

## Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Materpil 50 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 50 mg περιέχει 50 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη)

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις: 140,925 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά δισκίο

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ροδακινί χρώματος, με χαραγμένη την ένδειξη «Q50» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

**Σημείωση:** Η διάμετρος του δισκίου είναι  $11,2 \pm 0,2$  mm

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Materpil 50 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδείκνυται στην:

- θεραπεία σχιζοφρένειας
- θεραπεία διπολικής διαταραχής:
  - Για τη θεραπεία μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων σε διπολική διαταραχή
  - Για τη θεραπεία μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε διπολική διαταραχή
  - Για την πρόληψη της υποτροπής μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, οι οποίοι προηγουμένως είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με κουετιαπίνη.
- Πρόσθετη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ), οι οποίοι είχαν κατώτερη του βέλτιστου ανταπόκριση σε μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικό (βλ. Παράγραφο 5.1). Πριν από την έναρξη θεραπείας, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη το προφίλ ασφάλειας του δισκίου παρατεταμένης αποδέσμευσης Materpil (βλ. Παράγραφο 4.4).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Υπάρχουν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα για κάθε ένδειξη. Πρέπει, επομένως, να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς θα λάβουν σαφείς πληροφορίες για την κατάλληλη δοσολογία για την κατάστασή τους.

##### Ενήλικες

##### **Για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων σε διπολική διαταραχή**

Το δισκίο κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα πριν από το γεύμα. Η ημερήσια δόση κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 300mg την ημέρα 1 και 600 mg την ημέρα 2. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 600mg, ωστόσο,

εάν δικαιολογείται κλινικά, η δόση ενδέχεται να αυξηθεί στα 800 mg καθημερινά. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται εντός του αποτελεσματικού δοσολογικού εύρους των 400 mg έως 800 mg την ημέρα, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και ανεκτικότητα του ασθενούς. Για τη θεραπεία συντήρησης στη σχιζοφρένεια, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή δοσολογίας.

#### **Για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε διπολική διαταραχή**

Το δισκίο κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να χορηγείται κατά την κατάκλιση. Η συνολική ημερήσια δόση για τις πρώτες τέσσερις ημέρες θεραπείας είναι 50 mg (ημέρα 1), 100 mg (ημέρα 2), 200 mg (ημέρα 3) και 300 mg (ημέρα 4). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 300 mg. Στις κλινικές δοκιμές, δεν παρατηρήθηκε πρόσθετο όφελος στην ομάδα δόσης 600 mg σε σύγκριση με την ομάδα δόσης 300 mg (βλ. Παράγραφο 5.1). Μεμονωμένοι ασθενείς ενδέχεται να ωφεληθούν από μια δόση 600 mg. Δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg θα πρέπει να αρχίζουν να χορηγούνται από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Σε μεμονωμένους ασθενείς, σε σχέση με την ανεκτικότητα, κλινικές δοκιμές έχουν υποδείξει ότι θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης σε ελάχιστη δόση 200 mg.

#### **Για την πρόληψη υποτροπής σε διπολική διαταραχή**

Για την πρόληψη υποτροπής μανιακών, μικτών ή καταθλιπτικών επεισοδίων σε διπολική διαταραχή, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης για την οξεία θεραπεία της διπολικής διαταραχής θα πρέπει να συνεχίζουν να λαμβάνουν δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στην ίδια δόση, χορηγούμενη κατά την κατάκλιση. Η δόση του Materil 50 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του εκάστοτε ασθενούς εντός του δοσολογικού εύρους των 300 mg έως 800 mg/ημέρα. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη θεραπεία συντήρησης.

#### **Για την πρόσθετη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στην ΜΚΔ**

Το δισκίο κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να χορηγείται πριν από την κατάκλιση. Η ημερήσια δόση κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 50 mg την ημέρα 1 και 2, και 150 mg την ημέρα 3 και 4. Παρατηρήθηκε αντικαταθλιπτική δράση σε δόση 150 και 300 mg/ημέρα σε δοκιμές βραχείας διάρκειας ως πρόσθετη θεραπεία (με αμιτριπυλίνη, βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη και βενλαφαζίνη – βλ. Παράγραφο 5.1) και σε δόση 50 mg/ημέρα σε δοκιμές μονοθεραπείας βραχείας διάρκειας. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων συμβάντων σε υψηλότερες δόσεις. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει, επομένως, να διασφαλίσουν ότι χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, αρχίζοντας από 50 mg/ημέρα, για τη θεραπεία. Η ανάγκη αύξησης της δόσης από 150 σε 300 mg/ημέρα θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του εκάστοτε ασθενούς.

#### **Αλλαγή από δισκία κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης**

Για πιο βολική χορήγηση δόσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος θεραπεία με διαιρούμενες δόσεις δισκίων κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης, μπορούν να αλλάξουν σε δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στην ισοδύναμη συνολική ημερήσια δόση, η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Ενδέχεται να απαιτηθούν μεμονωμένες προσαρμογές δοσολογίας.

#### **Ηλικιωμένοι**

Όπως με άλλα αντιψυχωσικά και αντικαταθλιπτικά, τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή στους ηλικιωμένους, ειδικά κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου χορήγησης δόσης. Ο ρυθμός της τιτλοποίησης της δόσης των δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδέχεται να χρειαστεί να είναι πιο αργός, και η ημερήσια θεραπευτική δόση πιο χαμηλή από αυτές που χρησιμοποιούνται στους νεότερους ασθενείς. Η μέση κάθαρση κουετιαπίνης από το πλάσμα μειώθηκε κατά 30% έως 50% στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι

ασθενείς θα πρέπει να αρχίζουν με 50 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 50 mg/ημέρα έως μια αποτελεσματική δόση, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του εκάστοτε ασθενούς.

Στους ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε ΜΚΔ, η χορήγηση δόσης θα πρέπει να αρχίζει με 50 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 1-3, να αυξάνεται στα 100 mg/ημέρα την ημέρα 4 και 150 mg/ημέρα την ημέρα 8. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η πιο χαμηλή αποτελεσματική δόση, αρχίζοντας από 50 mg/ημέρα. Με βάση την αξιολόγηση κάθε ασθενή ξεχωριστά, εάν απαιτηθεί αύξηση δόσης στα 300 mg/ημέρα, αυτό δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πριν από την ημέρα 22 της θεραπείας.

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

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 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 δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

### **Ηπατική δυσλειτουργία**

Η κουετιαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Επομένως, τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ηπατική δυσλειτουργία, ειδικά κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου χορήγησης της δόσης. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να αρχίζουν με 50 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 50 mg/ημέρα έως μια αποτελεσματική δόση, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του εκάστοτε ασθενούς.

### **Τρόπος χορήγησης**

Το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης Materpil θα πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα, χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην κόβονται, να μη μασώνται ή να μη συνθλιβονται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην Παράγραφο 6.1.

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 τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Materpil έχουν 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 ΜΚΔ 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 ηλικίας κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Οι κλινικές δοκιμές με κουετιαπίνη έχουν καταδείξει 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 ορού, έμετος, ρινίτιδα και συγκοπή) ή ενδέχεται να έχουν διαφορετικές επιπτώσεις στα παιδιά και τους εφήβους (εξωπυραμιδικά συμπτώματα και ευερεθιστότητα) και αναγνωρίστηκε ένα ανεπιθύμητο συμβάν το οποίο δεν είχε παρατηρηθεί προηγούμενα σε μελέτες σε ενήλικες (αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση). Έχουν, επίσης, παρατηρηθεί μεταβολές στις εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε παιδιά και εφήβους.

Επιπλέον, οι μακροχρόνιες επιπτώσεις ασφάλειας 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 εφήβους ασθενείς, η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με μία αυξημένη επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (ΕΠΣ) 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 συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (συμβάντα που σχετίζονται με αυτοκτονία). Αυτός ο κίνδυνος εμμένει μέχρι να υπάρξει σημαντική ύφεση. Καθώς ενδέχεται να μην παρουσιαστεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ή περισσότερων εβδομάδων θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε στενή παρακολούθηση μέχρι να υπάρξει μια τέτοια βελτίωση. Αποτελεί γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας ενδέχεται να αυξηθεί στα αρχικά στάδια της ανάρρωσης.

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

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

Οι ασθενείς με ιστορικό συμβάντων που σχετίζονται με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας, και θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 25 ετών.

