

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Queripin 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Queripin 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Queripin 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Queripin 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τα δισκία Queripin 25 mg περιέχουν 25 mg κουετιαπίνη (ως κουετιαπίνη φουμαρική).
Τα δισκία Queripin 100 mg περιέχουν 100 mg κουετιαπίνη (ως κουετιαπίνη φουμαρική).
Τα δισκία Queripin 200 mg περιέχουν 200 mg κουετιαπίνη (ως κουετιαπίνη φουμαρική).
Τα δισκία Queripin 300 mg περιέχουν 300 mg κουετιαπίνη (ως κουετιαπίνη φουμαρική).
Για τα έκδοχα βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα δισκία Queripin 25 mg είναι χρώματος ροδακινί, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Τα δισκία Queripin 100 mg χρώματος κίτρινου, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και φέρουν μια χαραγή στη μια πλευρά,

Τα δισκία Queripin 200 mg είναι χρώματος λευκού, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Τα δισκία Queripin 300mg είναι χρώματος λευκού, επιμήκη (σχήμα κάψουλας) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και φέρουν μια χαραγή στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της σχιζοφρένειας.

Θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού μανιακού επεισοδίου. Το Queripin δεν έχει αποδειχθεί ότι προφυλάσσει από την επανεμφάνιση μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων (βλ. λήμμα 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Queripin χορηγείται δύο φορές την ημέρα, με ή χωρίς τη λήψη τροφής.

Ενήλικες:

Για την θεραπεία της σχιζοφρένειας η συνολική ημερήσια δόση για τις τέσσερις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι 50mg (την 1^η ημέρα), 100 mg (την 2^η ημέρα), 200 mg (την τρίτη ημέρα) και 300 mg (την 4^η ημέρα).

Από την 4^η 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 κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να προσαρμοστεί εντός εύρους από 150 έως 750 mg/ημέρα.

Για την θεραπεία των μανιακών επεισοδίων που σχετίζονται με διπολική διαταραχή, η συνολική ημερήσια δόση για τις τέσσερις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι 100 mg (την 1^η ημέρα), 200 mg (την 2^η ημέρα), 300 mg (την 3^η ημέρα) και 400 mg (την 4^η ημέρα).

Περαιτέρω προσαρμογή της δοσολογίας μέχρι τα 800 mg/ημέρα την 6^η ημέρα, πρέπει να γίνεται με αύξηση της δόσης κατά 200 mg ημερησίως. Η δόση μπορεί να προσαρμοστεί εντός εύρους από 200 έως 800 mg/ημέρα, ανάλογα με την κλινική απόκριση ή την ανοχή κάθε ασθενούς. Το σύνηθες αποτελεσματικό εύρος δόσεων κυμαίνεται από 400 έως 800 mg/ημέρα.

Ηλικιωμένοι:

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

Παιδιά και έφηβοι:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης δεν έχουν αξιολογηθεί σε παιδιά και εφήβους.

Νεφρική ανεπάρκεια:

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

Ηπατική ανεπάρκεια:

Η κουετιαπίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ. Συνεπώς το Queripin πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ηπατική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της έναρξης της θεραπείας. Οι ασθενείς με γνωστή ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να ξεκινούν με 25 mg την ημέρα. Η δόση πρέπει να αυξάνεται κατά 25 έως 50 mg την ημέρα, μέχρι την επίτευξη αποτελεσματικής δοσολογίας, ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του προϊόντος.

Η σύγχρονη χορήγηση με αναστολείς του ισοενζύμου 3A4 του κυτοχρώματος P450, όπως αναστολείς της HIV-πρωτέασης, αντιμυκητιασικοί παράγοντες της ομάδας των αζολών, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. επίσης 4.5 “Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης”).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακό:

Το Queripin πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αγγειοεγκεφαλική νόσο ή άλλες καταστάσεις με προδιάθεση για υπόταση. Η κουετιαπίνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα κατά την περίοδο έναρξης της θεραπείας και κατά την περίοδο αύξησης της δόσης και επομένως θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης, ή της περισσότερο βαθμιαίας αύξησης, εάν συμβεί κάτι τέτοιο.

