

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

QUETIAPINE/GENERIC 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
QUETIAPINE/GENERIC 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
QUETIAPINE/GENERIC 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
QUETIAPINE/GENERIC 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
QUETIAPINE/GENERIC 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg κουετιαπίνης, ως κουετιαπίνη φουμαρική  
Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg κουετιαπίνης, ως κουετιαπίνη φουμαρική  
Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg κουετιαπίνης, ως κουετιαπίνη φουμαρική  
Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg κουετιαπίνης, ως κουετιαπίνη φουμαρική  
Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg κουετιαπίνης, ως κουετιαπίνη φουμαρική

Έκδοχο(α):

Λακτόζη

Για τα 25 mg: 4,28 mg (άνδρη) ανά δισκίο

Για τα 100 mg: 17,1 mg (άνδρη) ανά δισκίο

Για τα 150 mg: 25,65 mg (άνδρη) ανά δισκίο

Για τα 200 mg: 34,2 mg (άνδρη) ανά δισκίο

Για τα 300 mg: 51,3 mg (άνδρη) ανά δισκίο

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

QUETIAPINE/GENERIC 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροδακινί χρώματος, στρογγυλού σχήματος, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο φέρει χαραγμένο το διακριτικό «Q» στη μία όψη του.

QUETIAPINE/GENERIC 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινου χρώματος, στρογγυλού σχήματος, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο φέρει χαραγμένα τα διακριτικά «Q» προς «100» στη μία όψη του.

QUETIAPINE/GENERIC 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλού σχήματος, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο φέρει χαραγμένα τα διακριτικά «Q» προς «150» στη μία όψη του.

QUETIAPINE/GENERIC 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκού χρώματος, στρογγυλού σχήματος, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο φέρει χαραγμένο τα διακριτικά «Q» προς «200» στη μία όψη του.

QUETIAPINE/GENERIC 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκού χρώματος, σχήματος καψακίου, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο φέρει χαραγμένα τα διακριτικά «Q» χαραγή «300» στη μία όψη του.

Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε δύο ίσα μέρη.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της σχιζοφρένειας.

Θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού μανιακού επεισοδίου κατά τη διπολική διαταραχή.

Θεραπεία μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων κατά τη διπολική διαταραχή.

Πρόληψη υποτροπής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, σε ασθενείς με μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο που επέδειξε ανταπόκριση στη θεραπεία με κουετιαπίνη.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δισκία QUETIAPINE/GENERICS μπορούν να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα, με ή χωρίς τη λήψη τροφής.

### Ενήλικες

Για την θεραπεία της σχιζοφρένειας, το QUETIAPINE/GENERICS πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Η συνολική ημερήσια δόση για τις τέσσερις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι 50 mg (την 1<sup>η</sup> ημέρα), 100 mg (την 2<sup>η</sup> ημέρα), 200 mg (την 3<sup>η</sup> ημέρα) και 300 mg (την 4<sup>η</sup> ημέρα). Από την 4<sup>η</sup> ημέρα και μετά, η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται εντός του συνήθους αποτελεσματικού εύρους δόσεων, που κυμαίνεται από 300 έως 450 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή του κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να προσαρμοστεί σε εξατομικευμένο επίπεδο εντός εύρους των 150 έως 750 mg/ημέρα.

Για την θεραπεία των μανιακών επεισοδίων μετρίου έως σοβαρού βαθμού, που σχετίζονται με διπολική διαταραχή, το QUETIAPINE/GENERICS πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Η συνολική ημερήσια δόση για τις τέσσερις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι 100 mg (την 1<sup>η</sup> ημέρα), 200 mg (την 2<sup>η</sup> ημέρα), 300 mg (την 3<sup>η</sup> ημέρα) και 400 mg (την 4<sup>η</sup> ημέρα). Η περαιτέρω προσαρμογή της δοσολογίας μέχρι τα 800 mg/ημέρα μέχρι την 6<sup>η</sup> ημέρα, πρέπει να γίνεται με αύξηση της δόσης κατά 200 mg ημερησίως το ανώτατο.

Η δόση μπορεί να προσαρμοστεί εντός εύρους από 200 έως 800 mg/ημέρα, ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς σε εξατομικευμένο επίπεδο. Το σύνθετο αποτελεσματικό εύρος δόσεων κυμαίνεται από 400 έως 800 mg/ημέρα.

Ως θεραπεία των καταθλιπτικών επεισοδίων κατά τη διπολική διαταραχή, τα δισκία QUETIAPINE/GENERICS πρέπει να χορηγούνται μια φορά την ημέρα την ώρα της βραδινής κατάκλισης. Η συνολική ημερήσια δόση για τις τέσσερις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι 50 mg (την 1<sup>η</sup> ημέρα), 100 mg (την 2<sup>η</sup> ημέρα), 200 mg (την 3<sup>η</sup> ημέρα) και 300 mg (την 4<sup>η</sup> ημέρα). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 300 mg. Δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετο όφελος στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στη δόση των 600 mg σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στη δόση των 300 mg (βλέπε παράγραφο 5.1). Μεμονωμένοι ασθενείς ενδέχεται να ωφεληθούν από δόση 600 mg. Η θεραπεία με δόσεις που υπερβαίνουν τα 300 mg θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ειδικού ψυχιάτρου με εμπειρία στην αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής. Σε μεμονωμένους ασθενείς, σε περίπτωση πιθανής δυσανεξίας, οι κλινικές μελέτες έχουν υποδείξει πως μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης στο ελάχιστο επίπεδο των 200 mg.

Ως θεραπεία για πρόληψη υποτροπής κατά τη διπολική διαταραχή, πρόληψη υποτροπής των μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού τύπου επεισοδίων κατά τη διπολική διαταραχή, οι ασθενείς που έδειξαν ανταπόκριση στην αγωγή της κουετιαπίνης στα πλαίσια οξείας θεραπευτικής αγωγής διπολικής διαταραχής, θα πρέπει να συνεχίζουν τη θεραπευτική τους αγωγή στην ίδια δόση. Η δόση μπορεί να ρυθμιστεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς σε εξατομικευμένο επίπεδο, εντός του εύρους των 300 έως 800 mg/ημέρα σε δις ημερήσια χορήγηση. Για τη θεραπεία συντήρησης, είναι σημαντικό να χορηγείται η μικρότερη δυνατή δόση που είναι αποτελεσματική.

### Ηλικιωμένοι

Όπως και με άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες, το QUETIAPINE/GENERICS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της έναρξης της θεραπείας. Ο ρυθμός αύξησης της δόσης ίσως χρειαστεί να είναι πιο αργός, και η ημερήσια θεραπευτική δόση μικρότερη αυτής που χορηγείται σε νεώτερους ασθενείς, ανάλογα με την κλινική απόκριση ή την ανοχή του κάθε ασθενούς ξεχωριστά. Η μέση τιμή κάθαρσης της κουετιαπίνης από το πλάσμα ήταν κατά 30 – 50 % μειωμένη στους ηλικιωμένους, σε σύγκριση με τους νεώτερους ασθενείς.

Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αγωγής σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65 ετών που εμφανίζουν καταθλιπτικά επεισόδια στα πλαίσια διπολικής διαταραχής.

### Παιδιά και Έφηβοι

Δε συνιστάται η χορήγηση του QUETIAPINE/GENERICS σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που υποστηρίζουν τη χορήγησή του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Τα διαθέσιμα στοιχεία που προέκυψαν από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες παρατίθενται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

### Νεφρική ανεπάρκεια

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

### Ηπατική ανεπάρκεια

Η κουετιαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Συνεπώς, η κουετιαπίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ηπατική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της αρχικής δοσολόγησης. Οι ασθενείς με γνωστή ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να ξεκινούν με 25 mg/ημέρα. Η δόση πρέπει να αυξάνεται κατά 25 - 50 mg/ ημέρα, μέχρι την επίτευξη αποτελεσματικής δοσολογίας, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή του κάθε ασθενούς ξεχωριστά.