Στενή επίβλεψη των ασθενών, και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα 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) θα 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 άμεσα ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα αυτά εμφανισθούν.

Σε μικρότερης διάρκειας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος συμβάντων που σχετίζονται με αυτοκτονία σε νέους ενήλικες ασθενείς (νεότερους από 25 ετών) που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,0% έναντι 0%, αντίστοιχα). Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ΜΚΔ, η επίπτωση των συμβάντων που σχετίζονται με αυτοκτονία που παρατηρήθηκε σε νέους ενήλικες ασθενείς (νεότερους από 25 ετών) ήταν 2,1% (3/144) για την κουετιαπίνη και 1,3% (1/75) για το εικονικό φάρμακο. Μια βασισμένη στον πληθυσμό αναδρομική μελέτη 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 χρήση 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. επίσης Παράγραφο 4.8).

### **Εξωπυραμιδικά συμπτώματα**

Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς, η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (ΕΠΣ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. Παραγράφους 4.8 και 5.1).

Η χρήση της κουετιαπίνης έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη ακαθησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη κίνησης που συχνά συνοδεύεται από ανικανότητα του ασθενούς να καθίσει ή να παραμείνει ακίνητος. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης ενδέχεται να είναι επιζήμια.

### **Όψιμη δυσκινησία**

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της κουετιαπίνης. Τα συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας μπορεί να επιδεινωθούν ή ακόμη και να ανακύνουν μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. Παράγραφο 4.8).

### **Υπνηλία και ζάλη**

Η θεραπεία με κουετιαπίνη έχει συσχετιστεί με υπνηλία και σχετικά συμπτώματα, όπως καταστολή (βλ. Παράγραφο 4.8). Σε κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία ασθενών με διπολική κατάθλιψη και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η έναρξη ήταν συνήθως εντός των πρώτων 3 ημερών 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 το ενδεχόμενο διακοπής 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 τη διάρκεια της αρχικής περιόδου τιτλοποίησης δόσης. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τα περιστατικά τυχαίου τραυματισμού (πτώση), ειδικά στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Επομένως, θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί μέχρι να εξοικειωθούν με τις πιθανές επιδράσεις της φαρμακευτικής αγωγής.

Η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αγγειοεγκεφαλική νόσο, ή άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε 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 άπνοιας κατά τον ύπνο**

Το σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κουετιαπίνη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος και οι οποίοι έχουν ιστορικό ή βρίσκονται σε κίνδυνο για άπνοια ύπνου, όπως εκείνοι που είναι υπέρβαροι/παχύσαρκοι ή είναι άνδρες, η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

#### **Σπασμοί**

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, δεν υπήρξε διαφορά στην επίπτωση σπασμών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση των σπασμών σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχής σπασμών. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με ιστορικό σπασμών (βλ. Παράγραφο 4.8).

#### **Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο**

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

#### **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 έχουν εμφανιστεί εντός λίγων μηνών από την έναρξη της θεραπείας με κουετιαπίνη. Δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση με τη δόση. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την 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 τα  $1,5 \times 10^9/L$ ). (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 Materpil. 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 νορκουετιαπίνη, ένας ενεργός μεταβολίτης της κουετιαπίνης, έχει μέτρια έως ισχυρή συγγένεια για αρκετούς υποτύπους μουςκαρινικών υποδοχέων. Αυτό συμβάλλει σε ΑΕΦ 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 θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που έχουν αντι-χολινεργικές (μουςκαρινικές) επιδράσεις. Η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μια τρέχουσα διάγνωση ή προηγούμενο ιστορικό κατακράτησης ούρων, κλινικά σημαντική υπερτροφία του προστάτη, εντερική απόφραξη ή συναφείς καταστάσεις, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας. (Βλέπε Παραγράφους 4.5, 4.8, 5.1 και 4.9).

#### **Αλληλεπιδράσεις**

Βλ. επίσης Παράγραφο 4.5.

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

#### **Βάρος**

Έχει αναφερθεί αύξηση βάρους σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με κουετιαπίνη, και πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των χρησιμοποιούμενων αντιψυχωσικών (βλ. Παραγράφους 4.8 και 5.1).

#### **Υπεργλυκαιμία**

Σπάνια έχει αναφερθεί υπεργλυκαιμία και/ή ανάπτυξη ή επιδείνωση του διαβήτη που συσχετίζεται περιστασιακά με κετοξέωση ή κόμα, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. Παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προηγούμενη αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία ενδέχεται να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των χρησιμοποιούμενων αντιψυχωσικών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιονδήποτε αντιψυχωσικό παράγοντα, συμπεριλαμβανομένης της κουετιαπίνης, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική παρακολούθηση για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης. Το βάρος θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

#### **Λιπίδια**

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στα τριγλυκερίδια, στην LDL και την ολική χοληστερόλη, και μειώσεις στην HDL χοληστερόλη σε κλινικές δοκιμές με κουετιαπίνη (βλ. Παράγραφο 4.8). Οι αλλαγές στα λιπίδια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

#### **Παράταση του QT διαστήματος**

Σε κλινικές δοκιμές και σε χρήση σύμφωνα με την ΠΧΠ, η κουετιαπίνη δεν συσχετίστηκε με εμμένουσα αύξηση των απόλυτων διαστημάτων QT. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκε παράταση του QT με κουετιαπίνη σε θεραπευτικές δόσεις (βλ. Παράγραφο 4.8) και σε υπερδοσολογία (βλ. Παράγραφο 4.9). Όπως με άλλα αντιψυχωσικά, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται κουετιαπίνη σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT. Επίσης, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται κουετιαπίνη είτε με φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QT, ή με ταυτόχρονη χρήση νευροληπτικών, ειδικά σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτροφία της καρδιάς, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαμία (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) 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 ως συνδυασμός των ακόλουθων συμπτωμάτων: εκτεταμένο δερματικό εξάνθημα ή αποφολιδωτική δερματίτιδα, πυρετός, λεμφαδενοπάθεια και πιθανή ηωσινοφιλία. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, η κουετιαπίνη πρέπει να αποσυρθεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας.

### **Απόσυρση**

Έχουν περιγραφεί οξέα συμπτώματα απόσυρσης, όπως αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα μετά από την απότομη διακοπή της κουετιαπίνης. Συνιστάται σταδιακή διακοπή σε περίοδο τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων (βλ. Παράγραφο 4.8).

### **Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια**

Η κουετιαπίνη δεν είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία ψύχωσης που σχετίζεται με άνοια.

Παρατηρήθηκε περίπου τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων από τα εγκεφαλικά αγγεία σε τυχαίοποιημένες 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 αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

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 διάρκειας 10 εβδομάδων, για την κουετιαπίνη, στον ίδιο πληθυσμό ασθενών (n=710, μέση ηλικία:83 έτη, εύρος: 56-99 έτη), η επίπτωση 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**

Μια βασισμένη στον πληθυσμό αναδρομική μελέτη της κουετιαπίνης για τη θεραπεία ασθενών με MDD, έδειξε αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά τη χρήση της κουετιαπίνης σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών. Αυτή η συσχέτιση δεν υπήρχε όταν οι ασθενείς με PD εξαιρέθηκαν από την ανάλυση. Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν η κουετιαπίνη συνταγογραφείται σε ηλικιωμένους ασθενείς με PD.

### **Δυσφαγία**

Έχει αναφερθεί δυσφαγία (βλ. Παράγραφο 4.8) με την κουετιαπίνη. Η κουετιαπίνη θα 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 Ανεπιθύμητες ενέργειες). 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 (ΦΘΕ)**

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) με τα αντιψυχωσικά φάρμακα. Καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά παρουσιάζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, θα πρέπει να αναγνωρίζονται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κουετιαπίνη και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

### **Παγκρεατίτιδα**

Σε κλινικές δοκιμές και κατά την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκε παγκρεατίτιδα. Μεταξύ των αναφορών μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, ενώ δεν συγχέονταν 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), παρουσία χολολίθων και κατανάλωση αλκοόλ.

### **Πρόσθετες πληροφορίες**

Τα δεδομένα 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. Παραγράφους 4.8 και 5.1). Τα δεδομένα έδειξαν αθροιστική δράση κατά την εβδομάδα 3.

