

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Secuelia XR 50 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης
Secuelia XR 200 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης
Secuelia XR 300 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης
Secuelia XR 400 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): 140,925 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 200 mg περιέχει 200 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).

Έκδοχο(α): 40,70 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 300 mg περιέχει 300 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).

Έκδοχο(α): 61,05 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 400 mg περιέχει 400 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).

Έκδοχο(α): 81,40 mg μονοϋδρική λακτόζη.

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

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

50 mg

Ροδακινί, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 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.

200 mg

Κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «I2» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

Σημείωση: Η διάμετρος του δισκίου είναι $9,60 \pm 0,20$ mm.

300 mg

Ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «Q300» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

Σημείωση: Η διάμετρος του δισκίου είναι $11,20 \pm 0,20$ mm.

400 mg

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «I4» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

Σημείωση: Η διάμετρος του δισκίου είναι $12,82 \pm 0,20$ mm

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Secuelia XR ενδείκνυται για:

- θεραπεία σχιζοφρένειας
- θεραπεία διπολικής διαταραχής
 - Για τη θεραπεία μανιακών επεισοδίων μέτριας έως βαριάς μορφής στη διπολική διαταραχή
 - Για τη θεραπεία μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή
 - Για την πρόληψη της υποτροπής μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή που έχουν προηγουμένως ανταποκριθεί σε θεραπεία με κουετιαπίνη.
- πρόσθετη θεραπεία των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) οι οποίοι παρουσίασαν μη ικανοποιητική ανταπόκριση σε μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικό (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν από την έναρξη θεραπείας, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη το προφίλ ασφάλειας του Secuelia XR (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Υπάρχουν διαφορετικά χρονοδιαγράμματα χορήγησης δόσης για κάθε ένδειξη. Πρέπει επομένως να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς θα λάβουν σαφείς πληροφορίες για την κατάλληλη δοσολογία για την κατάστασή τους.

Το Secuelia XR θα πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα, χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην κόβονται, να μην μασώνται και να μην συνθλίβονται.

Ενήλικες

Για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και των μανιακών επεισοδίων μέτριας έως βαριάς μορφής στη διπολική διαταραχή

Το Secuelia XR θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα πριν από το γεύμα. Η ημερήσια δόση κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 300 mg την ημέρα 1 και 600 mg την ημέρα 2. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 600 mg, 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 μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή

Το Secuelia XR 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 δίνονται από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Σε μεμονωμένους ασθενείς, στην περίπτωση προβλημάτων σχετικά με την ανεκτικότητα, κλινικές δοκιμές έχουν υποδείξει ότι θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης σε ελάχιστη δόση 200 mg.

Για την πρόληψη της υποτροπής στη διπολική διαταραχή

Για την πρόληψη της υποτροπής μανιακών, μεικτών ή καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο Secuelia XR για την οξεία θεραπεία της διπολικής

διαταραχής θα πρέπει να συνεχίζουν να λαμβάνουν το Secuelia XR στην ίδια δόση χορηγούμενη κατά την κατάκλιση. Η δόση του Secuelia XR 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 τη πρόσθετη θεραπεία των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων στην ΜΚΔ

Το Secuelia XR 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 θεραπεία προσθήκης (με αμιτριπυλίνη, βουπροπρόνη, σιταλοπράμη, δουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη και βενλαφαξίνη – 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 ενδέχεται να αλλάξουν σε Secuelia XR 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, το Secuelia XR θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους, ειδικά κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου χορήγησης δόσης. Ο ρυθμός της τιτλοποίησης της δόσης του Secuelia XR 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 δόση 50 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε βήματα των 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, εάν απαιτηθεί αύξηση δόσης στα 300 mg/ημέρα, αυτή δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πριν από την ημέρα θεραπείας 22.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Secuelia XR δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Τα διαθέσιμα στοιχεία από κλινικές δοκιμές με έλεγχο εικονικού φαρμάκου παρουσιάζονται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κουετιαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Επομένως, το Secuelia XR θα πρέπει να χρησιμοποιείται 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 αυξηθεί σε βήματα των 50 mg/ημέρα έως μια αποτελεσματική δόση, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του εκάστοτε ασθενούς.

4.3 Αντενδείξεις

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

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του κυτοχρώματος P450 3A4, όπως αναστολείς πρωτεασών HIV, αντιμυκητιασικοί παράγοντες του τύπου των αζολών, η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η νεφασζοδόνη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Secuelia XR έχει διάφορες ενδείξεις, το προφίλ ασφαλείας θα πρέπει να εξεταστεί σε σχέση με τη διάγνωση του εκάστοτε ασθενούς και τη δόση που χορηγείται.

Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με ΜΚΔ δεν έχει αξιολογηθεί ως θεραπεία προσθήκης, ωστόσο, η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έχουν αξιολογηθεί σε ενήλικες ασθενείς ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κουετιαπίνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Οι κλινικές δοκιμές για την κουετιαπίνη έχουν καταδείξει ότι εκτός από το γνωστό προφίλ ασφαλείας που έχει αναγνωριστεί στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8), ορισμένα ανεπιθύμητα συμβάντα έχουν παρατηρηθεί με αυξημένη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες (αυξημένη όρεξη, αυξήσεις στην προλακτίνη ορού, έμετος, ρινίτιδα και συγκοπή) ή μπορεί να έχουν διαφορετικές επιπτώσεις για παιδιά και εφήβους (εξωπυραμιδικά συμπτώματα και ευερεθιστότητα) και αναγνωρίστηκε ένα συμβάν το οποίο δεν είχε παρατηρηθεί προηγούμενα σε μελέτες σε ενήλικες (αύξηση στην αρτηριακή πίεση). Έχουν επίσης παρατηρηθεί αλλαγές στις δοκιμασίες θυρεοειδικής λειτουργίας σε παιδιά και εφήβους.

Επιπλέον, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις ασφαλείας της θεραπείας με κουετιαπίνη στην αύξηση και την ωρίμανση δεν έχουν μελετηθεί πέραν των 26 εβδομάδων. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις για τη γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη δεν είναι γνωστές.