Σπασμοί:

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν υπήρξε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σπασμών σε ασθενείς που έλαβαν κουετιαπίνη ή εικονικό φάρμακο. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται προσοχή κατά την θεραπεία ασθενών με ιστορικό σπασμών. (βλ.

λήμμα 4.8)

Εξωπυραμидικά συμπτώματα:

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμидικών συμπτωμάτων δε διέφερε από αυτήν με το εικονικό φάρμακο, σε όλο το εύρος των συνιστώμενων θεραπευτικών δόσεων.

Όψιμη δυσκινησία:

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, θα πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης ή η διακοπή του Querin. (βλ. λήμμα 4.8)

Κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο:

Το κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία συμπεριλαμβανομένης και της κουετιαπίνης (βλ. λήμμα 4.8). Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπερθερμία, μεταβολή της νοητικής κατάστασης , μυϊκή δυσκαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης. Σε μια τέτοια περίπτωση , το Querin πρέπει να διακόπτεται και να παρέχεται κατάλληλη ιατρική φροντίδα.

Σοβαρή ουδετεροπενία:

Σε κλινικές μελέτες με κουετιαπίνη έχει αναφερθεί σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $<0.5 \times 10^9/L$), με συχνότητα εμφάνισης ασυνήθη. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας εμφανίστηκαν μέσα σε λίγους μήνες από την έναρξη της θεραπείας με κουετιαπίνη. Δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση με την δόση . Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, η λευκοπενία και/ή η ουδετεροπενία υποχωρούν μετά τη διακοπή της θεραπείας με κουετιαπίνη. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ουδετεροπενία αποτελούν προϋπάρχων χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων (WBC) και ιστορικό φαρμακοεπαγώμενης ουδετεροπενίας. Η κουετιαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων $<1,0 \times 10^9/L$. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να ελέγχεται ο αριθμός ουδετερόφιλων(μέχρι να υπερβούν τον αριθμό $<1,5 \times 10^9/L$). (βλ. λήμμα 5.1).

Αλληλεπιδράσεις:

Βλέπε επίσης 4.5 “Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης”.

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

Υπεργλυκαιμία

Υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη έχει αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια με κουετιαπίνη. Σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση (βλ. επίσης λήμμα 4.8).

Παράταση του QT διαστήματος

Στις κλινικές δοκιμές και κατά τη χρήση σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του προϊόντος, η κουετιαπίνη δεν συσχετίστηκε με μόνιμη αύξηση στα απόλυτα QT διαστήματα. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QT σε υπερδοσολογία

(βλέπε λήμμα 4.9). Όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, απαιτείται προσοχή όταν η κουετιαπίνη συγχωρηγείται σε ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT διαστήματος. Επίσης, απαιτείται προσοχή όταν κουετιαπίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QTc διάστημα, και νευροληπτικά, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παράτασης QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία (βλέπε λήμμα 4.5).

Διακοπή

Μετά την απότομη διακοπή των αντιψυχωτικών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου της κουετιαπίνης, έχουν αναφερθεί οξεία στερητικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος και αϋπνία. Συνιστάται σταδιακή διακοπή.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια

Το Querin, δεν είναι εγκεκριμένο για την θεραπεία των ασθενών με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια

Παρατηρήθηκε περίπου τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το εγκεφαλικά αγγεία σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με άνοια με ορισμένα άτυπα Αντιψυχωσικά. Ο μηχανισμός αυτής της αύξησης του κινδύνου δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί να αποκλειστεί αύξηση του κινδύνου για άλλα Αντιψυχωσικά ή άλλες ομάδες ασθενών. Το Querin πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς, με παράγοντες υψηλού κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Σε μια μετα-ανάλυση άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων, αναφέρθηκε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 10 εβδομάδων, για τη κουετιαπίνη, στον ίδιο πληθυσμό ασθενών (n=710, μέση ηλικία: 83 έτη εύρος: 56-99 έτη) η θνησιμότητα στους ασθενείς που έλαβαν κουετιαπίνη ήταν 5,5% έναντι 3,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες απεβίωσαν από διάφορες αιτίες οι οποίες θεωρούνται αναμενόμενες σε αυτόν πληθυσμό. Τα στοιχεία αυτά δεν τεκμηριώνουν αιτιολογική σχέση μεταξύ της θεραπείας με κουετιαπίνη και θανάτου σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

