**Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

**1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:**

Secuelia XR 50 mg δισκίo παρατεταμένης αποδέσμευσης

Secuelia XR 200 mg δισκίo παρατεταμένης αποδέσμευσης

Secuelia XR 300 mg δισκίo παρατεταμένης αποδέσμευσης

Secuelia XR 400 mg δισκίo 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 και 5,1 mg νάτριο ανά δισκίο

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

Έκδοχο(α): 40,70 mg μονοϋδρική λακτόζη και 3,5 mg νάτριο ανά δισκίο

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

Έκδοχο(α): 61,05 mg μονοϋδρική λακτόζη και 5,3 mg νάτριο ανά δισκίο

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

Έκδοχο(α): 81,40 mg μονοϋδρική λακτόζη και 7,1 mg νάτριο ανά δισκίο

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

**3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

**Για 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 ± 0,2 mm

**Για 200 mg:**

Κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «Ι2» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη

Σημείωση: Η διάμετρος του δισκίου είναι 9,60 ± 0,20 mm

**Για 300 mg:**

Ανοικτού 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 ± 0,20 mm

**Για 400 mg:**

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «Ι4» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

Σημείωση: Η διάμετρος του δισκίου είναι 12,82 ± 0,20 mm

**4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Secuelia XR 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδείκνυται για

* θεραπεία σχιζοφρένειας, συμπεριλαμβανομένων των εξής
* πρόληψη υποτροπής σε σταθερούς σχιζοφρενικούς ασθενείς που έχουν συντηρηθεί ακολουθώντας αγωγή με το Secuelia XR50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.
* θεραπεία διπολικής διαταραχής
* Για τη θεραπεία μανιακών επεισοδίων μέτριας έως βαριάς μορφής σε διπολική διαταραχή
* Για τη θεραπεία μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων σε διπολική διαταραχή
* Για την πρόληψη της υποτροπής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, σε ασθενείς των οποίων το μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο έχει 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 XR50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης (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 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 σε διπολική διαταραχή**

Το Secuelia XR 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 καταθλιπτικών επεισοδίων σε διπολική διαταραχή**

Το Secuelia XR 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο 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 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 σε διπολική διαταραχή**

Για την πρόληψη της υποτροπής μανιακών, μεικτών ή καταθλιπτικών επεισοδίων σε διπολική διαταραχή, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο Secuelia XR 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης για την οξεία θεραπεία της διπολικής διαταραχής θα πρέπει να συνεχίζουν να λαμβάνουν το Secuelia XR 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης στην ίδια δόση χορηγούμενη κατά την κατάκλιση. Η δόση του Secuelia XR 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 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 τη πρόσθετη θεραπεία των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων στην ΜΚΔ:**

Το Secuelia XR 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο 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 θεραπεία προσθήκης (με αμιτριπτυλίνη, βουπροπιόνη, 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 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο 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, το Secuelia XR 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο 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 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.

**Παιδιά και Έφηβοι:**

Το Secuelia XR 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 με κουετιαπίνη 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 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 και HCV, αντιμυκητιασικοί παράγοντες του τύπου των αζολών, η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η νεφαζοδόνη. (Βλ. παράγραφο 4.5).

* 1. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

Καθώς το Secuelia XR 50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και ως θεραπεία προσθήκης των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΜΚΔ, το προφίλ ασφάλειας 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).

**Παιδιά και Έφηβοι (10 με 17 ετών)**

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 ασφάλειας 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 σε παιδιά και εφήβους (εξωπυραμιδικά συμπτώματα) 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 ασφάλειας 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 και διπολική μανία (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 ιατρικές συμβουλές αμέσως εάν παρουσιαστούν αυτά τα συμπτώματα.

Σε πιο βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε 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.

**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 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 εκδηλώνουν 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 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.

Σε ασθενείς με διπολική κατάθλιψη και σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε ΜΚΔ 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.

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.

**Καρδιαγγειακό σύστημα:**

Η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αγγειακή εγκεφαλική νόσο ή άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε υπόταση. Η κουετιαπίνη ενδέχεται να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, ειδικά κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου τιτλοποίησης της δόσης, και συνεπώς, σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή πιο σταδιακής τιτλοποίησης. Θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο πιο αργού σχήματος τιτλοποίησης σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο.