## **4.3 Αντενδείξεις**

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

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

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*Αυτοκτονία / αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση:*

Η κατάθλιψη στη διπολική διαταραχή έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοκαταστροφής και αυτοκτονίας (περιστατικών που σχετίζονται με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός εμμένει μέχρις ότου σημειωθεί σημαντική ύφεση. Επειδή ενδέχεται να μη σημειωθεί βελτίωση εντός των λίγων πρώτων ή περισσότερων εβδομάδων της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρις ότου σημειωθεί αυτή η βελτίωση. Η συνήθης κλινική εμπειρία καταδεικνύει πως ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

Σε κλινικές μελέτες οι οποίες διεξάχθηκαν σε ασθενείς που εμφάνιζαν μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια στα πλαίσια διπολικής διαταραχής, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης περιστατικών που σχετίζονται με αυτοκτονία σε νεαρούς ενήλικες ηλικίας κάτω των 25 ετών στους οποίους χορηγήθηκε κουετιαπίνη, συγκριτικά με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο (3,0% έναντι 0%, αντίστοιχα).

Επιπρόσθετα, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης

περιστατικών που σχετίζονται με αυτοκτονία έπειτα από απότομη διακοπή της αγωγής με κουετιαπίνη, δεδομένων των γνωστών κινδύνων που ενέχει η νόσος για την οποία χορηγείται η αγωγή.

### Υπνηλία

Η θεραπευτική αγωγή με την κουετιαπίνη έχει συσχετισθεί με υπνηλία και σχετιζόμενα συμπτώματα, όπως καταστολή (βλέπε παράγραφο 4.8). Κατά τις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με κατάθλιψη στα πλαίσια διπολικής διαταραχής, η έναρξή της συνήθως σημειώθηκε μέσα στις 3 πρώτες ημέρες της θεραπευτικής αγωγής και η ενέργεια ήταν ως επί το πλείστον ήπιας έως μέτριας έντασης. Οι ασθενείς με κατάθλιψη στα πλαίσια διπολικής διαταραχής οι οποίοι εμφανίζουν πολύ έντονη υπνηλία μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθούνται συχνότερα τουλάχιστον για τις πρώτες 2 εβδομάδες από την εμφάνιση της υπνηλίας ή μέχρι να σημειωθεί ύφεση των συμπτωμάτων, ενώ ενδέχεται να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας.

### Καρδιαγγειακό

Το QUETIAPINE/GENERICs πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο, αγγειοεγκεφαλική νόσο, ή άλλες προδιαθεσικές καταστάσεις για υπόταση. Η κουετιαπίνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα κατά την αρχική περίοδο αύξησης της δόσης και συνεπώς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης, ή επιβράδυνσης της βαθμιαίας της αύξησής της, εάν συμβεί κάτι τέτοιο.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) με τη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων. Επειδή οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά εμφανίζουν συχνά επίκτητους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για VTE, θα πρέπει να ταυτοποιούνται όλοι οι πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για VTE πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το QUETIAPINE/GENERICs και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

### Σπασμοί

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

### Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών, η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (EPS) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή για την αντιμετώπιση μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στα πλαίσια διπολικής διαταραχής (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Όψιμη Δυσκινησία

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή η διακοπή του QUETIAPINE/GENERICs (βλ. παράγραφο 4.8). Μετά από τη διακοπή της αγωγής μπορεί να επιδεινωθούν ή να εμφανιστούν συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας.

### Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο

Το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με κουετιαπίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπερθερμία, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, μυϊκή δυσκαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης. Σε μία τέτοια περίπτωση, τα δισκία του QUETIAPINE/GENERICs θα πρέπει να διακόπτονται και να παρέχεται η κατάλληλη ιατρική φροντίδα.

### Σοβαρή ουδετεροπενία

Έχει αναφερθεί, όχι συχνά, σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων  $<0,5 \times 10^9/L$ ) κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με κουετιαπίνη. Τα περιστατικά της σοβαρής ουδετεροπενίας σημειώθηκαν στην πλειονότητά τους εντός των πρώτων μηνών από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με την κουετιαπίνη. Δεν υπήρχε εμφανής δοσολογική συσχέτιση. Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου κατέδειξε υποχώρηση της λευκοπενίας και/ή της ουδετεροπενίας μετά τη διακοπή της θεραπείας με την κουετιαπίνη. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται το ήδη χαμηλό επίπεδο λευκοκυττάρων (WBC) και το ιστορικό φαρμακοεπαγώμενης ουδετεροπενίας. Η κουετιαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται στους ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων  $<1,0 \times 10^9/L$ . Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης και ως προς το επίπεδο των ουδετερόφιλων (μέχρι να υπερβεί την τιμή  $1,5 \times 10^9/L$ ) (βλέπε παράγραφο 5.1).

### Αλληλεπιδράσεις

Βλέπε επίσης παράγραφο 4.5.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του QUETIAPINE/GENERICs με έναν ισχυρό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων όπως η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοτοΐνη, μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με το QUETIAPINE/GENERICs. Σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων, η έναρξη της θεραπείας με το QUETIAPINE/GENERICs πρέπει να γίνεται μόνο στην περίπτωση που ο θεράπων ιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος της θεραπείας με το QUETIAPINE/GENERICs υπερσχύει του κινδύνου από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή στη θεραπεία με τον επαγωγέα, να γίνεται σταδιακά, και εφόσον απαιτείται, αυτός να αντικαθίσταται από έναν μη-επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο).

### Υπεργλυκαιμία

Υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την κουετιαπίνη. Σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη συνιστάται να γίνεται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

### Λιπίδια

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με κουετιαπίνη, παρατηρήθηκε αύξηση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της LDL και της ολικής χοληστερόλης και μείωση στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η αύξηση στα επίπεδα των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατά την κλινική ένδειξη.

### Μεταβολικός κίνδυνος

Καθώς παρατηρήθηκαν μεταβολές στο σωματικό βάρος, στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα (βλέπε υπεργλυκαιμία) και στα επίπεδα των λιπιδίων κατά τις κλινικές μελέτες, μπορεί να σημειωθεί επιδείνωση της εικόνας μεταβολικού κινδύνου σε μεμονωμένους ασθενείς, η οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατά την κλινική ένδειξη (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

### Παράταση του διαστήματος QT

Στα πλαίσια κλινικών μελετών και χρήσης σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ), η κουετιαπίνη δεν συσχετίστηκε με εμμένουσα αύξηση του απόλυτου διαστήματος QT. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, με λήψη θεραπευτικών δόσεων κουετιαπίνης, αναφέρθηκε παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 4.8 και υπερδοσολογία – βλέπε παράγραφο 4.9). Όπως ισχύει με άλλα αντιψυχωσικά, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της κουετιαπίνης σε ασθενείς με καρδιαγγειακή

νόσο ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT. Επίσης, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η κουετιαπίνη συνταγογραφείται σε συνδυασμό με φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό πως προκαλούν παράταση του διαστήματος QT, ή σε συνδυασμό με νευροληπτικά, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενή επιμήκυνση του διαστήματος QT, σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σε ασθενείς με καρδιακή υπερτροφία, σε ασθενείς με υποκαλιαιμία ή υπομαγνησαιμία (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Απόσυρση

Έχουν περιγραφεί οξεία συμπτώματα απόσυρσης μετά από απότομη διακοπή της κουετιαπίνης όπως αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Συνιστάται η απόσυρση να γίνεται σταδιακά εντός τουλάχιστον μιας έως δύο εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 4.8).