### **Λακτόζη**

Το Materpil 50 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης, ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

### **Το Materpil 50 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει νάτριο**

Το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης Materpil 50 mg περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **Κακή χρήση και κατάχρηση:**

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

#### 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 φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν κεντρικά και με αλκοόλ.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην θεραπεία ασθενών που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που έχουν αντι-χολινεργικές (μουςκαρινικές) επιδράσεις (βλ. Παράγραφο 4.4).

Το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4 είναι το ένζυμο που είναι κυρίως υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της κουετιαπίνης που διαμεσολαβείται από το κυτόχρωμα P450. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση της κουετιαπίνης (δοσολογία 25 mg) με κετοκοναζόλη, έναν αναστολέα του CYP3A4, προκάλεσε αύξηση στο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) της κουετιαπίνης κατά 5 έως 8 φορές. Με βάση αυτό, η ταυτόχρονη χρήση κουετιαπίνης με αναστολείς CYP3A4 αντενδείκνυται. Επίσης, δεν συνιστάται η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ ενόσω λαμβάνεται αγωγή με κουετιαπίνη.

Σε μια δοκιμή πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της κουετιαπίνης που χορηγείται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβαμαζεπίνη (έναν γνωστό επαγωγέα ηπατικών ενζύμων), η συγχορήγηση της καρβαμαζεπίνης αύξησε σημαντικά την κάθαρση της κουετιαπίνης. Αυτή η αύξηση της κάθαρσης μείωσε τη συστηματική έκθεση της κουετιαπίνης (όπως μετράται από το AUC) σε ποσοστό 13%, κατά μέσο όρο, της έκθεσης της κουετιαπίνης όταν χορηγείται μόνη της, μολονότι παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίδραση σε κάποιους ασθενείς. Ως συνέπεια αυτής της αλληλεπίδρασης, μπορούν να υπάρξουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κουετιαπίνη. Η συγχορήγηση κουετιαπίνης και φαιντοϊνης (άλλος επαγωγέας μικροσωματικών ενζύμων) προκάλεσε πολύ αυξημένη κάθαρση της κουετιαπίνης, κατά περίπου 450%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν επαγωγέα ηπατικών ενζύμων, η έναρξη θεραπείας με κουετιαπίνη θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μόνον εάν ο ιατρός θεωρεί ότι τα οφέλη της κουετιαπίνης υπερτερούν των κινδύνων από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή στον επαγωγέα να γίνεται σταδιακά και, εάν 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 (γνωστού 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, κατά περίπου 70%.

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

Η φαρμακοκινητική του λιθίου δεν μεταβλήθηκε κατά τη συγχορήγηση με κουετιαπίνη.

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

Η φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού νατρίου και της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε σε κλινικά σημαντικό βαθμό κατά τη συγχορήγησή τους. Μια αναδρομική μελέτη σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν βαλπροϊκό, κουετιαπίνη, ή και τα δύο, διαπίστωσε μια μεγαλύτερη επίπτωση λευκοπενίας και ουδετεροπενίας στην ομάδα συνδυασμού έναντι των ομάδων μονοθεραπείας.

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

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

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

#### **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 έχουν εκτεθεί σε αντιψυχωσικά (συμπεριλαμβανομένης και της κουετιαπίνης) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, διατρέχουν τον κίνδυνο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, περιλαμβανομένων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή/και συμπτωμάτων απόσυρσης, τα οποία ενδέχεται να ποικίλλουν σε βαρύτητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές διέγερσης, υπερτονίας, υποτονίας, τρόμου, υπνηλίας, αναπνευστικής δυσχέρειας ή διαταραχής της σίτισης. Συνεπώς, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή.

##### 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 Materil δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, 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, προκλινικά δεδομένα).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεδομένων των κύριων επιδράσεών της στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η κουετιαπίνη ενδέχεται να παρεμβαίνει στις δραστηριότητες που απαιτούν νοητική εγρήγορση. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα, μέχρι να γίνει γνωστή η ευαισθησία του κάθε ατόμου στο φάρμακο.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο (ΑΕΦ) με την 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 εξωπυραμидικά συμπτώματα.

Οι επιπτώσεις των ΑΕΦ που συσχετίζονται με τη θεραπεία με κουετιαπίνη, παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 1) σύμφωνα με τη μορφή που συστήνεται από το Συμβούλιο για τους Διεθνείς Οργανισμούς Ιατρικών Επιστημών (ομάδα εργασίας CIOMS III 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).

Πηγή: Ε.Ο.Φ.

Κατεβάσατε το αρχείο από THERAPIA.GR

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη Γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη <sup>22</sup>	Λευκοπενία <sup>1, 28</sup> , μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένα ηωσινόφιλα <sup>27</sup>	Ουδετεροπενία <sup>1</sup> , Θρομβοπενία, Αναιμία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων <sup>13</sup>	Ακοκκιοκυτταραιμία <sup>26</sup>		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία (περιλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων)		Αναφυλακτική αντίδραση <sup>5</sup>	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υπερπρολακτιναιμία <sup>15</sup> , μειώσεις της ολικής T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , μειώσεις της ελεύθερης T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , μειώσεις της ολικής T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , αυξήσεις της TSH <sup>24</sup>	Μειώσεις της ελεύθερης T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , Υποθυρεοειδισμός <sup>21</sup>		Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αυξήσεις των επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού <sup>10,30</sup> Αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως LDL χοληστερόλης) <sup>11, 30</sup> Μειώσεις της HDL χοληστερόλης <sup>17, 30</sup> , Αύξηση βάρους <sup>8,30</sup>	Αυξημένη όρεξη, αυξημένη γλυκόζη αίματος σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα <sup>6,30</sup>	Υπονατρίαμια <sup>19</sup> , Σακχαρώδης Διαβήτης <sup>1,5</sup> Επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη	Μεταβολικό σύνδρομο <sup>29</sup>		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Μη φυσιολογικά όνειρα και εφιάλτες, Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά <sup>20</sup>		Υπνοβασία και σχετικές αντιδράσεις, όπως ομιλία κατά τον ύπνο και σχετιζόμενη με τον ύπνο διατροφική διαταραχή		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη <sup>4, 16</sup> , υπνηλία <sup>2, 16</sup> , κεφαλαλγία, Εξωπυραμικά συμπτώματα <sup>1, 21</sup>	Δυσαρθρία	Σπασμοί <sup>1</sup> , Σύνδρομο ανήσυχων ποδών, Όψιμη δυσκινησία <sup>1, 5</sup> , Συγκοπή <sup>4,16</sup>			
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία <sup>4</sup> , Αίσθημα παλμών <sup>23</sup>	Παράταση του διαστήματος QT <sup>1,12, 18</sup> Βραδυκαρδία <sup>32</sup>			Καρδιομυοπάθεια, μυοκαρδίτιδα
Οφθαλμικές διαταραχές		Θαμπή όραση				
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση <sup>4,16</sup>		Φλεβική θρομβοεμβολή <sup>1</sup>		Εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>34</sup>



Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια <sup>23</sup>	Ρινίτιδα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ξηροστομία	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος <sup>25</sup>	Δυσφαγία <sup>7</sup>	Παγκρεατίτιδα <sup>1</sup> , Εντερική απόφραξη/Ειλεός		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ορού (ALT) <sup>3</sup> . Αυξήσεις των επιπέδων της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (gamma-GT) <sup>3</sup>	Αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ορού (AST) <sup>3</sup>	Ήκτερος <sup>5</sup> , Ηπατίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Αγγειοοίδημα <sup>5</sup> , Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση, Πολύμορφο Ερύθημα, Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) <sup>33</sup> , Δερματική αγγειίτιδα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					Ραβδομυόλυση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Κατακράτηση ούρων			
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου					Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών <sup>31</sup>	
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) <sup>1, 9</sup>	Ήπια εξασθένιση, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα, πυρεξία		Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο <sup>1</sup> , υποθερμία		
Παρακλινικές εξετάσεις				Αυξήσεις της φωσφοκινάσης της κρεατίνης αίματος <sup>14</sup>		