Σε κλινικές δοκιμές με έλεγχο εικονικού φαρμάκου σε παιδιά και εφήβους ασθενείς, η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (ΕΠΣ) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν 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 επιμένει μέχρι να παρατηρηθεί σημαντική ύφεση. Καθώς ενδέχεται να μην παρατηρηθεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ή περισσότερων εβδομάδων θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε στενή παρακολούθηση μέχρι να παρατηρηθεί 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 για τη νόσο η οποία υποβάλλεται σε θεραπεία.

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 τηρούνται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια θα πρέπει επομένως να τηρούνται κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Οι ασθενείς με ιστορικό συμβάντων που σχετίζονται με αυτοκτονία ή εκείνοι που εκδηλώνουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού 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 κλινικών δοκιμών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων με έλεγχο εικονικού φαρμάκου σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς κατά τη λήψη αντικαταθλιπτικών σε σύγκριση με λήψη εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 25 ετών.

Η στενή επίβλεψη των ασθενών και ειδικά εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θα πρέπει να συνοδεύει τη φαρμακευτική θεραπεία, ειδικά κατά την πρώιμη φάση της θεραπείας και μετά από αλλαγές της δόσης. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για τυχόν κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως εάν παρουσιαστούν αυτά τα συμπτώματα.

Σε πιο βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια στη διπολική διαταραχή με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, 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 της κουετιαπίνης για τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας σε ασθενείς ηλικίας 24 έως 64 ετών χωρίς ιστορικό αυτοτραυματισμού κατά τη διάρκεια της χρήσης της κουετιαπίνης με άλλα αντικαταθλιπτικά.

Μεταβολικός κίνδυνος

Με δεδομένο τον 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 προσδιορίζονται κατά τον χρόνο έναρξης της θεραπείας και οι μεταβολές των παραμέτρων αυτών πρέπει να ελέγχονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η επιδείνωση αυτών των παραμέτρων πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Σε κλινικές δοκιμές ενήλικων ασθενών με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (ΕΠΣ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια στη διπολική διαταραχή και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Η χρήση της κουετιαπίνης έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη ακαθήςιας, 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 εκδηλώνουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης ενδέχεται να είναι επιζήμια.

Όψιμη δυσκίνησία

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 ανακύψουν 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 θεραπείας 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 εμφανίζουν πολύ έντονη υπνηλία ενδέχεται να είναι απαραίτητη η πιο συχνή επικοινωνία για 2 εβδομάδες τουλάχιστον από την έναρξη της υπνηλίας ή μέχρι να βελτιωθούν τα συμπτώματα, ενώ ενδέχεται να χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Ορθοστατική υπόταση

Η θεραπεία με κουετιαπίνη έχει συσχετιστεί με ορθοστατική υπόταση και σχετιζόμενη ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8) τα οποία, όπως η υπνηλία, ξεκινούν συνήθως κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου τιτλοποίησης δόσης. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ακούσιου τραυματισμού (πτώσης) 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, αγγειακή εγκεφαλική νόσο ή άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε υπόταση. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή πιο σταδιακής τιτλοποίησης, εάν συμβεί ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο.

Σύνδρομο άπνοιας ύπνου

Το σύνδρομο άπνοιας ύπνου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κουετιαπίνη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχουν ιστορικό ή διατρέχουν τον κίνδυνο να εμφανίσουν άπνοια ύπνου, όπως όσοι είναι υπέρβαροι/παχύσαρκοι ή είναι άνδρες, η κουετιαπίνη 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 επιληπτικές διαταραχές. 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 την υπερθερμία, τη μεταβολή της νοητικής κατάστασης, τη μυϊκή δυσκαμψία, την αστάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος και την αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης. Σε μια τέτοια περίπτωση, η κουετιαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

Βαριά ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία

Σε κλινικές δοκιμές κουετιαπίνης έχει αναφερθεί βαριά ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $<0,5 \times 10^9/L$). Οι περισσότερες περιπτώσεις βαριάς ουδετεροπενίας έχουν παρατηρηθεί εντός δύο μηνών από την έναρξη της θεραπείας με κουετιαπίνη. Δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση με τη δόση. Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την ουδετεροπενία περιλαμβάνουν τον προϋπάρχοντα χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και το 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) παραγόντων και πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως είναι κλινικά απαραίτητο.

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 οποιοδήποτε χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κουετιαπίνη. Στους ασθενείς αυτής της κατηγορίας πρέπει να διενεργείται άμεση μέτρηση των λευκοκυττάρων (WBC) και του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC), ιδιαίτερα όταν απουσιάζουν προδιαθεσικοί παράγοντες.

Αντιχολινεργικές (μουσκαρινικές) επιδράσεις

Η νορ-κουετιαπίνη, ένας δραστικός μεταβολίτης της κουετιαπίνης, έχει μέτρια έως ισχυρή συγγένεια με αρκετούς υποτύπους των μουσκαρινικών υποδοχέων. Αυτό συμβάλλει την εμφάνιση ΑΑΦ με αντιχολινεργική δράση όταν η κουετιαπίνη χρησιμοποιείται στις συνιστώμενες δόσεις, ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που διαθέτουν αντιχολινεργικές (μουσκαρινικές) επιδράσεις, και σε κατάσταση υπερδοσολογίας. Η κουετιαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που έχουν αντι-χολινεργικές (μουσκαρινικές) δράσεις. Η κουετιαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διάγνωση ή ιστορικό κατακράτησης ούρων, κλινικά σημαντική υπερτροφία του προστάτη, εντερική απόφραξη ή συναφείς καταστάσεις, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας (βλ. παραγράφους 4.5, 4.8, 5.1 και 4.9).

Αλληλεπιδράσεις

Βλ. επίσης παράγραφο 4.5.