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

Το QUETIAPINE/GENERICΣ δεν είναι εγκεκριμένο για την ένδειξη της θεραπείας ασθενών που πάσχουν από συσχετιζόμενη με άνοια ψύχωση.

Έχει σημειωθεί περίπου 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής φύσεως ανεπιθύμητων ενεργειών σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με διάφορα άτυπα αντιψυχωσικά που πραγματοποιήθηκαν στον πληθυσμό των ασθενών με άνοια. Ο υποκείμενος μηχανισμός για τον παραπάνω αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου και με άλλα αντιψυχωσικά ή άλλους πληθυσμούς ασθενών. Το QUETIAPINE/GENERICΣ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Κατά τη διάρκεια μιας μετα-ανάλυσης με άτυπα αντιψυχωσικά, αναφέρθηκε πως στους ηλικιωμένους ασθενείς που πάσχουν από σχετιζόμενη με άνοια ψύχωση, ο κίνδυνος θανάτου ήταν αυξημένος σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 10 εβδομάδων με κουετιαπίνη που διεξάχθηκαν με τον ίδιο πληθυσμό ασθενών (n=710, μέση ηλικία: 83 έτη εύρος: 56-99 έτη), η επίπτωση της θνησιμότητας στους ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με την κουετιαπίνη ήταν 5,5% έναντι 3,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο θάνατος ασθενών που συμμετείχαν στις παραπάνω μελέτες είχε διάφορα αίτια, τα οποία ήταν αναμενόμενα για τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Τα παραπάνω δεδομένα δεν στοιχειοθετούν αιτιακή συσχέτιση μεταξύ αγωγής κουετιαπίνης και θανάτου στους ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

#### **Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 έως 17 ετών)**

Η χρήση της κουετιαπίνης δε συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να τεκμηριώνουν τη χρήση της στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Οι κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει πως επιπρόσθετα της γνωστής εικόνας ασφαλείας που έχει διαπιστωθεί για τους ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.8), υπήρξαν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες σημειώθηκαν σε παιδιά και εφήβους σε μεγαλύτερη συχνότητα απ' ότι στους ενήλικες (αυξημένη όρεξη, αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης στον ορό και εξωπυραμидικά συμπτώματα) και μία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είχε παρατηρηθεί προηγούμενα κατά τις μελέτες που έγιναν στους ενήλικες ασθενείς (αύξηση της αρτηριακής πίεσης). Επίσης, σε παιδιά και εφήβους παρατηρήθηκαν μεταβολές κατά τις δοκιμασίες της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Επιπρόσθετα, ως προς την εικόνα ασφαλείας, δεν έχουν μελετηθεί οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της θεραπείας στη σωματική ανάπτυξη και στη σεξουαλική ωρίμανση για περισσότερο από 26 εβδομάδες. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη νοητική ανάπτυξη και στην ανάπτυξη της συμπεριφοράς δεν είναι γνωστές.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά και εφήβους ασθενείς, η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση εξωπυραμидικών συμπτωμάτων (EPS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν τη θεραπευτική

αγωγή για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας και της μανίας στα πλαίσια διπολικής διαταραχής (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς, η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν τη θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων στα πλαίσια διπολικής διαταραχής (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### *Δυσφαγία*

Έχει αναφερθεί δυσφαγία με το QUETIAPINE/GENERIC (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Το QUETIAPINE/GENERIC θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας λόγω εισρόφησης.

#### Λακτόζη

Το προϊόν αυτό περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια larr λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### Πρόσθετες πληροφορίες

Τα στοιχεία σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση κουετιαπίνης με βαλπροϊκό νάτριο (divalproex) ή με λίθιο σε μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η συνδυασμένη θεραπεία έγινε καλά ανεκτή (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3<sup>η</sup> εβδομάδα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεδομένων των κύριων επιδράσεων της κουετιαπίνης επί του κεντρικού νευρικού συστήματος, η χρήση των δισκίων QUETIAPINE/GENERIC θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή κατά τη συγχορήγηση με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα και με οινόπνευμα.

Το P450 (CYP) 3A4 είναι το ένζυμο που ευθύνεται κυρίως για το μεταβολισμό της κουετιαπίνης μέσω του κυτοχρώματος P450. Σε μία μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση της κουετιαπίνης (στη δόση των 25 mg) και της κετοκοναζόλης, η οποία είναι αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε 5 έως 8 φορές αύξηση στην AUC της κουετιαπίνης. Με βάση το παραπάνω εύρημα, η ταυτόχρονη χορήγηση της κουετιαπίνης και αναστολέων του CYP3A4 αντενδείκνυται. Επίσης δε συνιστάται η λήψη της κουετιαπίνης ταυτόχρονα με χυμό γκρέιπφρουτ.

Σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων, οι οποίες χορηγήθηκαν σε ασθενείς για την εκτίμηση της φαρμακοκινητικής της κουετιαπίνης πριν και κατά τη διάρκεια θεραπευτικής αγωγής με καρβαμαζεπίνη (γνωστός επαγωγέας ηπατικών ενζύμων), η συγχορήγηση της καρβαμαζεπίνης αύξησε σε σημαντικό βαθμό την κάθαρση της κουετιαπίνης. Αυτή η αύξηση της κάθαρσης μείωσε τη συστηματική έκθεση στην κουετιαπίνη (όπως αυτή μετράται μέσω της AUC) σε 13% κατά μέσο όρο της κάθαρσης που σημειώνεται κατά τη χορήγηση μονοθεραπείας με κουετιαπίνη, αν και σε μερικούς ασθενείς η επίδραση ήταν πιο έντονη. Λόγω αυτής της αλληλεπίδρασης, μπορεί να σημειωθούν χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει επίπτωση στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας με την κουετιαπίνη.

Η συγχορήγηση της κουετιαπίνης με τη φαινυτοΐνη (έναν άλλο μικροσωμικό ενζυμικό επαγωγέα) προκάλεσε μεγάλο βαθμού αύξηση στην κάθαρση της κουετιαπίνης κατά περίπου 45%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με κάποιον επαγωγέα ηπατικών ενζύμων, η αγωγή με την

κουετιαπίνη θα πρέπει να ξεκινά μόνο σε περίπτωση που, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, τα οφέλη της θεραπείας με την κουετιαπίνη υπερσκελίζουν τους δυνητικούς κινδύνους λόγω διακοπής της αγωγής με τον επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό κάθε μεταβολή της θεραπευτικής αγωγής του παραπάνω επαγωγέα να γίνεται βαθμιαία, και, εφόσον απαιτείται, η αγωγή με τον επαγωγέα να αντικαθίσταται από σκεύασμα μη επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δε μεταβλήθηκε σε σημαντικό βαθμό από τη συγχορήγηση των αντικαταθλιπτικών ιμιπραμίνη (γνωστός αναστολέας του CYP 2D6) ή φλουξετίνη (γνωστός αναστολέας του CYP 3A4 και του CYP 2D6).

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δε μεταβλήθηκε σε σημαντικό βαθμό από τη συγχορήγηση των αντιψυχωσικών ρισπεριδόνη ή αλλοπεριδόλη. Η ταυτόχρονη χορήγηση κουετιαπίνης και θειοριδαζίνης προκάλεσε αύξηση της κάθαρσης της κουετιαπίνης σε ποσοστό περίπου 70%.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δε μεταβλήθηκε από τη συγχορήγηση της σιμετιδίνης.