1. Βλ. Παράγραφο 4.4
2. Ενδέχεται να εμφανιστεί υπνηλία, συνήθως κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων θεραπείας και γενικά υποχωρεί με τη συνεχιζόμενη χορήγηση κουετιαπίνης.
3. Έχουν παρατηρηθεί ασυμπτωματικές αυξήσεις (μεταβολή από τη φυσιολογική τιμή έως  $> 3X$  ULN οποιαδήποτε στιγμή) στα επίπεδα τρανσαμινασών ορού (ALT, AST) ή  $\gamma$ -GT σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κουετιαπίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη συνεχιζόμενη θεραπεία με κουετιαπίνη.
4. Όπως με άλλα αντιψυχωσικά με δράση άλφα1-αδρενεργικών αποκλειστών, η κουετιαπίνη ενδέχεται συχνά να επάγει ορθοστατική υπόταση που σχετίζεται με ζάλη, ταχυκαρδία και, σε ορισμένους ασθενείς, συγκοπή, ειδικά κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου τιτλοποίησης δόσης. (Βλ. Παράγραφο 4.4).
5. Ο υπολογισμός της συχνότητας για αυτές τις ΑΕΦ έχει πραγματοποιηθεί μόνο από δεδομένα μετά την κυκλοφορία της κουετιαπίνης σε μορφή άμεσης αποδέσμευσης.
6. Γλυκόζη αίματος νηστείας  $\geq 7,0$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dL) ή γλυκόζη αίματος χωρίς νηστεία  $\geq 11,1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) σε τουλάχιστον μία περίπτωση.
7. Αύξηση στο ποσοστό της δυσφαγίας με κουετιαπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε μόνο στις κλινικές δοκιμές σε διπολική κατάθλιψη.
8. Με βάση αύξηση  $>7\%$  στο σωματικό βάρος από την έναρξη. Εμφανίζεται κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας σε ενήλικες.
9. Έχουν παρατηρηθεί συχνότερα τα παρακάτω συμπτώματα απόσυρσης σε οξείες κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες αξιολογήθηκαν τα συμπτώματα λόγω διακοπής: αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Η επίπτωση αυτών των αντιδράσεων είχε μειωθεί σημαντικά μετά από 1 εβδομάδα από τη διακοπή.
10. Τριγλυκερίδια  $\geq 2,258$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) (ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών) ή  $\geq 1,694$  mmol/L ( $\geq 150$  mg/dL) (ασθενείς ηλικίας  $< 18$  ετών) σε τουλάχιστον μία περίπτωση.
11. Χοληστερόλη  $\geq 6,2064$  mmol/L ( $\geq 240$  mg/dL) (ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών) ή  $\geq 5,172$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) (ασθενείς ηλικίας  $< 18$  ετών) σε τουλάχιστον μία περίπτωση. Έχει παρατηρηθεί πολύ συχνά αύξηση της LDL χοληστερόλης  $\geq 0,769$  mmol/L ( $\geq 30$  mg/dL). Η μέση μεταβολή μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν αυτή την αύξηση ήταν  $\geq 1,07$  mmol/L (41,7 mg/dL).
12. Βλ. παρακάτω κείμενο.
13. Αιμοπετάλια  $\leq 100 \times 10^9/L$  σε μία τουλάχιστον περίπτωση.
14. Με βάση τις αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων σε κλινικές δοκιμές σχετικά με την αύξηση της φωσφοκινάσης κρεατίνης αίματος που δεν σχετίζεται με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο.
15. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς ηλικίας  $> 18$  ετών):  $> 20$   $\mu\text{g/L}$  ( $> 869,56$  pmol/L) για άνδρες,  $> 30$   $\mu\text{g/L}$  ( $> 1304,34$  pmol/L) για γυναίκες σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή.
16. Ενδέχεται να οδηγήσει σε πτώσεις.
17. HDL χοληστερόλη:  $\leq 1,025$  mmol/L ( $< 40$  mg/dL) για άνδρες,  $\leq 1,282$  mmol/L ( $< 50$  mg/dL) για γυναίκες σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή.
18. Επίπτωση ασθενή, ο οποίος παρουσιάζει μεταβολή του διαστήματος QTc από  $< 450$  msec σε  $\geq 450$  msec, με αύξηση  $\geq 30$  msec. Σε δοκιμές κουετιαπίνης ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η μέση μεταβολή και η επίπτωση ασθενούς, ο οποίος παρουσιάζει μεταβολή σε κλινικά σημαντικό επίπεδο, είναι παρόμοιες ανάμεσα στην κουετιαπίνη και το εικονικό φάρμακο
19. Μεταβολή από  $> 132$  mmol/L έως  $\leq 132$  mmol/L σε τουλάχιστον μία περίπτωση.
20. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κουετιαπίνη ή νωρίς μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. Παραγράφους 4.4 και 5.1).
21. Βλ. Παράγραφο 5.1

22. Εμφανίστηκε μειωμένη αιμοσφαιρίνη σε τιμή 8,07 mmol/L ( $\leq 13$  g/L) για άνδρες, 7,45 mmol/L ( $\leq 12$  g/L) για γυναίκες, σε μία τουλάχιστον περίπτωση, σε ποσοστό 11% των ασθενών που έλαβαν κουετιαπίνη σε όλες τις δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων των παρατάσεων με ανοικτή επισήμανση. Για αυτούς τους ασθενείς, η μέση μέγιστη μείωση της αιμοσφαιρίνης οποιαδήποτε στιγμή ήταν 1,50 g/L.
23. Αυτές οι αναφορές συχνά παρουσιάστηκαν στην περίπτωση ταχυκαρδίας, ζάλης, ορθοστατικής υπότασης ή/και υποκείμενης καρδιακής/αναπνευστικής νόσου.
24. Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις δοκιμές. Ως μεταβολές της ολικής T<sub>4</sub>, της ελεύθερης T<sub>4</sub>, της ολικής T<sub>3</sub> και της ελεύθερης T<sub>3</sub> ορίζονται τιμές  $< 0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/L) και η μεταβολή της TSH είναι  $> 5$  mIU/L οποιαδήποτε στιγμή.
25. Με βάση το αυξημένο ποσοστό εμέτου σε ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 65$  ετών).
26. Με βάση τη μεταβολή στα ουδετερόφιλα από  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$  κατά την έναρξη σε  $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$  σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και με βάση τους ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία ( $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ ) 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 δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις δοκιμές. Ως μεταβολές των ηωσινοφίλων ορίζονται τιμές  $> 1 \times 10^9$  κύτταρα/L οποιαδήποτε στιγμή.
28. Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις δοκιμές. Ως μεταβολές WBCs ορίζονται τιμές  $\leq 3 \times 10^9$  κύτταρα/L οποιαδήποτε στιγμή.
29. Με βάση τις αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων μεταβολικού συνδρόμου από όλες τις κλινικές δοκιμές με κουετιαπίνη.
30. Σε ορισμένους ασθενείς, παρατηρήθηκε επιδείνωση περισσότερων του ενός μεταβολικών παραγόντων βάρους, γλυκόζης αίματος και λιπιδίων σε κλινικές μελέτες (βλ. Παράγραφο 4.4).
31. Βλ. Παράγραφο 4.6.
32. Μπορεί να παρουσιαστεί κατά την έναρξη της θεραπείας ή κοντά στην έναρξη της θεραπείας και μπορεί να σχετίζεται με υπόταση ή/και συγκοπή. Η συχνότητα βασίζεται σε αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων βραδυκαρδίας και σχετικών συμβάντων σε όλες τις κλινικές δοκιμές με κουετιαπίνη.
33. Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) σε συνδυασμό με τη θεραπεία με την κουετιαπίνη
34. Με βάση μια αναδρομική μη τυχαιοποιημένη επιδημιολογική μελέτη.

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).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ίδιες ΑΕΦ που περιγράφηκαν παραπάνω για τους ενήλικες, θα πρέπει να εξετάζονται για τα παιδιά και τους εφήβους. Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τις ΑΕΦ που εμφανίζονται σε κατηγορία υψηλότερης συχνότητας σε παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) σε σχέση με τον ενήλικο πληθυσμό ή τις ΑΕΦ 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 (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000).

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

- (1) Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς ηλικίας <18 ετών): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) για άνδρες, >26 µg/L (>1.130,428 pmol/L) για γυναίκες οποιαδήποτε στιγμή. Λιγότεροι από 1% των ασθενών παρουσίασαν αύξηση σε επίπεδο προλακτίνης >100 µg/L.
- (2) Με βάση τις μεταβολές άνω του κλινικώς σημαντικού ορίου (προσαρμοσμένο από τα κριτήρια των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας) ή τις αυξήσεις >20mmHg για τη συστολική ή >10 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση οποιαδήποτε στιγμή σε δύο δοκιμές οξείας φάσης (3-6 εβδομάδες) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε παιδιά και εφήβους.
- (3) Σημείωση: Η συχνότητα είναι σε συμφωνία με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ενήλικες, αλλά η ευερεθιστότητα ενδέχεται να συσχετίζεται με διαφορετικές κλινικές επιπτώσεις σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.
- (4) Βλ. παράγραφο 5.1.