**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 και την αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης. Σε μια τέτοια περίπτωση, η κουετιαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

**Βαριά ουδετεροπενία**

Σε κλινικές δοκιμές κουετιαπίνης έχει αναφερθεί, όχι συχνά, βαριά ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων <0,5 X 109/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, η διακοπή της θεραπείας με κουετιαπίνη ακολουθείται από υποχώρηση της λευκοπενίας και/ή ουδετεροπενίας. Οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την ουδετεροπενία περιλαμβάνουν τον προϋπάρχοντα χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και το ιστορικό φαρμακοεπαγόμενης ουδετεροπενίας. Η κουετιαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων <1,0 X 109/L. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να παρακολουθείται ο αριθμός ουδετερόφιλων (μέχρι να υπερβούν τα 1,5 X 109/L). (Βλ. παράγραφο 5.1).

**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 κώμα, 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, πολυουρία, 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.

**Μεταβολικός κίνδυνος:**

Δεδομένων των αλλαγών στο βάρος, τη γλυκόζη αίματος (βλ. υπεργλυκαιμία) και τα λιπίδια που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων αυτών με φυσιολογικές τιμές αρχικής αξιολόγησης) ενδέχεται να παρουσιάσουν επιδείνωση του προφίλ τους μεταβολικού κινδύνου, η οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως κριθεί κλινικά απαραίτητο (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

**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 υπομαγνησιαιμία (βλ. παράγραφο 4.5).

**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. Αυτά τα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν μια αιτιολογική σχέση μεταξύ της θεραπείας με κουετιαπίνη και του θανάτου σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

**Δυσφαγία**

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

**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 οξέα 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 XR50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

* 1. **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.

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, όπως η μποσεπρεβίρη ή η ινδιναβίρη αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος ή κουετιαπίνης μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα. 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 φαινυτοΐνης (ένας άλλος επαγωγέας μικροσωμιακών 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 ρισπεριδόνη 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.

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**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης κύησης δεν έχουν τεκμηριωθεί ακόμη. Μέχρι τώρα, δεν υπάρχουν ενδείξεις πρόκλησης βλάβης σε εξετάσεις σε ζώα. Ωστόσο, δεν έχουν εξεταστεί πιθανές επιδράσεις στον εμβρυϊκό οφθαλμό. Επομένως, η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν τα οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους. Μετά τις κυήσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκε κουετιαπίνη, παρατηρήθηκαν συμπτώματα στέρησης στο νεογνό.

Έχουν δημοσιευτεί αναφορές σχετικά με την απέκκριση της κουετιαπίνης στο ανθρώπινο γάλα, ωστόσο ο βαθμός απέκκρισης δεν ήταν πάντα ο ίδιος. Θα πρέπει επομένως να συνιστάται στις γυναίκες που θηλάζουν να αποφεύγουν τον θηλασμό κατά τη διάρκεια της λήψης κουετιαπίνης.

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, υπερτονίας, υποτονίας, τρόμου, υπνηλίας, αναπνευστικής δυσχέρειας ή διαταραχής της σίτισης. Συνεπώς, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή.

* 1. **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

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 είναι η υπνηλία, η ζάλη, η ξηροστομία, η ήπια κακουχία, η δυσκοιλιότητα, η ταχυκαρδία, η ορθοστατική υπόταση και η δυσπεψία.

Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, έχουν συσχετιστεί με την κουετιαπίνη αύξηση του σωματικού βάρους, συγκοπή, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, λευκοπενία, ουδετεροπενία και περιφερικό οίδημα.

Οι επιπτώσεις των ΑΑΦ που συσχετίζονται με τη θεραπεία με κουετιαπίνη, αποδίδονται σε μορφή πίνακα παρακάτω, σύμφωνα με τη μορφή που συνιστάται από το Συμβούλιο για τους Διεθνείς Οργανισμούς Ιατρικών Επιστημών (ομάδα εργασίας CIOMS III 1995).

| Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων συμβάντων ταξινομούνται σύμφωνα με τα εξής: Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000). | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος* | | | | | |
| *Πολύ συχνές:*  *Συχνές:* | Μείωση της αιμοσφαιρίνης23  Λευκοπενία1, 29, μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων, αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων28 | | | | |
| *Όχι συχνές:* | Θρομβοκυτταροπενία, αναιμία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων14 | | | | |
| *Σπάνιες:*  *Μη γνωστές:* | Ακοκκιοκυτταραιμία27  Ουδετεροπενία1 | | | | |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος* | | | | | |
| *Όχι συχνές:* | Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων) | | | | |
| *Πολύ σπάνιες:* | Αναφυλακτική αντίδραση6 | | | | |
| *Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος* | | | | | |
| *Συχνές:*  ***Όχι συχνές:*** | Υπερπρολακτιναιμία16, μείωση ολικής T4 25, μείωση ελεύθερης T4 25, μείωση ολικής T3 25, αύξηση TSH 25  Μείωση ελεύθερης T3 25 ,Υποθυρεοειδισμός22 | | | | |
| *Πολύ σπάνιες:* | Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης | | | | |
| *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης* | | | | | |
| *Πολύ συχνές:*  *Συχνές:* | Αυξήσεις στα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό11,31  Αύξηση ολικής χοληστερόλης (κυρίως της χοληστερόλης LDL) 12,31 , μείωση της χοληστερόλης HDL18,31, αύξηση σωματικού βάρους9,31  Αυξημένη όρεξη, αύξηση σακχάρου αίματος σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα7,31 | | | | |
| *Όχι συχνές:*  ***Σπάνιες:*** | Υπονατριαιμία20, σακχαρώδης διαβήτης 1,5,6  Μεταβολικό σύνδρομο30 | | | | |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές* | | | | | |
| *Συχνές:*  ***Σπάνιες:*** | Παθολογικά όνειρα και εφιάλτες, αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά21  **Υπνοβασία και σχετικές αντιδράσεις όπως ομιλία κατά τη διάρκεια του ύπνου και διαταραχή σίτισης που σχετίζεται με τον ύπνο** | | | | |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* | | | | | |
| *Πολύ συχνές:* | Ζάλη4,17, υπνηλία2,17, κεφαλαλγία | | | |  |
| *Συχνές:* | Συγκοπή4,17, εξωπυραμιδικά συμπτώματα1,22, δυσαρθρία | | | |  |
| *Όχι συχνές:* | **Σπασμοί 1**, **σύνδρομο** ανήσυχων **ποδιών**, **όψιμη δυσκινησία 1,6** | | | |  |
| *Καρδιακές διαταραχές* | | | | | |
| *Συχνές:*  ***Όχι συχνές:*** | **Ταχυκαρδία4, αίσθημα παλμών24**  **Παράταση του διαστήματος QT1,13, 19, βραδυκαρδία33** | |  | | |
| *Οφθαλμικές διαταραχές* | | | | | |
| *Συχνές:* | Θάμβος όρασης | |  | | |
| *Αγγειακές διαταραχές* | | | | | |
| *Συχνές:*  *Σπάνιες:* | Ορθοστατική υπόταση4,17  **Φλεβική θρομβοεμβολή1** | |  | | |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου* | | | | | |
| *Συχνές:* | Ρινίτιδα, δύσπνοια24 | |  | | |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού* | | | | | |
| *Πολύ συχνές:* | Ξηροστομία | |  | | |
| *Συχνές:* | Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος26 | |  | | |
| *Όχι συχνές:*  ***Σπάνιες:*** | **Δυσφαγία8**  **Παγκρεατίτιδα1** | |  | | |
| *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων* | | | | | |
| *Συχνές:*  *Σπάνιες:* | **Αυξήσεις στις τρανσαμινάσες στον ορό (ALT, AST)3,αυξήσεις στα επίπεδα της γ-GT3**  Ίκτερος6, ηπατίτιδα | |  | | |
|  |  | |  | | |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* | | | | | |
| *Πολύ σπάνιες:*  ***Όχι συχνές:*** | Αγγειοοίδημα 6, σύνδρομο Stevens-Johnson 6  **Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα** | | | |  |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού* | | | | | |
| *Πολύ σπάνιες* | | Ραβδομυόλυση | |  | |
| *Καταστάσεις της κύησης ,της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου*  *Μη γνωστές:*  Σύνδρομο στέρησης του φαρμάκου στα νεογνά32 | | | | | |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | | | | | |
| *Όχι συχνές* | Σεξουαλική δυσλειτουργία | |  | | |
| *Σπάνιες:* | Πριαπισμός, γαλακτόρροια, οίδημα μαστών, διαταραχή εμμηνορρυσίας | |  | | |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* | | | | | |
| *Πολύ συχνές* | Συμπτώματα στέρησης (διακοπής)1, 10 | | | | |
| *Συχνές:* | Ήπια κακουχία, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα, πυρεξία | | | | |
| *Σπάνιες:* | Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο1, υποθερμία | |  | | |
| *Παρακλινικές εξετάσεις* | | | | | |
| *Σπάνιες:* | Αυξήσεις στη φωσφοκινάση κρεατίνης αίματος15 | | | | |