Η φαρμακοκινητική του λιθίου δε μεταβλήθηκε από τη συγχορήγηση της κουετιαπίνης.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης και του βαλπροϊκού δε μεταβλήθηκε σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό από τη συγχορήγηση τους.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης με τα συχνά χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για το καρδιαγγειακό.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της κουετιαπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία έχει γίνει γνωστό ότι προκαλούν διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών ή παράταση του διαστήματος QTc.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης κατά τη διάρκεια της κύησης στον άνθρωπο δεν έχουν επιβεβαιωθεί. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις αρνητικών επιδράσεων μέσα από μελέτες σε ζώα, αν και δεν έχουν εξετασθεί οι πιθανές δράσεις στους οφθαλμούς των εμβρύων. Συνεπώς, το QUETIAPINE/GENERICS θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερσκελίζουν τους πιθανούς κινδύνους. Σε κύσεις κατά τις οποίες χορηγήθηκε κουετιαπίνη, παρατηρήθηκαν συμπτώματα απόσυρσης στα νεογνά.

Στον άνθρωπο, δεν είναι γνωστός ο βαθμός με τον οποίο η κουετιαπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που θηλάζουν να αποφεύγουν το θηλασμό όταν λαμβάνουν θεραπεία με το QUETIAPINE/GENERICS.

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

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνά αναφερόμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες (AE) με το QUETIAPINE/GENERICS είναι υπνηλία, ζάλη, ξηροστομία, ελαφρά εξασθένηση, δυσκοιλιότητα, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση και δυσπεψία. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, αύξηση βάρους, συγκοπή, κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο, λευκοπενία, ουδετεροπενία και περιφερικό οίδημα, έχουν συσχετισθεί με το QUETIAPINE/GENERICS.



Οι συχνότητες εμφάνισης των ΑΕ που σχετίζονται με τη θεραπεία με το QUETIAPINE/GENERICS, ταξινομούνται στον ακόλουθο πίνακα σύμφωνα με το υπόδειγμα που συστήνεται από το Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών (CIOMS III Working Group; 1995).

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών παραθέτονται σύμφωνα με τους ακόλουθους ορισμούς: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*

Συχνές:	Λευκοπενία <sup>1</sup>
Όχι συχνές:	Ηωσινοφιλία, θρομβοπενία
Μη γνωστές:	Ουδετεροπενία <sup>1</sup>

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

Όχι συχνές:	Υπερευαισθησία
Πολύ σπάνιες:	Αναφυλακτική αντίδραση <sup>6</sup>

*Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος*

Συχνές:	Υπερπρολακτιναιμία
---------	--------------------

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης*

Συχνές:	Αυξημένη όρεξη
Πολύ σπάνιες:	Σακχαρώδης διαβήτης <sup>1,5,6</sup>

*Ψυχιατρικές διαταραχές*

Συχνές:	Μη φυσιολογικά όνειρα και εφιάλτες
---------	------------------------------------

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Πολύ συχνές:	Ζάλη <sup>4</sup> , υπνηλία <sup>2</sup> , κεφαλαλγία
Συχνές:	Συγκοπή <sup>4</sup> , εξωπυραμидικά συμπτώματα <sup>1,13</sup>
Όχι συχνές:	Επιληπτική κρίση <sup>1</sup> , σύνδρομο ανήσυχων ποδών, δυσαρθρία
Πολύ σπάνιες:	Βραδυκινησία <sup>6</sup>

*Οφθαλμικές διαταραχές*

Συχνές:	Όραση θαμπή
---------	-------------

*Καρδιακές διαταραχές*

Συχνές:	Ταχυκαρδία <sup>4</sup>
---------	-------------------------

*Αγγειακές διαταραχές*

Συχνές:	Ορθοστατική υπόταση <sup>4</sup>
---------	----------------------------------

Μη γνωστές	Φλεβική θρομβοεμβολή <sup>20</sup>
------------	------------------------------------

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου*

Συχνές:	Ρινίτιδα
---------	----------

*Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος*

Πολύ συχνές:	Ξηροστομία
Συχνές:	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία
Όχι συχνές:	Δυσφαγία <sup>8</sup>

1. Βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.
2. Μπορεί να εμφανιστεί υπνηλία, συνήθως κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, που γενικά υποχωρεί με τη συνέχιση της χορήγησης της κουετιαπίνης.
3. Ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST) ή των επιπέδων της  $\gamma$ -GT, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κουετιαπίνη. Αυτή η αύξηση ήταν συνήθως αναστρέψιμη με τη συνέχιση της θεραπείας με την κουετιαπίνη.
4. Όπως με άλλα αντιψυχωσικά που αποκλείουν τους  $\alpha_1$ -αδρενεργικούς υποδοχείς, η κουετιαπίνη μπορεί συχνά να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, συσχετιζόμενη με ζάλη, ταχυκαρδία και σε ορισμένους ασθενείς, συγκοπή, ιδιαίτερα κατά την αρχική περίοδο της τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.4)
5. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί έξαρση προϋπάρχοντος διαβήτη.
6. Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ΑΕ βασίστηκε μόνο στα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.
7. Γλυκόζη αίματος σε κατάσταση νηστείας  $\geq 126\text{mg/dL}$  ( $\geq 7,0\text{ mmol/L}$ ) ή γλυκόζη αίματος μη νηστείας  $\geq 200\text{mg/dL}$  ( $\geq 11,1\text{ mmol/L}$ ) μία τουλάχιστον φορά.
8. Αύξηση στη συχνότητα της δυσφαγίας με την κουετιαπίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε μόνο κατά τις κλινικές μελέτες για τη διπολική κατάθλιψη.
9. Με βάση > 7% αύξηση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το βάρος πριν την έναρξη της αγωγής. Σημειώνεται κυρίως κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.
10. Έχουν παρατηρηθεί τα ακόλουθα συμπτώματα απόσυρσης στη μεγαλύτερη συχνότητα μέσα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές μελέτες μονοθεραπείας, κατά τις οποίες αξιολογήθηκαν τα συμπτώματα απόσυρσης: αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Η επίπτωση αυτών των αντιδράσεων μειώθηκε σε σημαντικό βαθμό 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής.
11. Τριγλυκερίδια  $\geq 200\text{mg/dL}$  ( $\geq 2,258\text{ mmol/L}$ ) μία τουλάχιστον φορά.
12. Χοληστερόλη  $\geq 240\text{mg/dL}$  ( $\geq 6,2064\text{ mmol/L}$ ) μία τουλάχιστον φορά. Πολύ συχνά παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης  $\geq 30\text{ mg/dL}$  ( $\geq 0,769\text{ mmol/L}$ ). Η μέση μεταβολή που σημειώθηκε στους ασθενείς στους οποίους σημειώθηκε αυτή η αύξηση ήταν  $41,7\text{ mg/dL}$  ( $\geq 1,07\text{ mmol/L}$ ).
13. Βλέπε παρακάτω κείμενο
14. Αιμοπετάλια  $\leq 100 \times 10^9 /\text{L}$  μία τουλάχιστον φορά.
15. Με βάση αναφορές αύξησης της κρεατινικής φωσφοκινάσης που δεν συσχετιζόνταν με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο
16. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς >18 ετών): >20 $\mu\text{g/L}$  (>869,56 $\text{pmol/L}$ ) άνδρες, >30  $\mu\text{g/L}$  (>1304,34  $\text{pmol/L}$ ) γυναίκες, οποιαδήποτε χρονική στιγμή.
17. Μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις
18. HDL χοληστερόλη: <40 $\text{mg/dL}$  (1,025 $\text{mmol/L}$  άνδρες, <50 $\text{mg/dL}$  (1,282  $\text{mmol/L}$ ) γυναίκες, οποιαδήποτε χρονική στιγμή.
19. Συχνότητα ασθενών με μετατόπιση του διαστήματος QTc από <450 msec σε  $\geq 450\text{ msec}$  με αύξηση  $\geq 30\text{ msec}$ . Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με την κουετιαπίνη, η μέση μεταβολή και η συχνότητα των ασθενών στους οποίους σημειώνεται μετατόπιση σε κλινικά σημαντικό επίπεδο, είναι παρόμοια μεταξύ της κουετιαπίνης και του εικονικού φαρμάκου.
20. Έχουν αναφερθεί περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής και περιστατικά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης με τα αντιψυχωσικά φάρμακα.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT, κοιλιακής αρρυθμίας, αιφνιδίου ανεξήγητου θανάτου, καρδιακής ανακοπής και κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριτιδίου (torsades de pointes) συσχετιζόμενα με τη χρήση νευροληπτικών και θεωρούνται ως χαρακτηριστικές ενέργειες για τη συγκεκριμένη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία.