Πρόσθετες πληροφορίες

Τα στοιχεία σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση της κουετιαπίνης με divalproex ή λίθιο σε μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η θεραπεία συγχωρήγησης ήταν καλά ανεκτή (βλ. λήμμα 4.8 και 5.1). Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3^η εβδομάδα. Μια δεύτερη μελέτη δεν απέδειξε αθροιστική δράση την 6^η εβδομάδα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία συγχωρήγησης μετά την 6^η εβδομάδα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λαμβάνοντας υπόψη τις κύριες επιδράσεις της κουετιαπίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φάρμακα και με αλκοόλ.

Το ένζυμο (CYP) 3A4 του κυτοχρώματος P450 είναι πρωτίστως υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της κουετιαπίνης του κυτοχρώματος P450. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η σύγχρονη χορήγηση κουετιαπίνης (σε δοσολογία των 25 mg) με κετοконаζόλη, που είναι αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε αύξηση 5 έως 8 φορές του εμβαδού της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) για την κουετιαπίνη. Βάσει αυτών η λήψη κουετιαπίνης μαζί με αναστολείς του ενζύμου (CYP) 3A4 αντενδείκνυται. Επίσης δεν συνιστάται η σύγχρονη λήψη κουετιαπίνης μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς, για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της κουετιαπίνης χορηγούμενης πριν και κατά την διάρκεια θεραπείας με καρβαμαζεπίνη (έναν γνωστό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων), παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της κάθαρσης της κουετιαπίνης κατά την συγχορήγησή της καρβαμαζεπίνη. Συνέπεια της αύξησης αυτής της κάθαρσης αποτέλεσε η μείωση της συστηματικής συγκέντρωσης της κουετιαπίνης κατά μέσο όρο σε ποσοστό 13% [όπως υπολογίζεται από το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC)], σε σχέση με τη συγκέντρωση της κουετιαπίνης όταν χορηγείται μόνη της, ενώ σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης. Λόγω αυτής της αλληλεπίδρασης, μπορεί να υπάρξουν μικρότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και να επηρεαστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Queripin. Η συγχορήγηση Queripin και φαινυτοίνης (άλλος επαγωγέας των μικροσωμιακών ενζύμων), προκάλεσε μεγάλη αύξηση στην κάθαρση της κουετιαπίνης, σε ποσοστό περίπου 450%. Σε ασθενείς, που λαμβάνουν έναν επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων, η έναρξη της θεραπείας με Queripin πρέπει να γίνεται μόνο όταν ο γιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος από τη θεραπεία με Queripin υπερσχύει του κινδύνου από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή της αγωγής με τον επαγωγέα, να γίνεται σταδιακά και αν απαιτείται, να αντικαθίσταται από έναν μη-επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο) (βλ. επίσης λήμμα 4.4)

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

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με τη συγχορήγηση των αντιψυχωσικών ρισπεριδόνη ή αλοπεριδόλη. Ωστόσο, η συγχορήγηση κουετιαπίνης και θειοριδαζίνης προκάλεσε αύξηση στην κάθαρση της κουετιαπίνης περίπου κατά 70%.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε μετά από συγχορήγηση σιμετιδίνης.

Η φαρμακοκινητική του λιθίου δεν μεταβλήθηκε όταν συγχορηγήθηκε με κουετιαπίνη.

Η φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού νατρίου και της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε σε κλινικά σημαντικά βαθμό όταν αυτά συγχορηγήθηκαν.

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

Απαιτείται προσοχή όταν η κουετιαπίνη συγχορηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή ότι αυξάνουν το QTc διάστημα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης κατά τη διάρκεια της κύησης στον άνθρωπο δεν έχουν ακόμη επιβεβαιωθεί. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις βλάβης σε μελέτες σε ζώα, αν και δεν έχουν εξετασθεί οι πιθανές επιδράσεις στους οφθαλμούς των εμβρύων. Συνεπώς, το Queripin θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο εάν τα οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους. Σε κυήσεις όπου χορηγήθηκε κουετιαπίνη παρατηρήθηκαν συμπτώματα στερεοτικού συνδρόμου στα νεογνά.