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. Έχει αναφερθεί, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη.
6. Ο υπολογισμός της συχνότητας για αυτές τις ΑΑΦ έχει πραγματοποιηθεί μόνο από δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά με το ιδιοσκεύασμα κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης.
7. Γλυκόζη αίματος νηστείας ≥ 7,0 mmol/L (≥ 126 mg/dL) ή γλυκόζη αίματος όχι σε κατάσταση νηστείας ≥ 11,1 mmol/L (≥ 200 mg/dL) σε τουλάχιστον μία περίπτωση.
8. Αύξηση στο ποσοστό δυσφαγίας με κουετιαπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε μόνο στις κλινικές δοκιμές σε διπολική κατάθλιψη.
9. Με βάση αύξηση >7% στο σωματικό βάρος ως προς την αρχική αξιολόγηση. Παρατηρείται κυρίως κατά τη διάρκεια των αρχικών εβδομάδων της θεραπείας σε ενήλικες.
10. 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.
11. Τριγλυκερίδια ≥2,258 mmol/L (≥200 mg/dL) (ασθενείς ηλικίας ≥18 ετών) ή ≥1,694 mmol/L (≥150 mg/dL) (ασθενείς ηλικίας <18 ετών) σε τουλάχιστον μία περίπτωση.
12. Χοληστερόλη ≥6,2064 mmol/L (≥240 mg/dL) (ασθενείς ηλικίας ≥18 ετών) ή ≥5,172 mmol/L (≥200 mg/dL) (ασθενείς ηλικίας <18 ετών) σε τουλάχιστον μία περίπτωση. Έχει παρατηρηθεί πολύ συχνά αύξηση της LDL χοληστερόλης ≥0,769 mmol/L (≥30 mg/dL). Η μέση μεταβολή μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν αυτή την αύξηση ήταν ≥1,07 mmol/L (41,7 mg/dL).
13. Βλ. παρακάτω κείμενο.
14. Αιμοπετάλια ≤100 x 109/L σε μία τουλάχιστον περίπτωση.
15. Με βάση τις αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων σε κλινικές δοκιμές σχετικά με την αύξηση της φωσφοκινάσης κρεατίνης αίματος που δεν σχετίζεται με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο.
16. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς ηλικίας >18 ετών): >20 μg/L (>869,56 pmol/L) για άνδρες, >30 μg/L (>1304,34 pmol/L) για γυναίκες, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή.
17. Ενδέχεται να οδηγήσει σε πτώσεις.
18. HDL χοληστερόλη: <1,025 mmol/L (<40 mg/dL) για άνδρες, <1,282 mmol/L (<50 mg/dL) για γυναίκες, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή.
19. 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.
20. Μετατόπιση από > 132 mmol/L έως ≤ 132 mmol/L, σε τουλάχιστον μία περίπτωση.
21. 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).
22. Βλ. παράγραφο 5.1
23. 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.
24. Αυτές οι αναφορές συχνά παρουσιάστηκαν στην περίπτωση ταχυκαρδίας, ζάλης, ορθοστατικής υπότασης ή/και υποκείμενης καρδιακής/αναπνευστικής νόσου.
25. 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 T4, της ελεύθερης T4, της ολικής T3 και της ελεύθερης T3 ορίζονται τιμές <0,8 x LLN (pmol/L), ενώ η μετατόπιση της TSH είναι >5 mIU/L οποιαδήποτε στιγμή.
26. Με βάση το αυξημένο ποσοστό εμέτου σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥65 ετών).
27. Μετατόπιση του αριθμού των ουδετερόφιλων από >=1,5 x 10^9/L κατά την αρχική αξιολόγηση σε <0,5 x 10^9/L οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
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 του αριθμού των ηωσινόφιλων ορίζονται τιμές >1x 10^9 κύτταρα/L οποιαδήποτε στιγμή.
29. 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 ≤ 3X10^9 κύτταρα/L οποιαδήποτε στιγμή.
30. Με βάση τις αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων μεταβολικού συνδρόμου από όλες τις κλινικές δοκιμές με κουετιαπίνη.
31. Σε ορισμένους ασθενείς, παρατηρήθηκε επιδείνωση περισσότερων του ενός μεταβολικών παραγόντων βάρους, σακχάρου και λιπιδίων στο αίμα σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4).
32. Βλ. παράγραφο 4.6.