Κατά τη διάρκεια βραχυχρόνιων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών για τη σχιζοφρένεια και τη διπολική μανία, η συνολική επίπτωση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν παρόμοια με την επίπτωση που σημειώθηκε 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). Κατά τη διάρκεια βραχυχρόνιων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών για την κατάθλιψη στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής, η συνολική επίπτωση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 8,9% για την κουετιαπίνη σε σύγκριση με 3,8% για το εικονικό φάρμακο, αν και η επίπτωση των μεμονωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ακαθησία, εξωπυραμιδική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα και μυϊκή δυσκαμψία) ήταν γενικά μικρή και δεν ξεπέρασε το 4% σε κάποια ομάδα θεραπείας. Κατά τις μακροχρόνιες μελέτες για τη σχιζοφρένεια και

τη διπολική διαταραχή, η συνολική επίπτωση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων λόγω της θεραπείας ήταν παρόμοια με την επίπτωση που σημειώθηκε με το εικονικό φάρμακο.

Η θεραπεία με την κουετιαπίνη συσχετίστηκε με μικρή δοσοεξαρτώμενη μείωση στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, κυρίως της ολικής  $T_4$  και της ελεύθερης  $T_4$ . Η μείωση της ολικής  $T_4$  και της ελεύθερης  $T_4$  ήταν μέγιστη κατά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες της θεραπείας με την κουετιαπίνη, χωρίς περαιτέρω μείωση κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, η διακοπή της θεραπείας με την κουετιαπίνη συνοδευόταν από αντιστροφή των δράσεων στην ολική και την ελεύθερη  $T_4$ , ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας. Μικρότερες μειώσεις στην ολική  $T_3$  και αντιστροφή  $T_3$  έχουν παρατηρηθεί μόνο σε υψηλότερες δόσεις. Τα επίπεδα της TBG δε μεταβλήθηκαν και γενικά δεν παρατηρήθηκε η αντίστοιχη αύξηση στην τιμή της TSH, χωρίς ενδείξεις ότι η κουετιαπίνη μπορεί να προκαλέσει κλινικά σχετιζόμενο υποθυρεοειδισμό.

#### Παιδιά και έφηβοι (10 έως 17 ετών)

Σε περίπτωση παιδιών και εφήβων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμφάνισης των ΑΕ που αναφέρθηκαν παραπάνω για τους ενήλικες. Ο πίνακας που ακολουθεί συνοψίζει τις ΑΕ που διαπιστώθηκαν για τον πληθυσμό παιδιών και εφήβων (10-17 ετών) με μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων ή τις ΑΕ που δε διαπιστώθηκαν για τον πληθυσμό των ενηλίκων.

---

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών παραθέτονται σύμφωνα με τους ακόλουθους ορισμούς: Πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000), <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000).

---

#### *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης*

*Πολύ συχνές:* Αυξημένη όρεξη

---

#### *Παρακλινικές εξετάσεις*

*Πολύ συχνές:* Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης<sup>1</sup>, αυξημένη αρτηριακή πίεση<sup>2</sup>

---

#### *Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

*Πολύ συχνές:* Εξωπυραμικά συμπτώματα<sup>3</sup>

---

#### *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

*Συχνές:* Ευερεθιστότητα<sup>4</sup>

---

1. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς < 18 ετών): >20 ug/L (>869,56 pmol/L) άνδρες, >26 ug/L (>1130,428 pmol/L) γυναίκες, οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Ποσοστό μικρότερο του 1% των ασθενών εμφάνισαν αύξηση του επιπέδου προλακτίνης >100 ug/L.
2. Με βάση μετατόπιση πάνω από το όριο για τις κλινικά σημαντικές ενέργειες (αναπροσαρμογή από τα κριτήρια των Εθνικών Ιδρυμάτων Υγείας) ή αύξηση >20mmHg για τη συστολική ή >10 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση οποιαδήποτε χρονική στιγμή σε δύο βραχείες (3-6 εβδομάδων) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε παιδιά και σε εφήβους.
3. Βλέπε 5.1
4. Σημείωση: Η συχνότητα εμφάνισης είναι σε αλληλουχία με την αντίστοιχη των ενηλίκων, αλλά η ευερεθιστότητα ενδέχεται να συσχετίζεται με διαφορετικές κλινικές επιπτώσεις σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές μελέτες, έχει αναφερθεί μοιραία κατάληξη οξείας υπερδοσολογίας 13,6 γραμμαρίων, όπως και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε αρκετά χαμηλές δόσεις ίσες με 6 γραμμάρια κουετιαπίνης αποκλειστικά. Ωστόσο, έχει επίσης αναφερθεί επιβίωση έπειτα από περιστατικά οξείας υπερδοσολογίας έως 30 γραμμαρίων. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές υπερδοσολογίας μόνο με κουετιαπίνη που είχαν σαν συνέπεια

θάνατο ή κόμα ή παράταση του διαστήματος QT.

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρού βαθμού καρδιαγγειακή νόσο ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ως προς το να υποστούν τις επιπτώσεις της υπερδοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Γενικά, τα σημεία και τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν αυτά που προκύπτουν από υπερβολική αντίδραση στις γνωστές φαρμακολογικές δράσεις του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. νωθρότητα και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την κουετιαπίνη. Σε περιπτώσεις σοβαρών συμπτωμάτων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμπλοκής και άλλων συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και συνιστάται η λήψη μέτρων εντατικής παρακολούθησης, περιλαμβανομένης της διάνοιξης και διατήρησης ανοικτών των αεραγωγών, της εξασφάλισης επαρκούς οξυγόνωσης και αερισμού και της παρακολούθησης και υποστήριξης του καρδιαγγειακού συστήματος. Παρόλο που δεν έχει διερευνηθεί η επίδραση που μπορεί να έχει η παρεμπόδιση της απορρόφησης του φαρμάκου σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο πραγματοποίησης γαστρικής πλύσης (μετά από διασωλήνωση, εάν ο ασθενής είναι αναισθητός) και η χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με κάποιο καθαρτικό.