Η ταυτόχρονη χρήση κουετιαπίνης με ένα 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 της αφαίρεσης του επαγωγέα ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό οποιαδήποτε αλλαγή στον επαγωγέα να είναι σταδιακή και, εάν απαιτείται, να αντικαθίσταται με μη επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο).

Βάρος

Έχει αναφερθεί αύξηση βάρους σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με κουετιαπίνη, η οποία θα πρέπει να παρακολουθείται και να αντιμετωπίζεται όπως κρίνεται κλινικά απαραίτητο, 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 κάποιων 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 οποιοδήποτε 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 του σακχάρου. 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 κρίνεται κλινικά απαραίτητο.

Παράταση του QT

Σε κλινικές δοκιμές και σε χρήση σύμφωνα με την ΠΧΠ, η κουετιαπίνη δεν συσχετίστηκε με επίμονη αύξηση των απόλυτων διαστημάτων QT. Κατά την εμπειρία 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 είτε με ταυτόχρονη χρήση νευροληπτικών, ειδικά σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτροφία της καρδιάς, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαίμια (βλ. παράγραφο 4.5).

Καρδιομυοπάθεια και Μυοκαρδίτιδα

Καρδιομυοπάθεια και μυοκαρδίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία (βλέπε παράγραφο 4.8).. Σε ασθενείς με υποψία καρδιομυοπάθειας ή μυοκαρδίτιδας θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή 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 Εξάνθηματικής 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.

Στέρηση

Έχουν περιγραφεί συμπτώματα οξείας στέρησης όπως ναυτία, έμετος, αϋπνία, κεφαλαλγία, διάρροια, 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.

Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων αγγειακών εγκεφαλικών συμβάντων κατά περίπου 3 φορές σε τυχαιοποιημένες δοκιμές με έλεγχο εικονικού φαρμάκου στον πληθυσμό με άνοια με κάποια άτυπα αντιψυχωσικά. Ο μηχανισμός αυτού του αυξημένου κινδύνου δεν είναι γνωστός. Ο αυξημένος κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλους

πληθυσμούς ασθενών. Η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σε μια μετα-ανάλυση άτυπων αντιψυχωσικών, έχει αναφερθεί ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση αυτούς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, σε δύο μελέτες κουετιαπίνης με έλεγχο εικονικού φαρμάκου διάρκειας 10 εβδομάδων στον ίδιο πληθυσμό ασθενών (n=710, μέση ηλικία: 83 έτη, εύρος: 56-99 έτη) η επίπτωση της θνητότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κουετιαπίνη ήταν 5,5% έναντι 3,2% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές κατέληξαν από μια ποικιλία αιτιών οι οποίες ήταν συμβατές με τις αναμενόμενες εκβάσεις για αυτόν τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με νόσο του Parkinson (PD)/παρκινσονισμό

Μια βασισμένη στον πληθυσμό αναδρομική μελέτη της κουετιαπίνης για τη θεραπεία των ασθενών με μείζοντα 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. Απαιτείται προσοχή σε περίπτωση που η κουετιαπίνη συνταγογραφείται σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Δυσφαγία

Έχει αναφερθεί δυσφαγία (βλ. παράγραφο 4.8) με την κουετιαπίνη. Η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο πνευμονίας από εισρρόφηση.

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 μπορεί να μην αναφέρουν συμπτώματα δυσκοιλιότητας. Ασθενείς με εντερική απόφραξη/ειλεό πρέπει να αντιμετωπίζονται με στενή παρακολούθηση και επείγουσα φροντίδα.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) με τα αντιψυχωσικά φάρμακα. Εφόσον 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, αν και δεν συγχέονται όλες οι περιπτώσεις με παράγοντες κινδύνου, πολλοί ασθενείς παρουσίαζαν παράγοντες, οι οποίοι είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την παγκρεατίτιδα, όπως αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (βλ. παράγραφο 4.4.), παρουσία χολολίθων και κατανάλωση αλκοόλ.

Επιπλέον πληροφορίες

Τα δεδομένα σχετικά με την κουετιαπίνη σε συνδυασμό με βαλπροϊκό νάτριο ή λίθιο σε μέτριας έως βαριάς μορφής οξεία μανιακά επεισόδια είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η θεραπεία συνδυασμού ήταν καλά ανεκτή (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Τα δεδομένα έδειξαν προσθετική επίδραση κατά την εβδομάδα 3.

Λακτόζη

Το Secuelia XR περιέχει 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 Secuelia XR 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. Πρέπει να δίνεται 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 στο κεντρικό νευρικό σύστημα της κουετιαπίνης, η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν κεντρικά και το αλκοόλ.

Πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεραπεία ασθενών που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που διαθέτουν 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 κετοконаζόλη, 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 στην κουετιαπίνη (όπως μετράται από το AUC) σε ποσοστό 13%, κατά μέσο όρο, σε σχέση με την έκθεση κατά τη διάρκεια της χορήγησης μόνο κουετιαπίνης, μολονότι παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίδραση σε κάποιους ασθενείς. Ως συνέπεια αυτής της αλληλεπίδρασης, μπορούν να παρατηρηθούν χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κουετιαπίνη. Η συγχορήγηση κουετιαπίνης και φαινοτοΐνης (έναν άλλος επαγωγέα μικροσωματικών ενζύμων) προκάλεσε μια εξαιρετικά μεγάλη αύξηση της κάθαρσης της κουετιαπίνης κατά περίπου 450%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν 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 της αφαίρεσης του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό οποιαδήποτε αλλαγή στον επαγωγέα να είναι σταδιακή και, εάν απαιτείται, να αντικαθίσταται με μη επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο) (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε μετά τη συγχορήγηση σιμετιδίνης.