#### **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη διεύθυνση:

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

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

## **Συμπτώματα**

Γενικά, τα σημεία και συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν εκείνα 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, ραβδομύλυση, αναπνευστική καταστολή, κατακράτηση ούρων, σύγχυση, παραλήρημα ή/και διέγερση, κόμα και θάνατο.

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο από τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας. (βλ. Παράγραφο 4.4, Ορθοστατική Υπόταση).

## **Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας**

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την κουετιαπίνη. Σε περιπτώσεις σοβαρών σημείων, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα εμπλοκής πολλών φαρμάκων, και συνιστώνται διαδικασίες εντατικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένης της επίτευξης και διατήρησης ανοιχτών 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 δυσρυθμίων, οποιουδήποτε βαθμού καρδιακό αποκλεισμό 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 ή/και συμπαθητικομιμητικούς παράγοντες. Η επινεφρίνη και η ντοπαμίνη θα πρέπει να αποφεύγονται, καθώς η διέγερση των βήτα υποδοχέων μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση στο πλαίσιο του επαγόμενου από την κουετιαπίνη αποκλεισμού των άλφα υποδοχέων.

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 πηλμάτος 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 πηλμάτος λόγω της ομοιάζουσας με κόμμα κολλώδους συνοχής της μάζας.

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

Θα πρέπει να συνεχίζεται η στενή ιατρική επίβλεψη και η παρακολούθηση μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.



## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

**Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Αντιψυχωσικά: Διαζεπίνες, οξαζεπίνες, θειαζεπίνες  
**Κωδικός ATC:** N05A H04

#### Μηχανισμός δράσης

Η κουετιαπίνη είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας. Η κουετιαπίνη και ο δραστικός ανθρώπινος μεταβολίτης στο πλάσμα, νορκουετιαπίνη, αλληλεπιδρούν με ευρύ φάσμα υποδοχέων νευροδιαβιβαστών. Η κουετιαπίνη και η νορκουετιαπίνη εμφανίζουν συγγένεια για τους υποδοχείς σεροτονίνης (5HT<sub>2</sub>) και ντοπαμίνης D1 και D2 στον εγκέφαλο. Αυτός ακριβώς ο συνδυασμός ανταγωνισμού υποδοχέων, με υψηλότερη εκλεκτικότητα για τους υποδοχείς 5HT<sub>2</sub> σε σχέση με τους D2 υποδοχείς, θεωρείται ότι συμβάλλει στις κλινικές αντιψυχωσικές ιδιότητες και στην μικρή πιθανότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΕΠΣ) των δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σύγκριση με τα κλασσικά αντιψυχωσικά. Η κουετιαπίνη και η νορκουετιαπίνη δεν εμφανίζουν αξιοσημείωτη συγγένεια προς τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών, αλλά υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους άλφα1 αδρενεργικούς υποδοχείς, μέτρια συγγένεια προς τους άλφα2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Η κουετιαπίνη έχει επίσης χαμηλή ή καθόλου συγγένεια προς τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, ενώ η νορκουετιαπίνη έχει μέτρια έως υψηλή συγγένεια προς αρκετούς μουσκαρινικούς υποδοχείς, κάτι που μπορεί να εξηγήσει τις αντι-χολινεργικές (μουσκαρινικές) επιδράσεις. Η αναστολή του μεταφορέα της νορεπινεφρίνης (NET) και η μερική αγωνιστική δράση στις θέσεις 5HT<sub>1A</sub> από τη νορκουετιαπίνη, μπορεί να συνεισφέρουν στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του δισκίου κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως αντικαταθλιπτικού.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κουετιαπίνη είναι δραστική σε δοκιμασίες ελέγχου για αντιψυχωσική δράση, όπως στην εξαρτημένη αποφυγή. Αποκλείει επίσης τη δράση των αγωνιστών της ντοπαμίνης, η οποία μετράται είτε συμπεριφορικά ή ηλεκτροφυσιολογικά, και αυξάνει τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών ντοπαμίνης, ενός νευροχημικού δείκτη αποκλεισμού των υποδοχέων D2.

Σε προκλινικές δοκιμασίες που είναι προγνωστικές ΕΠΣ, η κουετιαπίνη δεν μοιάζει με τα τυπικά αντιψυχωσικά και έχει άτυπο προφίλ. Η κουετιαπίνη δεν προκαλεί υπερευαισθησία των υποδοχέων ντοπαμίνης D<sub>2</sub> μετά από χρόνια χορήγηση. Η κουετιαπίνη προκαλεί μόνον ασθενή καταληψία σε δόσεις ικανές να αποκλείσουν τους υποδοχείς ντοπαμίνης D<sub>2</sub>. Η κουετιαπίνη εμφανίζει εκλεκτικότητα για το μεταιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των μεσομεταιχμιακών, αλλά όχι των μελανοραβδωτών νευρώνων που περιέχουν ντοπαμίνη, μετά από χρόνια χορήγηση. Η κουετιαπίνη εκδηλώνει ελάχιστη προδιάθεση για δυστονία σε πιθήκους Cebus που είχαν ευαισθητοποιηθεί στην αλοπεριδόλη ή που δεν είχαν λάβει άλλο φάρμακο, μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση (βλ. Παράγραφο 4.8).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

##### **Σχιζοφρένεια**

Η αποτελεσματικότητα των δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στη θεραπεία της σχιζοφρένειας καταδείχθηκε σε μία δοκιμή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διάρκειας 6 εβδομάδων σε ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για τη σχιζοφρένεια, και σε μία ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη μετάβασης από δισκία κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης σε δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κλινικά σταθερούς εξωτερικούς ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Η κύρια μεταβλητή έκβασης στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή ήταν η μεταβολή από την τιμή αναφοράς έως την τελική αξιολόγηση στη συνολική βαθμολογία PANSS. Τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 400 mg/ημέρα, 600 mg/ημέρα και 800 mg/ημέρα συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα ψυχωσικά συμπτώματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το μέγεθος της επίδρασης των δόσεων 600 mg και 800 mg ήταν μεγαλύτερο από αυτό της δόσης 400 mg.

Στην ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη μετάβασης διάρκειας 6 εβδομάδων, η κύρια μεταβλητή έκβασης ήταν η αναλογία ασθενών που εμφάνισαν έλλειψη αποτελεσματικότητας, δηλαδή, που διέκοψαν τη θεραπεία της μελέτης λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας ή των οποίων η συνολική βαθμολογία PANSS αυξήθηκε κατά 20% ή περισσότερο από την τυχαιοποίηση σε οποιαδήποτε επίσκεψη. Σε ασθενείς που έχουν σταθεροποιηθεί με δισκία κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης 400 mg έως 800 mg, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε όταν οι ασθενείς μετέβησαν σε ισοδύναμη ημερήσια δόση δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενων μία φορά την ημέρα.

Σε μια μακροχρόνια μελέτη σε σταθερούς σχιζοφρενικούς ασθενείς που είχαν παραμείνει σε δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης επί 16 εβδομάδες, τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν πιο αποτελεσματικά από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη υποτροπών. Οι εκτιμώμενοι κίνδυνοι υποτροπής μετά από θεραπείες 6 μηνών ήταν 14,3% για την ομάδα θεραπείας με δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σύγκριση με 68,2% για το εικονικό φάρμακο. Η μέση δόση ήταν 669 mg. Δεν υπήρξαν επιπλέον ευρήματα ασφάλειας που να συσχετίζονταν με τη θεραπεία με δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης για έως και 9 μήνες (διάμεσος χρόνος 7 μήνες). Συγκεκριμένα, οι αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονταν με ΕΠΣ και αύξηση βάρους δεν αυξήθηκαν με την πιο μακροχρόνια θεραπεία με δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης.