Η στενή ιατρική επιτήρηση και παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζονται 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 της μεταβολίτης στο ανθρώπινο πλάσμα, N-αφαλκυλο κουετιαπίνη αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστικών υποδοχέων. Η κουετιαπίνη και η N-αφαλκυλο κουετιαπίνη εμφανίζουν συγγένεια προς τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5HT<sub>2</sub>) στον εγκέφαλο, και τους υποδοχείς D<sub>1</sub> και D<sub>2</sub> της ντοπαμίνης. Αυτός ακριβώς ο συνδυασμός ανταγωνισμού των υποδοχέων, με υψηλότερη εκλεκτικότητα προς τους υποδοχείς της 5HT<sub>2</sub> σε σχέση με τους υποδοχείς D<sub>2</sub>, πιστεύεται ότι συμβάλλει στις κλινικές αντιψυχωσικές ιδιότητες της κουετιαπίνης και στην μικρή τάση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το εξωπυραμιδικό σύστημα. Επιπρόσθετα, η N-αφαλκυλο κουετιαπίνη εμφανίζει υψηλή συγγένεια ως προς το μεταφορέα της νορεπινεφρίνης (NET). Η κουετιαπίνη και η N-αφαλκυλο κουετιαπίνη εμφανίζουν επίσης υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους α<sub>1</sub> αδρενεργικούς υποδοχείς, με μικρότερη συγγένεια προς τους α<sub>2</sub> αδρενεργικούς υποδοχείς και τους 5HT<sub>1A</sub> υποδοχείς της σεροτονίνης. Η κουετιαπίνη δεν έχει αξιοσημείωτη συγγένεια ως προς τους χολινεργικούς, μουςκαρινικούς υποδοχείς ή τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κουετιαπίνη είναι δραστική σε δοκιμασίες ελέγχου της αντιψυχωσικής δράσης, όπως η υπό ειδικές συνθήκες αντίδραση αποφυγής. Επίσης αποκλείει τη δράση των αγωνιστών της ντοπαμίνης, μετρούμενη είτε σε σχέση με τη συμπεριφορά, είτε ηλεκτροφυσιολογικά και αυξάνει τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της ντοπαμίνης, που αποτελεί νευροχημικό δείκτη του αποκλεισμού των D<sub>2</sub> υποδοχέων.

Σε προκλινικές μελέτες για την πρόβλεψη εμφάνισης ή μη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, η κουετιαπίνη διαφέρει από τα συνήθη αντιψυχωσικά και εμφανίζει ένα άτυπο φαρμακολογικό προφίλ. Η κουετιαπίνη δεν προκαλεί υπερευαισθησία των υποδοχέων D<sub>2</sub> της ντοπαμίνης μετά από χρόνια

χορήγηση. Η κουετιαπίνη προκαλεί μόνο ελαφρά καταληψία σε δόσεις ικανές να αποκλείσουν τους υποδοχείς D<sub>2</sub> της ντοπαμίνης. Η κουετιαπίνη παρουσιάζει εκλεκτικότητα προς το μεταιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των μεσομειχμιακών αλλά όχι των μελανοραβδωτών ντοπαμινεργικών νευρώνων, μετά από χρόνια χορήγηση. Η κουετιαπίνη επιδεικνύει ελάχιστη προδιάθεση για δυστονία σε πιθήκους της οικογένειας Cebus, που ευαισθητοποιήθηκαν με αλοπεριδόλη ή που δεν είχαν λάβει άλλα φάρμακα, μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση. Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, η κουετιαπίνη αναμένεται να έχει ελάχιστη τάση για εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι παράγοντες με μικρότερη προδιάθεση για εξωπυραμιδικά συμπτώματα, μπορεί επίσης να έχουν μικρότερη προδιάθεση για πρόκληση όψιμης δυσκινήσιας. (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν είναι γνωστό το ποσοστό συνεισφοράς του μεταβολίτη N-αφάλκυλο κουετιαπίνη στη φαρμακολογική δράση της κουετιαπίνης στον άνθρωπο.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Σε τρεις κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, στους οποίους χρησιμοποιήθηκαν διάφορες δόσεις κουετιαπίνης δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας της κουετιαπίνης και του εικονικού φαρμάκου, στη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή στην ανάγκη συγχορήγησης αντιχολινεργικών. Μια μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στην οποία αξιολογήθηκαν καθορισμένες δόσεις κουετιαπίνης στο εύρος από 75 έως 750 mg/ημέρα, δεν παρουσίασε στοιχεία αύξησης των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή της σύγχρονης χρήσης αντιχολινεργικών.

Σε τέσσερις κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες αξιολογήθηκαν δόσεις κουετιαπίνης μέχρι 800 mg/ημέρα στην θεραπεία μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων, δύο από αυτές σαν μονοθεραπεία και δύο σαν θεραπεία συγχορήγησης με λίθιο ή βαλπροϊκό νάτριο (divalproex), δεν αναφέρθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας με την κουετιαπίνη και του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά στη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή στην ανάγκη συγχορήγησης αντιχολινεργικών. Η απουσία πρόκλησης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων θεωρείται χαρακτηριστικό των άτυπων αντιψυχωσικών.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με ψύχωση, η συχνότητα εμφάνισης των αγγειοεγκεφαλικών ανεπιθύμητων ενεργειών ανά 100 έτη ασθενών δεν ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπευτική αγωγή της κουετιαπίνης συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Σε αντίθεση με πολλά άλλα αντιψυχωσικά, η κουετιαπίνη δεν προκαλεί παρατεταμένη αύξηση της προλακτίνης, κάτι που θεωρείται χαρακτηριστικό των άτυπων αντιψυχωσικών. Σε μια κλινική μελέτη με πολλαπλές καθορισμένες δόσεις, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, δεν υπήρξαν διαφορές στα επίπεδα της προλακτίνης, κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, μεταξύ της κουετιαπίνης και του εικονικού φαρμάκου, για το προτεινόμενο εύρος δόσεων.

Στην θεραπεία μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων, σε δύο μελέτες μονοθεραπείας, η κουετιαπίνη έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στην ελάττωση των μανιακών συμπτωμάτων σε 3 και 12 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν στοιχεία από μακρόχρονες μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης στην πρόληψη μελλοντικών μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων. Τα στοιχεία που αφορούν τη συγχορήγηση της κουετιαπίνης με βαλπροϊκό νάτριο (divalproex) ή με λίθιο στα μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια σε 3 και 6 εβδομάδες είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η συνδυασμένη θεραπεία έγινε καλά ανεκτή. Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3η εβδομάδα. Μια δεύτερη μελέτη δεν απέδειξε μια αθροιστική δράση την 6η εβδομάδα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία συγχορήγησης μετά την 6η εβδομάδα. Η μέση δόση της κουετιαπίνης κατά την διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας στους ασθενείς που αποκρίθηκαν ήταν περίπου 600 mg/ημέρα και περίπου το 85% από αυτούς ήταν εντός του εύρους των δόσεων που κυμαίνονται από 400 έως 800 mg/ημέρα.

Σε 4 κλινικές μελέτες χρονικής διάρκειας 8 εβδομάδων σε ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού βαθμού καταθλιπτικά επεισόδια στα πλαίσια διπολικής διαταραχής τύπου I ή τύπου II, η κουετιαπίνη στη

δόση των 300 mg και 600 mg υπερέχει σημαντικά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προς τα σχετιζόμενα μέτρα του αποτελέσματος: μέση βελτίωση στη MADRS και για την ανταπόκριση οριζόμενη ως βελτίωση στη MADRS κατά τουλάχιστον 50 % σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας. Δεν υπήρξε διαφορά ως προς το μέγεθος του αποτελέσματος μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κουετιαπίνη στη δόση των 300 mg και εκείνων που έλαβαν κουετιαπίνη στη δόση των 600 mg.

Κατά τη φάση επέκτασης σε δύο από τις παραπάνω μελέτες, καταδείχθηκε ότι η μακροχρόνια θεραπεία σε ασθενείς που έδειξαν ανταπόκριση στην αγωγή της κουετιαπίνης στη δόση των 300 ή των 600 mg, ήταν αποτελεσματική συγκριτικά με την αγωγή με το εικονικό φάρμακο ως προς τα καταθλιπτικά συμπτώματα, αλλά όχι ως προς τα μανιακά συμπτώματα.