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

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνης έναντι εικονικού φαρμάκου και δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, παρατηρήθηκαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης 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 μεταβλήθηκαν σε κλινικά σχετικό βαθμό κατά τη συγχορήγησή τους. Μια αναδρομική μελέτη σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν βαλπροϊκό, κουετιαπίνη ή και τα δύο, κατέδειξε μεγαλύτερη επίπτωση της λευκοπενίας και της ουδετεροπενίας στην ομάδα συνδυασμού έναντι των ομάδων μονοθεραπείας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης με συχνά 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 ελέγχου με ανοσοπροσδιορισμό από 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). Επομένως, η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον 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, μεταξύ των οποίων εξωπυραμιδικά συμπτώματα ή/και συμπτώματα στέρησης, τα οποία ενδέχεται να ποικίλλουν σε βαρύτητα και διάρκεια μετά από τη χορήγηση. Έχουν υπάρξει αναφορές υπερδιέγερσης, υπέρτονίας, υποτονίας, τρόμου, υπνηλίας, αναπνευστικής δυσχέρειας ή διαταραχής της σίτισης. Συνεπώς, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη 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 επαρκών δεδομένων, πρέπει να αποφασίζεται η διακοπή του θηλασμού ή η διακοπή της θεραπείας με κουετιαπίνη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της γαλουχίας 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 επιδράσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η κουετιαπίνη ενδέχεται να παρεμβαίνει με τις 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 εκάστοτε ασθενή σε αυτή την επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (ΑΑΦ) με την κουετιαπίνη ($\geq 10\%$) είναι η υπνηλία, η ζάλη, η κεφαλαλγία, η 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 ΑΑΦ που συσχετίζονται με τη θεραπεία με κουετιαπίνη, αποδίδονται σε μορφή πίνακα παρακάτω (Πίνακας 1), σύμφωνα με τη μορφή που συνιστάται 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 ταξινομούνται σύμφωνα με τα εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), και 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, Αναιμία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ¹³	Ακοκκιοκυτταραιμία ²⁶		
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) ^{11,30} Μειώσεις της	Αυξημένη όρεξη, αυξημένη γλυκόζη αίματος σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα ^{6, 30}	Υπονατρίαμια ¹⁹ , Σακχαρώδης Διαβήτης ^{1,5} Επιδείνωση Προϋπάρχοντος διαβήτη	Μεταβολικό σύνδρομο ²⁹		

	HDL Χοληστερόλης ^{17,30} , αύξηση βάρους ^{8,30}					
Ψυχιατρικές διαταραχές		Ανώμαλα 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}			
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία ⁴ , Αίσθημα παλμών ²³	Παράταση του διαστήματος QT ^{1,12, 18} Βραδυκαρδία ³²			Καρδιομυοπ άθεια, Μυοκαρδί- τιδα
Οφθαλμικές διαταραχές		Θαμπή όραση				
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση ^{4,16}		Φλεβική θρομβοεμβολή ¹		Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ³³
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια ²³	Ρινίτιδα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ξηροστομία	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος ²⁵	Δυσφαγία ⁷	Παγκρεατίτιδα ¹ , Εντερική απόφραξη/ Ειλεός		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξήσεις της Αμινοτρανσφερά- σης της αλανίνης ορού (ALT) ³ , Αυξήσεις των επιπέδων της γ- γλουταμυλτρανσφε- ράσης (gamma- GT) ³	Αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφερά- σης ορού (AST) ³	Ήκτερος ⁵ Ηπατίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					Αγγειοοίδημα ⁵ , Σύνδρομο Stevens- Johnson ⁵	Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση, Πολύμορφο Ερύθημα, Οξεία Γενικευμένη Εξανθη- ματική Φλυκταί- νωση (AGEP),

						Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS), Δερματική αγγειίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					Ραβδομύολυση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Κατακράτηση ούρων			
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου						Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών ³¹
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Σεξουαλική δυσλειτουργία	Πριαπισμός, γαλακτόρροια, οίδημα μαστών, διαταραχές εμμήνου ρύσης		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συμπτώματα στέρησης (διακοπής) ^{1,9}	Ήπια εξασθένιση, Περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα, πυρεξία		Κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο ¹ , υποθερμία		
Παρακλινικές εξετάσεις				Αυξήσεις της φωσφοκινάσης της κρεατίνης αίματος ¹⁴		

1. Βλ. παράγραφο 4.4.
2. Ενδέχεται να παρατηρηθεί υπνηλία, συνήθως κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων θεραπείας, η οποία γενικά υποχωρεί με τη συνεχιζόμενη χορήγηση κουετιαπίνης.
3. Έχουν παρατηρηθεί ασυμπτωματικές αυξήσεις (μετατόπιση από τη φυσιολογική τιμή σε τιμή > 3X ULN οποιαδήποτε στιγμή) στα επίπεδα τρανσαμινασών ορού (ALT, AST) ή γ-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 δραστηριότητα α1 αδρενεργικού αποκλεισμού, 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 ΑΑΦ έχει πραγματοποιηθεί μόνο από δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά με το ιδιοσκεύασμα κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης.
6. Γλυκόζη αίματος νηστείας $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL) ή γλυκόζη αίματος όχι σε κατάσταση νηστείας $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) σε τουλάχιστον μία περίπτωση.
7. Αύξηση στο ποσοστό δυσφαγίας με κουετιαπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε μόνο στις κλινικές δοκιμές σε διπολική κατάθλιψη.
8. Με βάση αύξηση >7% στο σωματικό βάρος ως προς την αρχική αξιολόγηση. Παρατηρείται κυρίως κατά τη διάρκεια των αρχικών εβδομάδων της θεραπείας σε ενήλικες.