Ο βαθμός απέκκρισης της κουετιαπίνης στο ανθρώπινο γάλα είναι άγνωστος. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που θηλάζουν να αποφεύγουν το θηλασμό όταν λαμβάνουν Queripin.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με κουετιαπίνη είναι υπνηλία, ζάλη, ξηροστομία, ελαφρά αδυναμία, 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 τη κουετιαπίνη.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών με κουετιαπίνη ταξινομούνται στον ακόλουθο πίνακα σύμφωνα με το υπόδειγμα που συστήνεται από το Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών (CIOMS III Working Group 1995):

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

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Συνήθεις: Λευκοπενία ¹

Ασυνήθεις: Ηωσινοφιλία

Πολύ σπάνιες: Ουδετεροπενία ¹

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Ασυνήθεις: Υπερευαισθησία

Πολύ σπάνιες: Αναφυλακτική αντίδραση⁶

Μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές θρέψης

Πολύ σπάνιες: Σακχαρώδης διαβήτης ^{1,5,6}

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Ζάλη ⁴, υπνηλία ², κεφαλαλγία

Συνήθεις: Συγκοπή ⁴

Ασυνήθεις: Σπασμοί¹

Πολύ σπάνιες: Όψιμη δυσκινησία⁶

Καρδιακές διαταραχές

Συνήθεις: Ταχυκαρδία ⁴

Αγγειακές διαταραχές

Συνήθεις: Ορθοστατική υπόταση ⁴

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του μεσοθωρακίου και της θωρακικής χώρας

Συνήθεις: Ρινίτιδα

Γαστρεντερικές διαταραχές

Συνήθεις: ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία

Διαταραχές ήπατος-χοληφόρων

Σπάνιες: Ήκτερος ⁶

Πολύ σπάνιες: Ηπατίτιδα ⁶

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού

Πολύ σπάνιες: Αγγειοοίδημα ⁶, σύνδρομο Stevens-Johnson ⁶

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστών

Σπάνιες: Πριαπισμός

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης

Συνηθισμένες: Ελαφρά αδυναμία, περιφερικό οίδημα

Σπάνιες: Κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο ¹

Εργαστηριακές

Συνηθισμένες: Αύξηση του βάρους, αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST)³, μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων, αύξηση της γλυκόζης αίματος σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα⁷
Ασυνήθιστες: Αύξηση των επιπέδων της γ-GT ³, αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του ορού σε άτομα στα οποία δεν είχε προηγηθεί νηστεία, αύξηση της ολικής χοληστερόλης (κυρίως της LDL χοληστερόλης).

¹Βλέπε λήμμα 4.4

²Μπορεί να εμφανισθεί υπνηλία, συνήθως κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, που γενικά υποχωρεί με τη συνέχιση της χορήγησης της κουετιαπίνης.

³Ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST) ή των επιπέδων της γ-GT, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κουετιαπίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη συνέχιση της θεραπείας με κουετιαπίνη.

⁴Όπως με άλλα αντιψυχωσικά που αποκλείουν τους α1-αδρενεργικούς υποδοχείς, η κουετιαπίνη μπορεί γενικά να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση σε συνδυασμό με ζάλη, ταχυκαρδία και σε ορισμένους ασθενείς συγκοπή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε 4.4 “Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

⁵Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη.

⁶Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε μόνο στα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

⁷Γλυκόζη αίματος νηστείας $\geq 126\text{mg/dL}$ ή γλυκόζη αίματος άνευ νηστείας $\geq 200\text{mg/dL}$ σε μία τουλάχιστον περίπτωση

Περιστατικά παράτασης του QT_c διαστήματος, κοιλιακής αρρυθμίας, αιφνιδίου μη αναμενόμενου θανάτου, καρδιακής ανακοπής και κοιλιακή ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) έχουν αναφερθεί μετά από χρήση νευροληπτικών και θεωρούνται αποτελέσματα της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class effects).