### **Διπολική διαταραχή**

Στη θεραπεία μέτριων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων, η κουετιαπίνη εμφάνισε ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη μείωση των μανιακών συμπτωμάτων στις 3 και 12 εβδομάδες, σε δύο δοκιμές μονοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα των δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης καταδείχθηκε περαιτέρω σε σημαντικό βαθμό έναντι του εικονικού φαρμάκου σε μια επιπλέον μελέτη διάρκειας 3 εβδομάδων. Τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγήθηκαν σε δόση εύρους 400 έως 800 mg/ημέρα και η μέση δόση ήταν περίπου 600 mg/ημέρα. Τα δεδομένα σχετικά με την κουετιαπίνη σε συνδυασμό με βαλπροϊκό νάτριο ή λίθιο σε οξεία μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια στις 3 και 6 εβδομάδες είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η θεραπεία συνδυασμού ήταν καλά ανεκτή. Τα δεδομένα έδειξαν προσθετική επίδραση την εβδομάδα 3. Μια δεύτερη μελέτη δεν κατέδειξε προσθετική επίδραση την εβδομάδα 6.

Σε μια κλινική δοκιμή, σε ασθενείς με καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή I ή II, τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε δόση 300 mg/ημέρα έδειξαν ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συνολικής βαθμολογίας MADRS.

Σε 4 επιπλέον κλινικές δοκιμές με κουετιαπίνη, διάρκειας 8 εβδομάδων σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή I ή II, τα δισκία κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης 300 mg και 600 mg ήταν σημαντικά ανώτερα σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ως προς τα σχετικά μέτρα έκβασης: μέση βελτίωση στο MADRS και στην ανταπόκριση, η οποία ορίζεται ως τουλάχιστον 50% βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MADRS σε σχέση με την αρχική. Δεν υπήρξε διαφορά στο μέγεθος της επίδρασης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δισκία κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης 300 mg και σε εκείνους που έλαβαν δόση 600 mg.

Στη φάση συντήρησης, σε δύο από αυτές τις μελέτες, καταδείχθηκε ότι η μακροχρόνια θεραπεία ασθενών που ανταποκρίθηκαν σε δισκία κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης 300 ή 600 mg, ήταν αποτελεσματική σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο όσον αφορά τα καταθλιπτικά συμπτώματα, αλλά όχι όσον αφορά τα μανιακά συμπτώματα.

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

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων με λίθιο και δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου και δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, η διαφορά στη μέση βελτίωση στη βαθμολογία YMRS μεταξύ της ομάδας προσθήκης λιθίου και της ομάδας προσθήκης εικονικού φαρμάκου ήταν 2,8 βαθμοί και η διαφορά στο ποσοστό % των ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση (ορίζεται ως βελτίωση κατά 50% από την αρχική βαθμολογία YMRS) ήταν 11% (79% στην ομάδα προσθήκης λιθίου έναντι 68% στην ομάδα προσθήκης εικονικού φαρμάκου).

Σε μια μακροχρόνια μελέτη (θεραπεία μέχρι 2 έτη), στην οποία αξιολογήθηκε η πρόληψη των υποτροπών σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά ή μικτά επεισόδια, η κουετιαπίνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στην αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιουδήποτε συμβάντος διάθεσης (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού), σε ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου I. Ο αριθμός ασθενών με ένα συμβάν διάθεσης ήταν 91 (22,5%) στην ομάδα κουετιαπίνης, 208 (51,5%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 95 (26,1%) στην ομάδα θεραπείας με λίθιο, αντίστοιχα. Σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην κουετιαπίνη, κατά τη σύγκριση της συνεχιζόμενης θεραπείας με κουετιαπίνη με τη μετάβαση σε λίθιο, τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι η μετάβαση σε θεραπεία με λίθιο δεν φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο χρόνο μέχρι την υποτροπή ενός συμβάντος διάθεσης.

### **Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε ΜΚΔ**

Σε δύο βραχυχρόνιες (διάρκειας 6 εβδομάδων) μελέτες, εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν δείξει ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον ένα αντικαταθλιπτικό. Τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 150 mg και 300 mg/ημέρα, χορηγούμενα ως επιπρόσθετη θεραπεία σε συνεχιζόμενη αντικαταθλιπτική θεραπεία (αμιτριπτυλίνη, βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σεφτραλίνη ή βενλαφαζίνη), κατέδειξαν ανωτερότητα σε σχέση με αντικαταθλιπτική θεραπεία μόνο, στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως μετρώνται από τη βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MADRS (μέση αλλαγή LS έναντι εικονικού φαρμάκου της τάξης των 2-3,3 βαθμών).

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με ΜΚΔ δεν έχει αξιολογηθεί ως επιπρόσθετη θεραπεία, ωστόσο, η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έχουν αξιολογηθεί σε ενήλικες ασθενείς ως μονοθεραπεία (βλ. παρακάτω).

Οι ακόλουθες μελέτες διεξήχθησαν με δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως μονοθεραπεία, ωστόσο, τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδείκνυνται μόνο ως επιπρόσθετη θεραπεία:

Σε τρεις από τέσσερις βραχυχρόνιες (έως και 8 εβδομάδες) μελέτες μονοθεραπείας, σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης

αποδέσμευσης 50 mg, 150 mg και 300 mg/ημέρα κατέδειξαν ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως μετρώνται από τη βελτίωση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας εκτίμησης της κατάθλιψης Montgomery-Åsberg (MADRS) (μέση αλλαγή LS έναντι εικονικού φαρμάκου της τάξης των 2-4 βαθμών).

Σε μια μελέτη μονοθεραπείας για πρόληψη υποτροπών, ασθενείς με καταθλιπτικά επεισόδια σταθεροποιημένοι σε θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης με δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης επί τουλάχιστον 12 εβδομάδες, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα ή σε εικονικό φάρμακο για έως και 52 εβδομάδες. Η μέση δόση των δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης ήταν 177 mg/ημέρα. Η επίπτωση υποτροπών ήταν 14,2% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης και 34,4% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Σε μια βραχυχρόνια (διάρκειας 9 εβδομάδων) μελέτη με ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς άνοια (ηλικίας 66 έως 89 ετών) με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα οποία χορηγήθηκαν σε ευέλικτες δόσεις με εύρος από 50 mg έως 300 mg/ημέρα, κατέδειξαν ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως μετρώνται από τη βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MADRS (μέση αλλαγή LS έναντι εικονικού φαρμάκου -7,54). Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έλαβαν 50 mg/ημέρα τις ημέρες 1-3, η δόση μπορούσε να αυξηθεί σε 100 mg/ημέρα την ημέρα 4, 150 mg/ημέρα την ημέρα 8 και έως και 300 mg/ημέρα ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανεκτικότητα. Η μέση δόση των δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν 160 mg/ημέρα. Εκτός από την επίπτωση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (βλ. Παράγραφο 4.8 και την «Κλινική ασφάλεια» παρακάτω), η ανεκτικότητα των δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε δόση μία φορά την ημέρα σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν συγκρίσιμη με αυτή 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 τη διπολική μανία, η συνολική επίπτωση των 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). Παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε βραχυχρόνιες κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ΜΚΔ και διπολική κατάθλιψη. Σε βραχυχρόνιες δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο στη διπολική κατάθλιψη, η συνολική επίπτωση των 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 στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η συνολική επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 5,4% για τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης και 3,2% για το εικονικό φάρμακο. Σε μια βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή μονοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η συνολική επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 9,0% για τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης και 2,3% για το εικονικό φάρμακο. Τόσο στη διπολική κατάθλιψη όσο και στην ΜΚΔ, η επίπτωση των μεμονωμένων ανεπιθύμητων συμβάντων (π.χ., ακαθησία, εξωπυραμιδική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα και μυϊκή ακαμψία) δεν υπερέβη το 4% σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας.