9. Έχουν παρατηρηθεί συχνότερα τα παρακάτω συμπτώματα στέρησης σε βραχείες κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας, με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, 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 (≥ 200 mg/dL) (ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών) ή $\geq 1,694$ mmol/L (≥ 150 mg/dL) (ασθενείς ηλικίας < 18 ετών) σε τουλάχιστον μία περίπτωση.
11. Χοληστερόλη $\geq 6,2064$ mmol/L (≥ 240 mg/dL) (ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών) ή $\geq 5,172$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) (ασθενείς ηλικίας < 18 ετών) σε τουλάχιστον μία περίπτωση. Έχει παρατηρηθεί πολύ συχνά αύξηση της LDL χοληστερόλης $\geq 0,769$ mmol/L (≥ 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: $< 1,025$ mmol/L (< 40 mg/dL) για άνδρες, $< 1,282$ mmol/L (< 50 mg/dL) για γυναίκες, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή.
18. Επίπτωση ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν μετατόπιση του διαστήματος QTc από < 450 msec έως ≥ 450 msec, με αύξηση ≥ 30 msec. Σε δοκιμές κουετιαπίνης με έλεγχο εικονικού φαρμάκου η μέση αλλαγή και η επίπτωση ασθενών, οι οποίοι παρουσιάζουν μετατόπιση σε κλινικά σημαντικό επίπεδο, είναι συγκρίσιμες για την κουετιαπίνη και το εικονικό φάρμακο.
19. Μετατόπιση από > 132 mmol/L έως ≤ 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. Παρατηρήθηκε μείωση αιμοσφαιρίνης σε τιμή ≤ 130 g/L (8,07 mmol/L) για άνδρες, ≤ 120 g/L (7,45 mmol/L) για γυναίκες, σε μία τουλάχιστον περίπτωση, σε ποσοστό 11% των ασθενών που έλαβαν κουετιαπίνη σε όλες τις δοκιμές συμπεριλαμβανομένων των ανοικτών φάσεων επέκτασης. Για αυτούς τους ασθενείς, η μέση μέγιστη μείωση της αιμοσφαιρίνης, οποιαδήποτε στιγμή, ήταν 15 g/L.
23. Αυτές οι αναφορές συχνά παρουσιάστηκαν στην περίπτωση ταχυκαρδίας, ζάλης, ορθοστατικής υπότασης ή/και υποκείμενης καρδιακής/αναπνευστικής νόσου.
24. Με βάση τις μετατοπίσεις από τη φυσιολογική τιμή αρχικής αξιολόγησης σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την αρχική αξιολόγηση σε όλες τις δοκιμές. Ως μετατοπίσεις της ολικής T_4 , της ελεύθερης T_4 , της ολικής T_3 και της ελεύθερης T_3 ορίζονται τιμές $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L), ενώ η μετατόπιση της TSH είναι > 5 mIU/L οποιαδήποτε στιγμή.
25. Με βάση το αυξημένο ποσοστό εμέτου σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών).
26. Μετατόπιση του αριθμού των ουδετερόφιλων από $\geq 1,5 \times 10^9/L$ κατά την αρχική αξιολόγηση σε $< 0,5 \times 10^9/L$ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
27. Με βάση τις μετατοπίσεις από τη φυσιολογική τιμή αρχικής αξιολόγησης σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την αρχική αξιολόγηση σε όλες τις δοκιμές. Ως μετατοπίσεις του αριθμού των ηωσινοφίλων ορίζονται τιμές $> 1 \times 10^9$ κύτταρα/L οποιαδήποτε στιγμή.
28. Με βάση τις μετατοπίσεις από τη φυσιολογική τιμή αρχικής αξιολόγησης σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την αρχική αξιολόγηση σε όλες τις δοκιμές. Ως μετατοπίσεις των WBC 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, σακχάρου και λιπιδίων στο αίμα σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4).
31. Βλ. παράγραφο 4.6.
32. Μπορεί να παρουσιαστεί κατά την έναρξη της θεραπείας ή κοντά στην ημέρα έναρξης 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. Βάσει μίας αναδρομικής μη τυχαιοποιημένης επιδημιολογικής μελέτης.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του QT, κοιλιακής αρρυθμίας, αιφνίδιου ανεξήγητου θανάτου, καρδιακής ανακοπής και πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsades de pointes) με τη χρήση νευροληπτικών και θεωρούνται επιδράσεις λόγω της κατηγορίας φαρμάκων.

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 ΑΑΦ που περιγράφηκαν παραπάνω για τους ενήλικες θα πρέπει να εξετάζονται για τα παιδιά και τους εφήβους. Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τις ΑΑΦ που παρατηρούνται σε υψηλότερη κατηγορία συχνότητας σε παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) σε σχέση με τον ενήλικο πληθυσμό ή τις ΑΑΦ που δεν έχουν παρατηρηθεί 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.

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

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

- (1) Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς ηλικίας < 18 ετών): > 20 $\mu\text{g/L}$ ($> 869,56$ pmol/L) για άνδρες, > 26 $\mu\text{g/L}$ ($> 1.130,428$ pmol/L) για γυναίκες, οποιαδήποτε στιγμή. Λιγότεροι από 1% των ασθενών παρουσίασαν αύξηση σε επίπεδο προλακτίνης > 100 $\mu\text{g/L}$.
- (2) Με βάση τις μετατοπίσεις πάνω από κλινικά σημαντικούς ουδούς (προσαρμοσμένους από τα κριτήρια των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας) ή τις αυξήσεις $> 20\text{mmHg}$ για τη συστολική ή > 10 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση οποιαδήποτε στιγμή σε δύο βραχείες (3-6 εβδομάδες) δοκιμές με έλεγχο εικονικού φαρμάκου σε παιδιά και εφήβους.
- (3) Σημείωση: Η συχνότητα είναι συμβατή με αυτή 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 που αναφέρεται παρακάτω.

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Γενικά, τα αναφερόμενα σημεία και συμπτώματα ήταν εκείνα που προέκυπταν από την υπερβολή των γνωστών φαρμακολογικών επιδράσεων της δραστικής ουσίας, δηλ. υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση και αντι-χολινεργικές επιδράσεις.

Η υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT, σπασμοί, επιληπτική κατάσταση, ραβδομύλυση, αναπνευστική καταστολή, κατακράτηση ούρων, σύγχυση, παραλήρημα ή/και υπερδιέγερση, κώμα και θάνατο.

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα βαριά καρδιαγγειακή νόσο ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιδράσεων λόγω υπερδοσολογίας. (Βλ. παράγραφο 4.4: Ορθοστατική Υπόταση).

Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντιδοτο στην κουετιαπίνη. Σε περίπτωση σοβαρών σημείων, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα συμμετοχής πολλών φαρμάκων και συνιστώνται διαδικασίες εντατικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένης της εδραίωσης και διατήρησης βατού αεραγωγού, διασφαλίζοντας επαρκή οξυγόνωση και αερισμό, καθώς και της παρακολούθησης και υποστήριξης του καρδιαγγειακού συστήματος.

Με βάση τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, οι ασθενείς με παραλήρημα και διέγερση και αδιαμφισβήτητο αντιχολινεργικό σύνδρομο μπορούν να αντιμετωπισθούν με 1-2 mg φυσοστιγμίνης (υπό συνεχή παρακολούθηση μέσω ΗΚΓ). Δεν συνιστάται ως πάγια θεραπεία, λόγω 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 δυσρρυθμιών, οποιαδήποτε μορφή καρδιακού αποκλεισμού ή διεύρυνση του 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 της κουετιαπίνης, η ανθεκτική υπόταση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη λήψη κατάλληλων μέτρων, όπως με ενδοφλέβια υγρά ή/και συμπαθητικομιμητικούς παράγοντες. Η χρήση επινεφρίνης και ντοπαμίνης θα πρέπει να αποφεύγεται, 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 πηλύματος 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 πηλύματος λόγω της ομοιάζουσας με κόμμι κολλώδους συνοχής της μάζας.

Η ενδοσκοπική αφαίρεση φαρμακοπηλύματος 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 και 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 (5HT₂) και ντοπαμίνης D₁ και D₂ στον εγκέφαλο. Αυτός ο συνδυασμός ανταγωνισμού υποδοχέων με υψηλότερη εκλεκτικότητα για την 5HT₂ σε σχέση με τους D₂ υποδοχείς θεωρείται ότι συμβάλλει στις κλινικές αντιψυχωσικές ιδιότητες και στην χαμηλή προδιάθεση εμφάνισης εξωπυραμидικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΕΠΣ) του Secuelia XR σε σύγκριση με τα τυπικά αντιψυχωσικά. Η κουετιαπίνη και η νορ-κουετιαπίνη δεν έχουν αξιοσημείωτη συγγένεια για υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών, αλλά υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους α₁ αδρενεργικούς υποδοχείς και μέτρια συγγένεια προς τους α₂ αδρενεργικούς υποδοχείς. Η κουετιαπίνη έχει επίσης χαμηλή ή καθόλου συγγένεια προς τους μουςκαρινικούς υποδοχείς, ενώ η νορκουετιαπίνη έχει μέτρια έως υψηλή συγγένεια για διάφορους μουςκαρινικούς υποδοχείς, η οποία μπορεί να εξηγήει τις αντιχολινεργικές (μουςκαρινικές) επιδράσεις. Η αναστολή του μεταφορέα της νορεπινεφρίνης (NET) και η μερική αγωνιστική δράση στις θέσεις 5HT_{1A} από τη νορκουετιαπίνη, μπορεί να συνεισφέρουν στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης ως αντικαταθλιπτικού.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κουετιαπίνη είναι δραστική σε δοκιμασίες για αντιψυχωσική δραστηριότητα, όπως η εξαρτημένη αποφυγή. Αποκλείει επίσης τη δράση των ντοπαμινεργικών αγωνιστών, η οποία μετράται είτε συμπεριφορικά είτε ηλεκτροφυσιολογικά και αυξάνει τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών ντοπαμίνης, ενός νευροχημικού δείκτη αποκλεισμού 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 D₂ μετά από χρόνια χορήγηση. Η κουετιαπίνη προκαλεί μόνον ασθενή ναρκωληψία σε δραστικές δόσεις αποκλεισμού υποδοχέων ντοπαμίνης D₂. Η κουετιαπίνη εμφανίζει εκλεκτικότητα για το μεταίχμακό σύστημα προκαλώντας αποκλεισμό της εκπόλωσης των μεσομεταιχμακών αλλά όχι των μελανοραβδωτών νευρώνων που περιέχουν ντοπαμίνη μετά από χρόνια χορήγηση. Η κουετιαπίνη εκδηλώνει ελάχιστη δυστονική δράση σε πιθήκους Cebus που είχαν ευαισθητοποιηθεί στην αλοπεριδόλη ή που δεν είχαν λάβει φάρμακο, μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.8).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σχιζοφρένεια

Η αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης στη θεραπεία της σχιζοφρένειας καταδείχθηκε σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή 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 στη δοκιμή με έλεγχο εικονικού φαρμάκου ήταν η μεταβολή από την αρχική 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. Ο βαθμός της επίδρασης των δόσεων 600 mg και 800 mg ήταν μεγαλύτερος από αυτόν της δόσης 400 mg.

Στην ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη μετάβασης, διάρκειας 6 εβδομάδων, η κύρια μεταβλητή έκβασης ήταν το ποσοστό 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 λήψη δισκίων 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 βαριάς μορφής 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 του δισκίου κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης καταδείχθηκε περαιτέρω σε σημαντικό βαθμό έναντι του εικονικού φαρμάκου σε μια επιπλέον μελέτη διάρκειας 3 εβδομάδων. Το δισκίο κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγήθηκε 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, μέτριας έως βαριάς μορφής 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 στη 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 μέτριας έως βαριάς μορφής καταθλιπτικά επεισόδια στη 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 αξιολόγηση. Δεν υπήρξε διαφορά στον βαθμό της επίδρασης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δισκία κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης 300 mg και σε εκείνους που έλαβαν δόση 600 mg.