Η θεραπεία με κουετιαπίνη συσχετίστηκε με μικρές δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, κυρίως της ολικής T₄ και της ελεύθερης T₄. Η μείωση της ολικής και της ελεύθερης T₄ ήταν μέγιστη κατά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες της θεραπείας με κουετιαπίνη χωρίς περαιτέρω μείωση κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, η διακοπή της θεραπείας με κουετιαπίνη συνοδεύεται από αντιστροφή των επιδράσεων στην ολική και την ελεύθερη T₄, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας. Μικρότερες μειώσεις στην ολική T₃ και της αντίστροφης T₃ έχουν παρατηρηθεί μόνο στις υψηλές δόσεις. Τα επίπεδα της TBG δεν μεταβλήθηκαν, και γενικά, δεν παρατηρήθηκε η αντίστοιχη αύξηση στην τιμή της TSH, χωρίς ενδείξεις ότι η κουετιαπίνη μπορεί να προκαλέσει κλινικά αξιολογικό υποθυρεοειδισμό.

4.9 Υπερδοσολογία

Θανατηφόρα έκβαση αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες μετά από οξεία υπερδοσολογία με 13,6 g κουετιαπίνης και μετά την κυκλοφορία σε δόσεις χαμηλές ως 6g της κουετιαπίνης μόνο.

Ωστόσο, αναφέρθηκε επίσης επιβίωση μετά από οξεία υπερδοσολογία μέχρι 30 g κουετιαπίνης. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές υπερδοσολογίας μόνο με κουετιαπίνη που είχαν σαν συνέπεια θάνατο ή κώμα ή παράταση του διαστήματος QT.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο από την επίδραση της υπερδοσολογίας. (Βλ. Λήμμα 4.4 Καρδιαγγειακό).

Γενικά, τα σημεία και συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν αυτά που προκύπτουν από υπερβολική αντίδραση στις γνωστές φαρμακολογικές δράσεις του φαρμάκου, 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 φαρμάκων και συνιστάται η λήψη μέτρων εντατικής παρακολούθησης, περιλαμβανομένης της επίτευξης 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 από την παρεμπόδιση απορρόφησης του φαρμάκου σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο πραγματοποίησης γαστρικής πλύσης (μετά από διασωλήνωση, εάν ο ασθενής είναι αναισθητός) και η χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικό.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψυχωσικά
Κωδικός ATC: N05A H04.

Μηχανισμός δράσης

Η κουετιαπίνη είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας. Η κουετιαπίνη και ο δραστικός της μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο πλάσμα, N-απαλκυλιωμένη κουετιαπίνη, αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστικών υποδοχέων. Η κουετιαπίνη και η N-απαλκυλιωμένη-κουετιαπίνη εμφανίζουν συγγένεια προς τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5HT₂) στον εγκέφαλο, και τους υποδοχείς D₁ και D₂ της ντοπαμίνης. Αυτός ακριβώς ο συνδυασμός ανταγωνισμού των υποδοχέων, με υψηλότερη εκλεκτικότητα προς τους υποδοχείς της 5HT₂ σε σχέση με τους υποδοχείς D₂, πιστεύεται ότι συμβάλλει στις αντιψυχωσικές ιδιότητες της κουετιαπίνης και στην μικρή πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το εξωπυραμιδικό σύστημα. Επίσης, η N-απαλκυλιωμένη-κουετιαπίνη εμφανίζει υψηλή συγγένεια προς τον μεταφορέα της νορεπινεφρίνης (NET). Η κουετιαπίνη και η N-απαλκυλιωμένη-κουετιαπίνη εμφανίζουν επίσης υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους α₁ αδρενεργικούς υποδοχείς και μικρότερη συγγένεια προς τους α₂ αδρενεργικούς υποδοχείς και τους 5HT_{1A} υποδοχείς της σεροτονίνης. Η κουετιαπίνη δεν εμφανίζει αξιοσημείωτη συγγένεια προς τους χολινεργικούς, τους μουςκαρινικούς υποδοχείς ή τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Η κουετιαπίνη είναι δραστική σε δοκιμασίες ελέγχου της αντιψυχωσικής δράσης, όπως στην εξαρτημένη αποφυγή. Επίσης αναστέλλει τη δράση των ανταγωνιστών της ντοπαμίνης, μετρούμενη είτε σε σχέση με τη συμπεριφορά, είτε ηλεκτροφυσιολογικά, και αυξάνει τις

συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της ντοπαμίνης, που αποτελεί νευροχημικό δείκτη αποκλεισμού των D₂ 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 D₂ της ντοπαμίνης μετά από χρόνια χορήγηση. Η κουετιαπίνη προκαλεί μόνο ελαφρά καταληψία σε δόσεις ικανές να αποκλείσουν τους υποδοχείς D₂ της ντοπαμίνης. Η κουετιαπίνη παρουσιάζει εκλεκτικότητα προς το μεταιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των μεσομειχμιακών αλλά όχι των μελανοραβδωτών 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 δυσκινησίας. (βλ. λήμμα 4.8).

Δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό ο μεταβολίτης της N-απαλκυλιωμένη-κουετιαπίνης συμβάλλει στην φαρμακολογική δραστηριότητα της κουετιαπίνης στους ανθρώπους.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σε τρεις κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με σχιζοφρένια, στις οποίες 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 800mg/ημέρα στην θεραπεία μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων, δύο από αυτές σαν μονοθεραπεία και δύο σαν θεραπεία συγχορήγησης με λίθιο ή divalproex, δεν αναφέρθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας της κουετιαπίνης και του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά την 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 σε ηλικιωμένους ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα εγκεφαλικά αγγεία ανά 100 ασθενείς-έτη, δεν ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine σε σχέση με αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε 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 σχιζοφρένια, 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 την

συγχορήγηση της κουετιαπίνης με divalproex ή λίθιο στα μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια, σε 3 και 6 εβδομάδες είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η θεραπεία συγχορήγησης ήταν καλά ανεκτή. Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3η εβδομάδα. Μια δεύτερη μελέτη δεν απέδειξε μία αθροιστική δράση την 6η εβδομάδα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία συγχορήγησης μετά την 6η εβδομάδα.

Η μέση δόση 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 δόσεων από 400 έως 800 mg/ημέρα.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κουετιαπίνη είναι αποτελεσματική όταν χορηγείται δύο φορές την ημέρα, παρόλο που η κουετιαπίνη εμφανίζει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 7 ώρες. Αυτό υποστηρίζεται επιπλέον με δεδομένα από μία μελέτη με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η οποία προσδιόρισε ότι για την κουετιαπίνη, η σύνδεση με τους υποδοχείς της 5HT₂ και τους D₂ 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 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 άποψη της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας.

Σε μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την έναρξη $\geq 1,5 \times 10^9/L$, η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού με αριθμό ουδετερόφιλων $< 1,5 \times 10^9/L$ ήταν 1,72% σε ασθενείς που χορηγήθηκε κουετιαπίνη, σε σύγκριση με 0,73% στους ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Σε όλες τις κλινικές μελέτες (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοικτές, συγκριτικές με δραστική ουσία, ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την έναρξη $\geq 1,5 \times 10^9/L$), η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού με αριθμό ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/L$ ήταν 0,21% σε ασθενείς που χορηγήθηκε κουετιαπίνη και 0% σε ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο και η συχνότητα εμφάνισης αριθμού ουδετερόφιλων $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ ήταν 0.75% σε ασθενείς που χορηγήθηκε κουετιαπίνη και 0.11% σε ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

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. Σε σταθερή κατάσταση οι μέγιστες μοριακές συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη N-απαλκυλιωμένη-κουετιαπίνη είναι περίπου 7 και 12 ώρες αντίστοιχα.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης και της N-απαλκυλιωμένη-κουετιαπίνης είναι γραμμική για όλες τις εγκεκριμένες δόσεις. Η κινητική της κουετιαπίνης δεν διαφέρει μεταξύ αντρών 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 30ml/min/1,73m²), αλλά οι κατ' άτομον τιμές κάθαρσης βρίσκονται μέσα στο εύρος τιμών των φυσιολογικών.