33 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.

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.

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.

|  |  |
| --- | --- |
| **Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων συμβάντων ταξινομούνται σύμφωνα με τα εξής: Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000).** | |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | |
| ***Πολύ συχνές:*** | Αυξημένη όρεξη |
| **Παρακλινικές εξετάσεις** |  |
| ***Πολύ συχνές:*** | Αυξήσεις της προλακτίνης1, αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης2 |
| ***Διαταραχές του νευρικού συστήματος*** |  |
| ***Πολύ συχνές:*** |  |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | |
| ***Συχνές:*** | Ευερεθιστότητα3 |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** | |
| ***Συχνές:*** | Ρινίτιδα |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος** | |
| ***Πολύ Συχνές:*** | Έμετος |

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 μετατοπίσεις πάνω από κλινικά σημαντικούς ουδούς (προσαρμοσμένους 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 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.

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 οποιεσδήποτε 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**

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.

Έχει αναφερθεί θανατηφόρα έκβαση σε κλινικές δοκιμές μετά από οξεία υπερδοσολογία σε δόση 13,6 γραμμαρίων και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο 6 μόνο γραμμάρια κουετιαπίνης. Ωστόσο, έχει επίσης αναφερθεί επιβίωση μετά από οξείες υπερδοσολογίες με έως και 30 γραμμάρια. Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχουν υπάρξει αναφορές υπερδοσολογίας μόνο με κουετιαπίνη που οδήγησε σε θάνατο ή κώμα. Επιπλέον, τα παρακάτω συμβάντα έχουν αναφερθεί στην περίπτωση υπερδοσολογίας κατά τη μονοθεραπεία με κουετιαπίνη: παράταση του διαστήματος QT, σπασμοί, επιληπτική κατάσταση, ραβδομυόλυση, αναπνευστική καταστολή, κατακράτηση ούρων, σύγχυση, παραλήρημα ή/και υπερδιέγερση.

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

**Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας**

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο 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. Ενώ δεν έχει διερευνηθεί η πρόληψη της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο γαστρικών πλύσεων (μετά από διασωλήνωση, εάν ο ασθενής δεν έχει τις αισθήσεις του) και 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 στην περίπτωση αποκλεισμού α-υποδοχέων, επαγόμενου από κουετιαπίνη.

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

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**
   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 εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΕΠΣ) του Secuelia XR50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σύγκριση με τά τυπικά αντιψυχωσικά. Επιπλέον, η νορκουετιαπίνη έχει υψηλή συγγένεια για τον μεταφορέα νορεπινεφρίνης (ΝΕΤ). Η κουετιαπίνη και η νορκουετιαπίνη έχουν επίσης υψηλή συγγένεια για ισταμινεργικούς και α1 αδρενεργικούς υποδοχείς, με χαμηλότερη συγγένεια για α2 αδρενεργικούς υποδοχείς και υποδοχείς σεροτονίνης 5HT1A. Η κουετιαπίνη δεν έχει αξιοσημείωτη συγγένεια για μουσκαρινικούς υποδοχείς ή υποδοχείς βενζοδιαζεπινών.

**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 ναρκοληψία σε δραστικές δόσεις αποκλεισμού υποδοχέων ντοπαμίνης D2. Η κουετιαπίνη εμφανίζει εκλεκτικότητα για το μεταιχμιακό σύστημα προκαλώντας αποκλεισμό της εκπόλωσης των μεσομεταιχμιακών 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 δοκιμή με έλεγχο εικονικού φαρμάκου διάρκειας 6 εβδομάδων, σε ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για τη σχιζοφρένεια και σε μία μελέτη, με έλεγχο με δραστική ουσία, 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 αξιολόγηση 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.