Στη φάση συνέχισης σε δύο από αυτές τις μελέτες, καταδείχθηκε ότι η μακροπρόθεσμη 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 πρόληψης υποτροπών στις οποίες αξιολογήθηκε η κουετιαπίνη σε συνδυασμό με σταθεροποιητικά διάθεσης, σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά ή μεικτά επεισόδια, ο συνδυασμός με κουετιαπίνη ήταν ανώτερος από τη μονοθεραπεία με σταθεροποιητικά διάθεσης στην αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιουδήποτε συμβάντος διάθεσης (μανιακό, μεικτό ή καταθλιπτικό). Η κουετιαπίνη χορηγήθηκε δύο φορές ημερησίως έως σύνολο δόσης 400 mg έως 800 mg την ημέρα, ως θεραπεία συνδυασμού με λίθιο ή βαλπροϊκό.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνης έναντι εικονικού φαρμάκου και δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνης 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 μια μακροπρόθεσμη μελέτη (θεραπεία μέχρι 2 έτη) στην οποία αξιολογήθηκε η πρόληψη των υποτροπών σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά ή μεικτά επεισόδια, η κουετιαπίνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στην αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιουδήποτε συμβάντος διάθεσης (μανιακό, μεικτό ή καταθλιπτικό) σε ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου I. Ο αριθμός ασθενών με συμβάντα διάθεσης ήταν 91 (22,5%) στην ομάδα κουετιαπίνης, 208 (51,5%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 95 (26,1%) στις ομάδες 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 εγγράφηκαν ασθενείς που είχαν δείξει ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον ένα αντικαταθλιπτικό. Τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 150 mg και 300 mg/ημέρα, χορηγούμενα ως θεραπεία προσθήκης σε συνεχιζόμενη αντικαταθλιπτική θεραπεία (αμιτριπτυλίνη, βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, δουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη ή βενλαφαξίνη) 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 θεραπεία προσθήκης. 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, το δισκίο κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδείκνυται μόνο ως θεραπεία προσθήκης.

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 σε σύγκριση με 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, οι ασθενείς με καταθλιπτικά επεισόδια σταθεροποιήθηκαν με ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης επί τουλάχιστον 12 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα είτε σε εικονικό φάρμακο για έως και 52

εβδομάδες. Η μέση δόση 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 μη ανοϊκούς ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 66 έως 89 ετών) με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης τα οποία χορηγήθηκαν σε ευέλικτες δόσεις 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 παράγραφο «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). Το ποσοστό των τυχαιοποιημένων ασθενών ηλικίας άνω των 75 ετών ήταν 19%.

Κλινική ασφάλεια

Σε βραχυχρόνιες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές 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 με έλεγχο εικονικού φαρμάκου σε ΜΚΔ και διπολική κατάθλιψη. Σε βραχυχρόνιες δοκιμές με έλεγχο εικονικού φαρμάκου 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. ακαθυσία, εξωπυραμιδική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα και μυϊκή ακαμψία) δεν υπερέβη το 4% σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας.

Σε βραχυχρόνιες μελέτες, σταθερής δόσης (50 mg/ημέρα έως 800 mg/ημέρα) με έλεγχο εικονικού φαρμάκου (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 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 λιθίου και δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνης έναντι εικονικού φαρμάκου και δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία έδειξε ότι ο συνδυασμός δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνης με λίθιο οδηγεί σε περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα (63% έναντι

48% στα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνης σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο). Τα αποτελέσματα ασφάλειας έδειξαν υψηλότερη συχνότητα αναφερόμενων εξωπυραμидικών συμπτωμάτων στο 16,8% των ασθενών της ομάδας προσθήκης του λιθίου και στο 6,6% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου, η πλειοψηφία των οποίων περιελάμβανε τρόμο, αναφερόμενο στο 15,6% των ασθενών της ομάδας προσθήκης του λιθίου και στο 4,9% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα της υπνηλίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα λήψης δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνης και λιθίου (12,7%) σε σύγκριση με την ομάδα λήψης των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνης με το εικονικό φάρμακο (5,5%). Επιπλέον, υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στην ομάδα προσθήκης του λιθίου (8,0%) είχαν πρόσληψη βάρους ($\geq 7\%$) στο τέλος της θεραπείας σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου (4,7%).

Οι πιο μακροχρόνιες δοκιμές πρόληψης υποτροπών είχαν μια περίοδο ανοικτής 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 διακοπής 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 τη διάρκεια της ανοικτής περιόδου 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 περίοδο ανοικτής επισήμανσης. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, η μέση αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της ανοικτής περιόδου ήταν 2,39 kg και μέχρι την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου, η μέση αύξηση βάρους ήταν 0,89 kg, σε σύγκριση με την ανοικτή αρχική περίοδο.

Σε μελέτες με έλεγχο εικονικού φαρμάκου 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 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές μονοθεραπείας σε ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετερόφιλων $\geq 1,5 \times 10^9/L$, η επίπτωση τουλάχιστον μίας εμφάνισης μετατόπισης σε αριθμό 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 μετατοπίσεων 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 (με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, ανοικτής επισήμανσης, με δραστική συγκριτική ουσία) σε ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετερόφιλων $\geq 1,5 \times 10^9/L$, η επίπτωση τουλάχιστον μίας εμφάνισης μετατόπισης σε αριθμό 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. Η επίπτωση των μεταβολών της TSH ήταν 3,2% για την κουετιαπίνη έναντι 2,7% για το εικονικό φάρμακο. Η εμφάνιση αντίστροφων, 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 του δυναμικού 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

θολερότητας 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 μελέτη με έλεγχο εικονικού φαρμάκου 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 σε 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) με χρήση βημάτων των 100 mg/ημέρα, χορηγούμενη δύο ή τρεις φορές την ημέρα.

Στη μελέτη για τη μανία, η διαφορά στη μέση αλλαγή LS ως προς την αρχική αξιολόγηση 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 κατά 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 αξιολόγηση 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 αξιολόγηση 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 κουετιαπίνη σε παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) με διπολική κατάθλιψη, δεν καταδείχθηκε αποτελεσματικότητα.