Σε βραχυχρόνιες, σταθερής δόσης (50 mg/ημέρα έως 800 mg/ημέρα), ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (με διάρκεια που κυμαινόταν από 3 έως 8 εβδομάδες), η μέση αύξηση βάρους για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη κυμαινόταν από 0,8 kg για ημερήσια δόση 50 mg έως 1,4 kg για ημερήσια δόση 600 mg (με χαμηλότερη αύξηση για την ημερήσια δόση 800 mg), σε σύγκριση με 0,2 kg για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό επί τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη, οι οποίοι παρουσίασαν αύξηση του σωματικού τους βάρους κατά  $\geq 7\%$ , κυμαινόταν από 5,3% για ημερήσια δόση 50 mg έως 15,5% για ημερήσια δόση 400 mg (με χαμηλότερη αύξηση για τις ημερήσιες δόσεις 600 και 800 mg), σε σύγκριση με 3,7% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων με λίθιο και δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου και δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, κατέδειξε ότι ο συνδυασμός δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης με λίθιο οδηγεί σε περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα (63% έναντι 48% για τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο). Τα αποτελέσματα ασφάλειας κατέδειξαν μεγαλύτερη επίπτωση εξωπυραμидικών συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν στο 16,8% των ασθενών της ομάδας προσθήκης του λιθίου και στο 6,6% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου, η πλειονότητα των οποίων περιλάμβανε τρόμο, ο οποίος αναφέρθηκε στο 15,6% των ασθενών της ομάδας προσθήκης του λιθίου και στο 4,9% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση της υπνηλίας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα προσθήκης δισκίου κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης και λιθίου (12,7%) σε σύγκριση με την ομάδα προσθήκης δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης με το εικονικό φάρμακο (5,5%). Επιπλέον, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία στην ομάδα προσθήκης λιθίου (8,0%) παρουσίασε αύξηση του σωματικού βάρους ( $\geq 7\%$ ) στο τέλος της θεραπείας σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας προσθήκης εικονικού φαρμάκου (4,7%).

Οι πιο μακροχρόνιες δοκιμές πρόληψης υποτροπών είχαν μια περίοδο ανοιχτής επισήμανσης (με διάρκεια που κυμαινόταν από 4 έως 36 εβδομάδες) κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη, ακολουθούμενη από τυχαιοποιημένη περίοδο απόσυρσης κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κουετιαπίνη ή εικονικό φάρμακο. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε κουετιαπίνη, η μέση αύξηση βάρους κατά την περίοδο ανοιχτής επισήμανσης ήταν 2,56 kg, και μέχρι την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου, η μέση αύξηση 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 βάρους κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοιχτής επισήμανσης ήταν 2,39 kg, και μέχρι την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου, η μέση αύξηση 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 που σχετίζεται με άνοια, η επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών ανεπιθύμητων συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη δεν ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 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 επίπτωση τουλάχιστον ενός περιστατικού με μεταβολή του αριθμού ουδετερόφιλων  $< 1,5 \times 10^9/L$  ήταν 1,9% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη σε σύγκριση με 1,3% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των μεταβολών σε τιμές  $>0,5 - <1,0 \times 10^9/L$  σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη ήταν η ίδια (0,2%) με εκείνη των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 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 επίπτωση τουλάχιστον ενός περιστατικού με μεταβολή του αριθμού ουδετερόφιλων  $< 1,5 \times 10^9/L$  ήταν 2,9% και σε  $< 0,5 \times 10^9/L$  ήταν 0,21% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη.

Η θεραπεία με κουετιαπίνη συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Οι επιπτώσεις των μεταβολών της TSH ήταν 3,2% για την κουετιαπίνη έναντι 2,7% για το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση αμοιβαίων, δυνητικά κλινικά σημαντικών μεταβολών της  $T_3$  ή της  $T_4$  και της TSH σε αυτές τις δοκιμές ήταν σπάνια, και οι παρατηρούμενες αλλαγές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτωματικό υποθυρεοειδισμό. Η μείωση της ολικής και της ελεύθερης  $T_4$  ήταν μέγιστη εντός των πρώτων έξι εβδομάδων θεραπείας με κουετιαπίνη, χωρίς περαιτέρω μείωση κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Στα 2/3 όλων των περιπτώσεων περίπου, η διακοπή της θεραπείας με κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αντιστροφή των επιδράσεων στην ολική και ελεύθερη  $T_4$ , ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας.

### **Καταρράκτης/θολρότητα φακού**

Σε μια κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της πιθανότητας δημιουργίας καταρράκτη λόγω της κουετιαπίνης (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 θολρότητας του φακού δεν ήταν υψηλότερο με την κουετιαπίνη (4%) σε σύγκριση με τη ρισπεριδόνη (10%), για ασθενείς με τουλάχιστον 21 μήνες έκθεσης.

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

#### **Κλινική αποτελεσματικότητα**

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κουετιαπίνης μελετήθηκε σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 3 εβδομάδων για τη θεραπεία της μανίας (n= 284 ασθενείς από τις Η.Π.Α., ηλικίας 10-17 ετών). Περίπου 45% του πληθυσμού των ασθενών είχαν επιπλέον διάγνωση διαταραχής ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας (n = 222 ασθενείς, ηλικίας 13-17 ετών). Και στις δύο μελέτες, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με γνωστή έλλειψη ανταπόκρισης στην κουετιαπίνη. Η θεραπεία με κουετιαπίνη άρχισε με δόση 50 mg/ημέρα και την ημέρα 2 αυξήθηκε σε 100 mg/ημέρα. Ακολούθως η δόση τιτλοποιήθηκε σε δόση-στόχο (μανία 400-600 mg/ημέρα, σχιζοφρένεια 400-800 mg/ημέρα) χρησιμοποιώντας προσαυξήσεις των 100 mg/ημέρα χορηγούμενα δύο ή τρεις φορές την ημέρα.

Στη μελέτη για τη μανία, η διαφορά στη μέση αλλαγή LS ως προς την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία YMRS (δραστική ουσία μείον εικονικό φάρμακο) ήταν -5,21 για το δισκίο κουετιαπίνης 400 mg/ημέρα και -6,56 για το δισκίο κουετιαπίνης 600 mg/ημέρα. Τα ποσοστά των ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση (βελτίωση YMRS  $\geq 50\%$ ) ήταν 64% για το δισκίο κουετιαπίνης 400 mg/ημέρα, 58% για 600 mg/ημέρα και 37% στο σκέλος εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη για τη σχιζοφρένεια, η διαφορά στη μέση αλλαγή LS ως προς την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία PANSS (δραστική ουσία μείον εικονικό φάρμακο) ήταν -8,16 για το δισκίο κουετιαπίνης 400 mg/ημέρα και -9,29 για το δισκίο κουετιαπίνης 800 mg/ημέρα. Ούτε το σχήμα χαμηλής δόσης (400 mg/ημέρα) ούτε το σχήμα υψηλής δόσης (800 mg/ημέρα) κουετιαπίνης δεν ήταν ανώτερο από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση, η οποία ορίζεται ως μείωση  $\geq 30\%$  ως προς την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία PANSS. Τόσο στη μανία όσο και στη σχιζοφρένεια, οι υψηλότερες δόσεις κατέληξαν σε αριθμητικά χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης.

Σε μια τρίτη, βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή μονοθεραπείας με δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε παιδιά και εφήβους ασθενείς (10-17 ετών) με διπολική κατάθλιψη, δεν καταδείχτηκε αποτελεσματικότητα.

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη διατήρηση της επίδρασης ή της πρόληψης υποτροπής σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

### **Κλινική ασφάλεια**

Στις βραχυχρόνιες παιδιατρικές δοκιμές με κουετιαπίνη, οι οποίες περιγράφονται παραπάνω, τα ποσοστά ΕΠΣ στο σκέλος της ενεργού θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 12,9% έναντι 5,3% στη δοκιμή για τη σχιζοφρένεια, 3,6% έναντι 1,1% στη δοκιμή για τη διπολική μανία, και 1,1% έναντι 0% στη δοκιμή για τη διπολική κατάθλιψη. Τα ποσοστά αύξησης του σωματικού βάρους  $\geq 7\%$  από το αρχικό σωματικό βάρος στο ενεργό σκέλος έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 17% έναντι 2,5% στις δοκιμές για τη σχιζοφρένεια και τη διπολική μανία, και 13,7% έναντι 6,8% στη δοκιμή για τη διπολική κατάθλιψη. Τα ποσοστά των συμβάντων που σχετίζονται με αυτοκτονία στο σκέλος της ενεργού θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 1,4% έναντι 1,3% στη δοκιμή για τη σχιζοφρένεια, 1,0% έναντι 0% στη δοκιμή για τη διπολική μανία, και 1,1% έναντι 0% στη δοκιμή για τη διπολική κατάθλιψη. Κατά τη διάρκεια μιας παρατεταμένης φάσης παρακολούθησης των ασθενών της δοκιμής διπολικής κατάθλιψης μετά τη θεραπεία, παρουσιάστηκαν δύο πρόσθετα συμβάντα που σχετίζονταν με αυτοκτονία σε δύο ασθενείς. Ο ένας από αυτούς τους ασθενείς ήταν σε θεραπεία με κουετιαπίνη τη στιγμή του συμβάντος.