Στη μελέτη μετάβασης με έλεγχο με δραστικό φάρμακο, 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 μακροπρόθεσμη 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 μακροπρόθεσμη θεραπεία με δισκίο 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 οξέα, 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 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 μέτριας έως βαριάς μορφής καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή Ι ή ΙΙ, 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 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 Ι. 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 βραχυπρόθεσμες (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 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. παρακάτω).

Οι ακόλουθες μελέτες διεξήχθηκαν με δισκία κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως μονοθεραπεία. Ωστόσο, το δισκίο κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδείκνυται μόνο ως θεραπεία προσθήκης.

Σε τρεις από τέσσερις βραχυπρόθεσμες (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 ανοικτή 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 βραχυπρόθεσμη (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 βραχυπρόθεσμες κλινικές δοκιμές με έλεγχο εικονικού φαρμάκου 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 βραχυπρόθεσμες κλινικές δοκιμές με έλεγχο εικονικού φαρμάκου σε ΜΚΔ και διπολική κατάθλιψη. Σε βραχυπρόθεσμες 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 βραχυπρόθεσμες κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας, με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, 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 βραχυπρόθεσμη κλινική δοκιμή μονοθεραπείας με έλεγχο εικονικού φαρμάκου 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 βραχυπρόθεσμες 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 κυμαίνονταν 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 βάρος κατά GREATER-THAN OR EQUAL TO (8805)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.

Οι πιο μακροπρόθεσμες δοκιμές πρόληψης υποτροπών είχαν μια ανοικτή περίοδο (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 ανοικτή αρχική περίοδο. 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 δοκιμές μονοθεραπείας με έλεγχο εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετερόφιλων GREATER-THAN OR EQUAL TO (8805)1,5 X 109/L, η επίπτωση τουλάχιστον μίας εμφάνισης μετατόπισης σε αριθμό ουδετερόφιλων < 1,5 X 109/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 X 109/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, ανοικτές, με δραστική συγκριτική ουσία) σε ασθενείς με αρχικό αριθμό ουδετερόφιλων GREATER-THAN OR EQUAL TO (8805)1,5 X 109/L, η επίπτωση τουλάχιστον μίας εμφάνισης μετατόπισης σε αριθμό ουδετερόφιλων <1,5 X 109/L ήταν 2,9% και σε <0,5 X 109/L ήταν 0,21% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη.

Η θεραπεία με κουετιαπίνη συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες 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 T3 ή της T4 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 T4 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 T4, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας.

**Καταρράκτης/Θολερότητα φακού**

Σε μα 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.

**Παιδιά και Έφηβοι (10 με 17 ετών)**

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κουετιαπίνης μελετήθηκε σε μια μελέτη με έλεγχο εικονικού φαρμάκου 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 GREATER-THAN OR EQUAL TO (8805)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 GREATER-THAN OR EQUAL TO (8805)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 βραχυπρόθεσμη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή μονοθεραπείας με κουετιαπίνη σε παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) με διπολική κατάθλιψη, η αποτελεσματικότητα δεν αποδείχθηκε.

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

***Κλινική ασφάλεια:***

Σε βραχυπρόθεσμες παιδιατρικές δοκιμές με κουετιαπίνη που περιγράφονται ανωτέρω, τα ποσοστά των ΕΠΣ στον ενεργό βραχίονα της μελέτης ήταν 12,9% έναντι του εικονικού φαρμάκου που ήταν 5,3% στη μελέτη για σχιζοφρένεια, 3,6% έναντι 1,1% στη μελέτη διπολικής μανίας, και 1,1% έναντι 0% στη μελέτη διπολικής κατάθλιψης. Τα ποσοστά αύξησης βάρους ≥7%, από το αρχικό βάρος σώματος κατά την έναρξη, στον ενεργό βραχίονα έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 17% έναντι 2,5% στις μελέτες σχιζοφρένειας και διπολικής μανίας και 12,5% έναντι 6% στη μελέτη διπολικής κατάθλιψης. Τα ποσοστά των γεγονότων που σχετίζονται με αυτοκτονία του βραχίονα του ενεργού φαρμάκου ήταν 1,4% έναντι 1,3% του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη σχιζοφρένειας, 1,0% έναντι 0% στη μελέτη για διπολική μανία, και 1,1% έναντι 0% στη μελέτη για τη διπολική κατάθλιψη. Κατά τη διάρκεια μιας εκτεταμένης, μετά τη θεραπεία, φάσης παρακολούθησης της δοκιμής για τη διπολική κατάθλιψη, υπήρχαν δύο πρόσθετα γεγονότα που σχετίζονται με αυτοκτονία σε δύο ασθενείς. Ένας από αυτούς τους ασθενείς λάμβανε κουετιαπίνη όταν έλαβε χώρα το συμβάν.

***Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια:***

Μια ανοικτή επέκταση διάρκειας 26 εβδομάδων στις βραχείες δοκιμές (n= 380 ασθενείς), με κουετιαπίνη χορηγούμενη σε ευέλικτες δόσεις 400-800 mg/ημέρα, παρείχε επιπλέον δεδομένα ασφάλειας. Αναφέρθηκαν αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση σε παιδιά και εφήβους και αυξημένη όρεξη, εξωπυραμιδικά 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).

Σε ότι αφορά στην αύξηση βάρους, κατά την προσαρμογή για τη φυσιολογική ανάπτυξη μακροπρόθεσμα, χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο κλινικά σημαντικής μεταβολής η αύξηση κατά τουλάχιστον 0,5 τυπικής απόκλισης, ως προς την αρχική αξιολόγηση, στον δείκτη μάζας σώματος (BMI). Το 18,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη για τουλάχιστον 26 εβδομάδες πληρούσαν αυτό το κριτήριο.

* 1. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

**Απορρόφηση:**

Η κουετιαπίνη απορροφάται καλά μετά τη χορήγηση από του στόματος. Το Secuelia XR5 0 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο 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 νορκουετιαπίνη 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 XR50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 (Cmax) είναι κατά 13% χαμηλότερη στη σταθερή κατάσταση. Όταν το Secuelia XR50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης συγκρίνεται με την κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης, το AUC του μεταβολίτη νορκουετιαπίνη 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 Cmax και το AUC του Secuelia XR50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης, 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 Cmax ή το AUC της κουετιαπίνης. Συνιστάται η λήψη Secuelia XR50 mg / 200 mg / 300 mg / 400 mg 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 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 δραστικότητας 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 Ρ450. Σε μια μελέτη ειδικής αλληλεπίδρασης σε ψυχωσικούς ασθενείς, ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε καμία αύξηση στη δραστικότητα του κυτοχρώματος Ρ450 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).

Παιδιά και Έφηβοι (10 με 17 ετών)

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 Cmax σε παιδιά ήταν στο υψηλότερο άκρο του εύρους που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Το AUC και η Cmax 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.

* 1. **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 θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς, μείωση των επιπέδων Τ3 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).

Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ευρήματα, τα οφέλη της θεραπείας με κουετιαπίνη χρειάζεται να σταθμιστούν έναντι των κινδύνων ασφάλειας για τον ασθενή.

1. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
   1. **Κατάλογος εκδόχων**

**Πυρήνας:**

***50 mg:***

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη (K4M και K100 Premium LV CR)

Χλωριούχο νάτριο

Ποβιδόνη Κ-30

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη κορεσμένη με οξείδιο του πυριτίου (μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και κολλοειδής άνυδρη πυριτία)

Τάλκη

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

***200/300/400 mg:***

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη (K4M)

Χλωριούχο νάτριο

Ποβιδόνη K-30

Τάλκη

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

**Επικάλυψη:**

**Για τα 50 mg:**

***Ροζ χρωστική Opadry II 85F540003:***

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (Macrogol) 3350 (E1521)

Τάλκη (E553b)

Κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

**Για τα 200 mg:**

***Κίτρινη χρωστική Opadry 03B52117*:**

Υπρομελλόζη 6 cP (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (Macrogol) 400 (E1521)

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (Ε172)

**Για τα 300 mg:**

***Κίτρινη χρωστική Opadry 03B82929*:**

Υπρομελλόζη 6 cP (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (Macrogol) 400 (E1521)

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (Ε172)

**Για τα 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

* 1. **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.

1. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ELPEN AE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ,

Λεωφ. Μαραθώνος 95

190 09, Πικέρμι, Ελλάδα

1. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
2. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

-

1. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

-