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη διατήρηση της επίδρασης ή της πρόληψης υποτροπής σε αυτή 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 επισημάνσης 26 εβδομάδων επέκταση των δοκιμών οξείας φάσης (n=380 ασθενείς), με ευέλικτη δοσολόγηση κουετιαπίνης 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 τη χορήγηση από του στόματος. Το Secuelia XR επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης και νορκουετιαπίνης στο πλάσμα σε περίπου 6 ώρες μετά τη χορήγηση (T_{max}). 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 το Secuelia XR χορηγούμενο μία φορά την ημέρα, συγκρίνεται 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 στο πλάσμα-χρόνου (AUC) είναι ισοδύναμο, αλλά η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) είναι κατά 13% χαμηλότερη στη σταθερή κατάσταση. Όταν το Secuelia XR συγκρίνεται 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_{max} και το AUC του Secuelia XR, περίπου 50% και 20%, αντίστοιχα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η επίδραση ενός γεύματος πλούσιου σε λιπαρά στο ιδιοσκεύασμα ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη. Συγκριτικά, ένα ελαφρύ γεύμα δεν είχε σημαντική επίδραση στη C_{max} ή το AUC της κουετιαπίνης. Συνιστάται η λήψη Secuelia XR 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 ουσία να αντιστοιχεί σε λιγότερο από 5% του αμετάβλητου υλικού που σχετίζεται με το φάρμακο στα ούρα ή τα 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 δραστηριότητας 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 συγχρήγηση 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

μελέτη ειδικής 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 αμετάβλητο υλικό που σχετίζεται με το φάρμακο. Το μέσο γραμμομοριακό κλάσμα δόσης της ελεύθερης κουετιαπίνης και του δραστικού μεταβολίτη στο ανθρώπινο πλάσμα η νορκουετιαπίνη είναι <5% απεκκρινόμενο στα ούρα.

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 αυτή που παρατηρείται σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η μέση κάθαρση κουετιαπίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά περίπου 25% σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 30 ml/min/1,73 m²), αλλά οι μεμονωμένες τιμές κάθαρσης ήταν εντός του εύρους για φυσιολογικούς συμμετέχοντες.

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

Δείγματα για δεδομένα φαρμακοκινητικής ελήφθησαν από 9 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών και 12 εφήβους που βρίσκονταν σε θεραπεία σταθερής κατάστασης με δόση κουετιαπίνης 400 mg δύο φορές την ημέρα. Σε σταθερή κατάσταση, τα επίπεδα στο πλάσμα της μητρικής ουσίας, της κουετιαπίνης, ομαλοποιημένα για τη δόση σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) ήταν γενικά παρόμοια με αυτά των ενηλίκων, μολονότι η C_{max} σε παιδιά ήταν στο υψηλότερο άκρο του εύρους που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Το AUC και η C_{max} 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 ζώα εργαστηρίου σε κλινικά σχετικό επίπεδο έκθεσης, παρατηρήθηκαν οι παρακάτω αποκλίσεις, οι οποίες δεν έχουν επιβεβαιωθεί μέχρι τώρα σε μακροπρόθεσμη κλινική έρευνα:

Σε αρουραίους, έχει παρατηρηθεί εναπόθεση χρωστικής στον θυρεοειδή αδένα, σε πιθήκους του γένους cynomolgus έχει παρατηρηθεί υπερτροφία θυλακιδών κυττάρων του θυρεοειδούς, μείωση των επιπέδων T3 στο πλάσμα, μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και μείωση του αριθμού των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και σε σκύλους έχει παρατηρηθεί θολερότητα φακού και καταρράκτης (για τον καταρράκτη/θολερότητες φακού, βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκε σε κουνέλια, αυξήθηκε η συχνότητα κάμψης του καρπού και του ταρσού στα έμβρυα. Η επίδραση αυτή εμφανίστηκε παρουσία εμφανών επιδράσεων στη μητέρα, όπως μειωμένο βάρος 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 ελάχιστη μείωση της ανδρικής γονιμότητας και ψευδοκύησης, παρατεταμένες περιόδους διοίστρου, αυξημένο χρονικό διάστημα προ συνουσίας και μειωμένη συχνότητα κύησης. Οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και δεν σχετίζονται άμεσα με τον άνθρωπο λόγω των διαφορών στον ορμονικό έλεγχο της αναπαραγωγής.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

50 mg:

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη (K4M και K100 Premium LV CR)

Χλωριούχο νάτριο

Ποβιδόνη K-30

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη κορεσμένη με οξείδιο του πυριτίου (μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο)

Τάλκης

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

200/300/400 mg:

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη (K4M)

Χλωριούχο νάτριο

Ποβιδόνη K-30

Τάλκης

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη

50 mg:

Ροζ χρωστική Opadry II 85F540003

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (Macrogol) 3350 (E1521)

Τάλκη (E553b)

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

200 mg:

Κίτρινη χρωστική Opadry 03B52117

Υπρομελλόζη 6 cP (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (Macrogol) 400 (E1521)

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

300 mg:

Κίτρινη χρωστική Opadry 03B82929

Υπρομελλόζη 6 cP (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (Macrogol) 400 (E1521)
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

400 mg:

Λευκή χρωστική Opadry 03B58900

Υπρομελλόζη 6 cP (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (Macrogol) 400 (E1521)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Για τα 50 mg: 30 μήνες

Για τα 200 mg / 300 mg / 400 mg: 3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 50 mg συσκευάζονται είτε σε συσκευασία αδιαφανούς λευκού blister από PVC/PVDC-αλουμίνιο είτε σε συσκευασία τύπου blister από OPA/Αλουμίνιο/PVC-Αλουμίνιο. Μεγέθη συσκευασίας των 10, 30, 50, 60 και 100 δισκίων ανά συσκευασία.

Τα δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 200 mg / 300 mg / 400 mg συσκευάζονται σε συσκευασία αδιαφανούς λευκού blister από PVC/PVDC-αλουμίνιο. Μεγέθη συσκευασίας των 10, 30, 50, 60 και 100 δισκίων ανά συσκευασία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN A.E. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφ. Μαραθώνος 95, 190 09 Πικέρμι Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Secuelia XR 50 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης: 81262/06.09.2021

Secuelia XR 200 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης: 81263/06.09.2021

Secuelia XR 300 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης: 81264/06.09.2021

Secuelia XR 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης: 81265/06.09.2021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Ιουνίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Σεπτεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

SECUELIA - οδηγίες από THERAPIA.GR