i>
	<i>30 δισκία</i>	<i>3 κυψέλες των 10 δισκίων</i>
	<i>50 δισκία</i>	<i>10 κυψέλες των 5 δισκίων</i>
	<i>50 δισκία</i>	<i>5 κυψέλες των 10 δισκίων</i>
	<i>60 δισκία</i>	<i>6 κυψέλες των 10 δισκίων</i>
	<i>100 δισκία</i>	<i>10 κυψέλες των 10 δισκίων</i>
	<i>100 δισκία</i>	<i>100 κυψέλες του 1 δισκίου</i>

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca A. E.
Αγησιλάου 6-8
151 23 Μαρούσι

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Seroquel XR 50: 54579/15.06.2017
Seroquel XR 150: 54580/15.06.2017
Seroquel XR 200: 54581/15.06.2017
Seroquel XR 300: 54582/15.06.2017
Seroquel XR 400: 54583/15.06.2017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20.06.2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15.06.2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01.02.2022