### **Μακροχρόνια ασφάλεια**

Μια ανοιχτής επισήμανσης επέκταση διάρκειας 26 εβδομάδων των δοκιμών οξείας φάσης (n= 380 ασθενείς), με κουετιαπίνη χορηγούμενη σε ευέλικτες δόσεις 400-800 mg/ημέρα, παρείχε επιπλέον δεδομένα ασφαλείας. Αναφέρθηκαν αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση σε παιδιά και εφήβους και αυξημένη όρεξη, εξωπυραμидικά συμπτώματα και αυξήσεις της προλακτίνης στον ορό με υψηλότερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους παρά σε ενήλικες ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.4 και 4.8). Όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους, κατά την προσαρμογή για τη φυσιολογική ανάπτυξη μακροπρόθεσμα, χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο κλινικά σημαντικής αλλαγής η αύξηση κατά τουλάχιστον 0,5 τυπικής απόκλισης από την τιμή αναφοράς του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI). Το 18,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη για 26 εβδομάδες τουλάχιστον πληρούσαν αυτό το κριτήριο.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Απορρόφηση**

Η κουετιαπίνη απορροφάται καλά μετά τη χορήγηση από του στόματος. Η κουετιαπίνη σε δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης και νορκουετιαπίνης στο πλάσμα σε περίπου 6 ώρες μετά τη χορήγηση (Tmax). Οι μέγιστες γραμμομοριακές συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του δραστικού μεταβολίτη, νορκουετιαπίνης, είναι 35% εκείνων που παρατηρούνται για την κουετιαπίνη.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης και της νορκουετιαπίνης είναι γραμμική και ανάλογη με τη δόση για δόσεις έως και 800 mg χορηγούμενες μία φορά την ημέρα. Όταν συγκρίνονται τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, χορηγούμενα μία φορά την ημέρα, με την ίδια συνολική ημερήσια δόση φουμαρικής κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης (δισκίο κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης), χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC) είναι ισοδύναμο, αλλά η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Cmax) είναι κατά 13% χαμηλότερη στη σταθερή κατάσταση. Όταν τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης συγκρίνονται με την κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης, το AUC του μεταβολίτη, νορκουετιαπίνης, είναι 18% χαμηλότερο.

Σε μια μελέτη που εξετάστηκαν οι επιδράσεις της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα της κουετιαπίνης, ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά βρέθηκε ότι προκαλεί στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην C<sub>max</sub> και το AUC των δισκίων κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, περίπου 50% και 20%, αντίστοιχα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η επίδραση ενός γεύματος πλούσιου σε λιπαρά στην φαρμακοτεχνική μορφή ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη. Συγκριτικά, ένα ελαφρύ γεύμα δεν είχε σημαντική επίδραση στη C<sub>max</sub> ή το AUC της κουετιαπίνης. Συνιστάται να λαμβάνεται το Materpil δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα χωρίς τροφή.

### **Κατανομή**

Η κουετιαπίνη δεσμεύεται κατά περίπου 83% σε πρωτεΐνες του πλάσματος.

### **Βιομετασχηματισμός**

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

*In vitro* έρευνες τεκμηρίωσαν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της κουετιαπίνης που διαμεσολαβείται από το κυτόχρωμα P450. Η νορκουετιαπίνη σχηματίζεται κυρίως και αποβάλλεται μέσω του CYP3A4.

Η κουετιαπίνη και αρκετοί από τους μεταβολίτες της (συμπεριλαμβανομένης της νορκουετιαπίνης) βρέθηκε ότι είναι ασθενείς αναστολείς της δράσης του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4 *in vitro*. Η *in vitro* αναστολή CYP παρατηρείται μόνο σε συγκεντρώσεις περίπου 5 έως 50 φορές υψηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε εύρος δόσης 300 έως 800 mg/ημέρα σε ανθρώπους. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα *in vitro*, είναι απίθανο η συγχορήγηση κουετιαπίνης με άλλα φάρμακα να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική φαρμακευτική αναστολή του μεταβολισμού του άλλου φαρμάκου που διαμεσολαβείται από το κυτόχρωμα P450. Από τις μελέτες σε ζώα, φαίνεται ότι η κουετιαπίνη μπορεί να επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχωσικούς ασθενείς, ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε καμία αύξηση στη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση της κουετιαπίνης.

### **Αποβολή**

Οι χρόνοι ημίσειας ζωής αποβολής της κουετιαπίνης και νορκουετιαπίνης είναι περίπου 7 και 12 ώρες, αντίστοιχα. Περίπου 73% του ραδιοσημασμένου φαρμάκου απεκκρίθηκε στα ούρα και 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 νορκουετιαπίνη, απεκκρίνονται στα ούρα σε ποσοστό <5%.

### **Ειδικοί πληθυσμοί**

#### **Φύλο**

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δεν διαφέρει μεταξύ των ανδρών και των γυναικών.

#### **Ηλικιωμένοι**

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

#### **Νεφρική δυσλειτουργία**

Η μέση κάθαρση κουετιαπίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά περίπου 25% σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), αλλά οι μεμονωμένες τιμές κάθαρσης ήταν εντός του εύρους για φυσιολογικά άτομα.

### **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 από το ήπαρ, αναμένονται υψηλά επίπεδα στο πλάσμα στον πληθυσμό με ηπατική δυσλειτουργία. Ενδέχεται να απαιτηθούν προσαρμογές της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.2).

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία για φαρμακοκινητικά δεδομένα σε 9 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών και 12 εφήβους, που βρίσκονταν υπό θεραπεία σταθεροποίησης με 400 mg κουετιαπίνης δύο φορές την ημέρα. Σε σταθερή κατάσταση, τα επίπεδα στο πλάσμα της μητρικής ένωσης, της κουετιαπίνης, κανονικοποιημένα με τη δόση, σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών), ήταν γενικά παρόμοια με αυτά των ενηλίκων, μολονότι η C<sub>max</sub> σε παιδιά ήταν στο υψηλότερο όριο του εύρους που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Το AUC και η C<sub>max</sub> για τον δραστικό μεταβολίτη, νορκουετιαπίνη, ήταν υψηλότερα, κατά περίπου 62% και 49% σε παιδιά (ηλικίας 10-12 ετών), αντίστοιχα, και κατά 28% και 14% σε εφήβους (ηλικίας 13-17 ετών), αντίστοιχα, συγκριτικά με ενήλικες.

Δεν διατίθενται πληροφορίες για τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε παιδιά και εφήβους.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν υπήρξαν ενδείξεις γονοτοξικότητας σε μια σειρά μελετών γονοτοξικότητας in vitro και in vivo. Σε πειραματόζωα, σε κλινικά σημαντικό επίπεδο έκθεσης, παρατηρήθηκαν οι παρακάτω παρεκκλίσεις, οι οποίες δεν έχουν επιβεβαιωθεί μέχρι τώρα σε μακροχρόνια κλινική έρευνα:

Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε εναπόθεση χρωστικής στον θυρεοειδή αδένα, σε πιθήκους cynomolgus, παρατηρήθηκε υπερτροφία των θυλακιδωδών κυττάρων του θυρεοειδούς, μείωση των επιπέδων της T3 στο πλάσμα, μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και μείωση του αριθμού των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, και σε σκύλους θολερότητα του φακού και καταρράκτης. (Για τον 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 περιόδους διόστρου, 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**

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη

Χλωριούχο νάτριο

Ποβιδόνη K-30

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη κορεσμένη με οξείδιο του πυριτίου (διοξείδιο του πυριτίου και μικροκρυσταλλική κυτταρίνη)

Τάλκης

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

### **Επικάλυψη**

**Η ροζ χρωστική Opadry II 85F540003 περιέχει**

Πολυβινυλική αλκοόλη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (Macrogol) 3350 (E1521)

Τάλκης

Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασία τύπου blister από PVC/PVDC-Alu ή συσκευασία τύπου blister από OPA/Alu/PVC – Alu. Μεγέθη συσκευασιών των 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 και 100 δισκίων ανά συσκευασία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GAP A.E.

Αγησιάου 46

17341, Άγιος Δημήτριος

Αθήνα

Ελλάδα

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

59638/3-7-2017



**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

23-2-2016 / 3-7-2017

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

31-8-2021

Πηγή: Ε.Ο.Φ.

Κατεβάσατε το αρχείο από [THERAPIA.GR](http://THERAPIA.GR)