Στα πλαίσια δύο μελετών αποφυγής υποτροπής κατά τις οποίες αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης σε συνδυασμό με σταθεροποιητές διάθεσης, σε ασθενείς με μανιακού, καταθλιπτικού ή μικτού τύπου επεισόδια διαταραχής διάθεσης, ο συνδυασμός με την κουετιαπίνη υπερέχει της μονοθεραπείας με σταθεροποιητές της διάθεσης ως προς την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή κάθε τύπου επεισοδίου διαταραχής διάθεσης (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού). Η κουετιαπίνη χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα ως συνδυασμένη θεραπεία μαζί με λίθιο ή βαλπροϊκό, σε συνολική ημερήσια δόση 400 mg έως 800 mg.

Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κουετιαπίνη είναι αποτελεσματική όταν χορηγείται δύο φορές την ημέρα, παρόλο που η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης εμφανίζει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 7 ώρες. Αυτό υποστηρίζεται επιπλέον με δεδομένα από μια μελέτη με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η οποία προσδιόρισε ότι για την κουετιαπίνη, η σύνδεση με τους υποδοχείς της 5HT<sub>2</sub> και τους D<sub>2</sub> υποδοχείς διατηρείται μέχρι 12 ώρες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 800 mg /ημέρα δεν έχουν αξιολογηθεί.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης στην πρόληψη των σχιζοφρενικών υποτροπών δεν έχει επιβεβαιωθεί σε τυφλές κλινικές μελέτες. Σε ανοικτές μελέτες, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, η κουετιαπίνη ήταν αποτελεσματική στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά τη συνέχιση της θεραπείας, σε ασθενείς που εμφάνισαν αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία, γεγονός που υποστηρίζει την ύπαρξη σε κάποιο βαθμό μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με αρχικό επίπεδο ουδετερόφιλων  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , η επίπτωση τουλάχιστον ενός περιστατικού με επίπεδο ουδετερόφιλων  $< 1,5 \times 10^9/L$ , ήταν 1,72% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη σε σύγκριση με 0,73% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Σε όλες τις κλινικές μελέτες (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοικτού σχεδιασμού, ενεργού θεραπείας αναφοράς, σε ασθενείς με αρχικό επίπεδο ουδετερόφιλων  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ), η επίπτωση ενός τουλάχιστον περιστατικού με επίπεδο ουδετερόφιλων  $< 0,5 \times 10^9/L$  ήταν 0,21% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την κουετιαπίνη και 0% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο και η επίπτωση στο εύρος  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$  ήταν 0,75% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την κουετιαπίνη και 0,11% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο.

#### Παιδιά και έφηβοι (10 έως 17 ετών)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κουετιαπίνης μελετήθηκε στα πλαίσια μίας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης διάρκειας 3 εβδομάδων για τη θεραπεία της μανίας (n = 284 ασθενείς από τις ΗΠΑ, ηλικίας 10-17). Ποσοστό περίπου 45% του πληθυσμού των ασθενών είχε επιπρόσθετη διάγνωση ADHD. Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας (n = 222 ασθενείς, ηλικίας 13-17 ετών). Και στις δύο μελέτες, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με διαγνωσμένη έλλειψη ανταπόκρισης στην κουετιαπίνη. Η θεραπεία με την κουετιαπίνη ξεκίνησε στη δόση των 50 mg/ημέρα και την ημέρα 2 αυξήθηκε σε 100 mg/ημέρα. Στη συνέχεια, η δόση τιτλοποιήθηκε έως τη στοχευόμενη δόση (400-600 mg/ημέρα για τη μανία, 400-800 mg/ημέρα για τη σχιζοφρένεια) με δοσολογικές αυξήσεις των 100 mg/ημέρα, δύο ή τρεις φορές την ημέρα.

Στη μελέτη για τη μανία, η διαφορά στη μέση μεταβολή LS από την αρχή της μελέτης ως προς τη συνολική βαθμολογία YMRS (ενεργός θεραπεία μείον εικονικό φάρμακο) ήταν -5,21 για κουετιαπίνη

σε δόση 400 mg/ημέρα και -6,56 για κουετιαπίνη σε δόση 600 mg/ημέρα. Η συχνότητα ανταπόκρισης (βελτίωση στη YMRS  $\geq 50\%$ ) ήταν 64% για δόση κουετιαπίνης 400 mg/ημέρα, 58% για δόση 600 mg/ημέρα και 37% στο σκέλος που έλαβε το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη της σχιζοφρένειας, η διαφορά στη μέση μεταβολή LS από την αρχή της μελέτης ως προς τη συνολική βαθμολογία PANSS (ενεργός θεραπεία μείον εικονικό φάρμακο) ήταν -8,16 για κουετιαπίνη σε δόση 400 mg/ημέρα και -9,29 για κουετιαπίνη σε δόση 800 mg/ημέρα. Ούτε σε χαμηλή δόση (400 mg/ημέρα) ούτε σε υψηλή δόση (800 mg/ημέρα) το σχήμα της κουετιαπίνης δεν υπερείχε του εικονικού φαρμάκου ως προς το ποσοστό των ασθενών που σημείωσαν ανταπόκριση, η οποία ορίζεται ως μία  $\geq 30\%$  μείωση στη βαθμολογία PANSS σε σχέση με τα επίπεδα προ της θεραπείας. Στην περίπτωση της μανίας όπως και της σχιζοφρένειας, η χορήγηση υψηλότερων δόσεων είχε ως αποτέλεσμα αριθμητικά χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αναστρεψιμότητα των ενεργειών ή για την πρόληψη της υποτροπής σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Μία ανοικτής φάσης επέκταση χρονικής διάρκειας 26 εβδομάδων κλινικών μελετών (n= 380 ασθενείς), με ευέλικτο σχήμα κουετιαπίνης 400-800 mg/ημέρα, κατέδειξε επιπρόσθετα δεδομένα ασφαλείας. Αναφέρθηκαν αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους καθώς και αυξημένη όρεξη, εξωπυραμιδικά συμπτώματα και αύξηση στα επίπεδα της προλακτίνης στον ορό με υψηλότερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Σε μία βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας που διεξάχθηκε σε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 13-17 ετών) με σχιζοφρένεια, η συνολική επίπτωση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 12,9% για την κουετιαπίνη και 5,3% για το εικονικό φάρμακο, παρόλο που η επίπτωση των μεμονωμένων ανεπιθύμητων συμβάντων (π.χ. ακαθισία, τρόμος, εξωπυραμιδική διαταραχή, υποκινησία, ανησυχία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, μυϊκή δυσκαμψία, δυσκινησία) δεν ξεπέρασε το 4,1% σε κάθε ομάδα θεραπείας. Κατά τη διάρκεια μίας βραχυχρόνιας, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης μονοθεραπείας που διεξάχθηκε σε παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) με διπολική μανία, η συνολική επίπτωση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 3,6% για την κουετιαπίνη και 1,1% για το εικονικό φάρμακο. Σε μία μακροχρόνια ανοικτή μελέτη για τη σχιζοφρένεια και τη διπολική μανία, η συνολική επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων λόγω της θεραπείας ήταν 10%.

#### Αύξηση σωματικού βάρους

Κατά τις βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες που διεξάχθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών), ποσοστό 17% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με κουετιαπίνη και 2,5% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με το εικονικό φάρμακο, αύξησαν το σωματικό τους βάρος κατά  $\geq 7\%$ . Μετά από διόρθωση για τη μακροχρόνια φυσιολογική ανάπτυξη, η αύξηση κατά τουλάχιστον 0,5 μονάδες τυπικής απόκλισης από τον προ της θεραπείας δείκτη μάζας σώματος (BMI) χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο της κλινικά σημαντικής μεταβολής. Ποσοστό 18,3% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με κουετιαπίνη επί τουλάχιστον 26 εβδομάδες πληρούσαν το παραπάνω κριτήριο.

#### Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Σε βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με σχιζοφρένεια, η επίπτωση των περιστατικών που σχετίζονται με αυτοκτονία ήταν 1,4% (2/147) για την κουετιαπίνη και 1,3% (1/75) για το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας <18 ετών. Σε βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με διπολική μανία, η επίπτωση των περιστατικών που σχετίζονται με αυτοκτονία ήταν 1,0% (2/193) για την κουετιαπίνη και 0% (0/90) για το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας <18 ετών.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η κουετιαπίνη απορροφάται καλά και μεταβολίζεται εκτενώς μετά από χορήγηση από το στόμα. Η



βιοδιαθεσιμότητα της κουετιαπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή.. Η κουετιαπίνη συνδέεται σε ποσοστό περίπου 83% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη N-αφάλκυλο κουετιαπίνη στη σταθεροποιημένη κατάσταση αντιστοιχούν σε 35% εκείνων που παρατηρήθηκαν για την κουετιαπίνη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της κουετιαπίνης και της N-αφάλκυλο κουετιαπίνης είναι περίπου 7 και 12 ώρες, αντίστοιχα.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης και της N-αφάλκυλο κουετιαπίνης είναι γραμμική εντός του εύρους των εγκεκριμένων δόσεων. Η κινητική της κουετιαπίνης δε διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Η μέση τιμή κάθαρσης της κουετιαπίνης στους ηλικιωμένους είναι περίπου κατά 30% έως 50% χαμηλότερη από αυτήν που εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας από 18 έως 65 ετών.

Η μέση τιμή κάθαρσης της κουετιαπίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά περίπου 25% σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), αλλά οι κατά άτομο τιμές κάθαρσης βρίσκονται μέσα στο εύρος τιμών των φυσιολογικών. Το μέσο μοριακό δοσολογικό κλάσμα της ελεύθερης κουετιαπίνης και του δραστικού της μεταβολίτη, N-αφάλκυλο κουετιαπίνης, στο ανθρώπινο πλάσμα που εκκρίνεται στα ούρα είναι <5%.

Η κουετιαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, με τη μητρική ένωση να αντιστοιχεί σε ποσοστό μικρότερο από το 5% των αναλλοίωτων συστατικών που σχετίζονται με το φαρμακευτικό προϊόν, που ανευρίσκονται στα ούρα ή στα κόπρανα, μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένης κουετιαπίνης. Περίπου το 73% της ραδιενέργειας εκκρίνεται στα ούρα και το 21% στα κόπρανα. Η μέση κάθαρση της κουετιαπίνης στο πλάσμα μειώνεται κατά περίπου 25% σε άτομα με διαγνωσμένη ηπατική ανεπάρκεια (σταθεροποιημένη αλκοολική κίρρωση). Εφόσον η κουετιαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια αναμένονται αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Έρευνες *in vitro* απέδειξαν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της κουετιαπίνης που λαμβάνει χώρα μέσω του κυτοχρώματος P450. Η N-αφάλκυλο κουετιαπίνη ως επί το πλείστον σχηματίζεται και αποβάλλεται μέσω του CYP3A4.

Έχει βρεθεί ότι η κουετιαπίνη και αρκετοί από τους μεταβολίτες της (συμπεριλαμβανομένης της N-αφάλκυλο κουετιαπίνης), είναι ασθενείς αναστολείς της δράσης του κυτοχρώματος P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4 *in vitro*. Η *in vitro* αναστολή του CYP παρατηρήθηκε μόνο σε συγκεντρώσεις περίπου 5 έως 50 φορές υψηλότερες από αυτές που σημειώνονται στο δοσολογικό εύρος των 300 έως 800 mg/ημέρα στον άνθρωπο. Με βάση αυτά τα *in vitro* αποτελέσματα, θεωρείται απίθανο η συγχρόνηση της κουετιαπίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική αναστολή του μεταβολισμού του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος μέσω του κυτοχρώματος P450. Από μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι η κουετιαπίνη μπορεί να προκαλέσει ενζυμική επαγωγή στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ωστόσο, σε μία ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχωσικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση κουετιαπίνης.

#### Παιδιά και έφηβοι (10 έως 17 ετών)

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα προέκυψαν από μελέτες σε 9 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών και 12 εφήβους, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, με δόση 400 mg κουετιαπίνης δύο φορές την ημέρα. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, τα διορθωμένα ως προς τη δόση, επίπεδα της μητρικής ουσίας κουετιαπίνης, στο πλάσμα σε παιδιά και εφήβους (10-17 ετών) ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια με αυτά που σημειώθηκαν στους ενήλικες, αν και η C<sub>max</sub> που παρατηρήθηκε στα παιδιά αντιστοιχούσε στο υψηλότερο επίπεδο που σημειώθηκε στους ενήλικες. Η AUC και η C<sub>max</sub> του δραστικού μεταβολίτη, νορ-κουετιαπίνης, ήταν μεγαλύτερες κατά περίπου 62% και 49% στα παιδιά (10-12 ετών), αντίστοιχα και 28% και 14% στους εφήβους (13-17 ετών), αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ενήλικες.

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

Δεν υπήρξαν στοιχεία γονοτοξικότητας σε μία σειρά μελετών γονοτοξικότητας in vitro και in vivo.

Σε πειραματόζωα, μετά από κλινικά σχετιζόμενη έκθεση στο φάρμακο παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες παρεκκλίσεις, οι οποίες δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμη μέσα από μακροχρόνια κλινική έρευνα: στους αρουραίους, παρατηρήθηκε εναπόθεση χρωστικής στο θυρεοειδή αδέν. Σε κυνοπιθήκους παρατηρήθηκε υπερτροφία των θυλακιδωδών κυττάρων του θυρεοειδούς, πτώση των επιπέδων της  $T_3$  στο πλάσμα, μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων στο αίμα, και σε σκύλους θόλωση του φακού του οφθαλμού και καταρράκτης.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ευρήματα, τα πλεονεκτήματα από την θεραπεία με κουετιαπίνη θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι των κινδύνων για την ασφάλεια του ασθενή.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Ποβιδόνη 30

Μαγνήσιο στεατικό

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (Τύπος Α)

Ασβέστιο φωσφορικό όξινο διϋδρικό

#### Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Επιπρόσθετα, τα δισκία των 25 mg περιέχουν:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Επιπρόσθετα, τα δισκία των 100 mg περιέχουν:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Τάλκη

Επιπρόσθετα, τα δισκία των 150 mg περιέχουν:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Πολυσορβικό 80

Επιπρόσθετα, τα δισκία των 200 mg περιέχουν:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Πολυσορβικό 80

Επιπρόσθετα, τα δισκία των 300 mg περιέχουν:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Πολυσορβικό 80

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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

Κυψέλες (blisters) από PVC/ PVdC/ αλουμίνιο.

1, 3, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 δισκία σε κάθε συσκευασία

Φιάλες από Υψηλής Πυκνότητας Πολυαιθυλένιο (HDPE) οι οποίες φέρουν πώμα από πολυπροπυλένιο (PP).

60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 δισκία σε κάθε φιάλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

**Δικαιούχος προϊόντος:**

**Generics [UK] Ltd.** Trading as **Mylan**, Station Close, Potters Bar, Hertfordshire EN6 1TL, United Kingdom

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:**

**Generics Pharma Hellas Ltd.**, Λ. Βουλιαγμένης 577<sup>Α</sup>, 164 51 Αργυρούπολη, τηλ: 210-9936410

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

QUETIAPINE/GENERICS 25 mg: 20365/3-4-2008

QUETIAPINE/GENERICS 100 mg: 20366/3-4-2008

QUETIAPINE/GENERICS 200 mg: 21492/3-4-2008

QUETIAPINE/GENERICS 150 mg: 20367/3-4-2008

QUETIAPINE/GENERICS 300 mg: 21494/3-4-2008

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

**03-04-2008**

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**Σεπτέμβριος 2011**