Το μέσο μοριακό κλάσμα δόσης της ελεύθερης κουετιαπίνης και ο δραστικός μεταβολίτης που αναβρίσκεται στο πλάσμα, η N-απαλκυλιωμένη-κουετιαπίνη απεκκρίνονται στα ούρα σε ποσοστό <5%.

Η κουετιαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, με τη μητρική ένωση να αντιστοιχεί σε

ποσοστό μικρότερο από το 5% των αναλλοίωτων συστατικών, που ανευρίσκονται στα ούρα ή στα κόπρανα, μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένης κουετιαπίνης. Περίπου το 73% ραδιοσημασμένων παραγώγων εκκρίνεται στα ούρα και το 21 % στα κόπρανα. Η μέση κάθαρση της κουετιαπίνης στο πλάσμα μειώνεται κατά περίπου 25% σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια (αλκοολική κίρρωση). Εφόσον η κουετιαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια αναμένονται υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα, και μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σ' αυτούς τους ασθενείς (βλέπε 4.2 “Δοσολογία και τρόπος χορήγησης”).

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-απαλκυλιωμένη-κουετιαπίνη κυρίως σχηματίζεται και μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4.

Έχει βρεθεί ότι η κουετιαπίνη και αρκετοί από τους μεταβολίτες της (συμπεριλαμβανόμενης της N-απαλκυλιωμένης κουετιαπίνης), είναι ασθενείς αναστολείς της δράσης του κυτοχρώματος P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4 στον άνθρωπο, *in vitro*. *In vitro* παρατηρείται αναστολή του CYP μόνο σε συγκεντρώσεις περίπου 5 έως 50 φορές μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με δόσεις που κυμαίνονται από 300 έως 800 mg/ημέρα στον άνθρωπο. Με βάση αυτά τα *in vitro* αποτελέσματα, θεωρείται απίθανο η συγχορήγηση της κουετιαπίνης με άλλα φάρμακα, να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική αναστολή του μεταβολισμού του άλλου φαρμάκου μέσω του κυτοχρώματος P450. Από μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι η κουετιαπίνη μπορεί να προκαλέσει ενζυμική επαγωγή στα ένζυμα 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.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Δεν υπήρξαν στοιχεία γενετοξικότητας σε μία σειρά γενετοξικών μελετών *in vitro* και *in vivo*. Σε πειραματόζωα, μετά από κλινικά σημαντική έκθεση στο φάρμακο παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες παρεκκλίσεις, οι οποίες δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμη σε μακροχρόνια κλινική έρευνα.

Σε αρουραίους παρατηρήθηκε εναπόθεση χρωστικής στο θυρεοειδή αδένα, σε κυνοπιθήκους παρατηρήθηκε υπερτροφία των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς, πτώση των επιπέδων της T₃ στο πλάσμα, μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων στο αίμα, και σε σκύλους θόλωση του φαρμάκου 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Calcium Hydrogen Phosphate Anhydrous, Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Sodium Starch Glycollate Type A, Povidone, Magnesium Stearate.

Επικάλυψη

Hypromellose, Titanium Dioxide (E171), Macrogol 400
Iron Oxide Yellow (E172) (δισκία 25 mg, 100 mg)
Iron Oxide Red (E 172) (δισκία 25 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

25mg/tab, 100mg/tab και 200mg/tab:

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε θερμοδιαμορφωμένο PVC/PE/PVDC/ αλουμινόχαρτο σε συσκευασία των 60 δισκίων.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε θερμοδιαμορφωμένο PVC/PE/PVDC/ αλουμινόχαρτο σε συσκευασία των 60 δισκίων.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε θερμοδιαμορφωμένο PVC/PE/PVDC/ αλουμινόχαρτο σε συσκευασία των 60 δισκίων.

300mg/tab:

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε θερμοδιαμορφωμένο PVC/PE/PVDC/ αλουμινόχαρτο σε συσκευασία των 30 ή 60 δισκίων.

6.6 Οδηγίες Χρήσης και χειρισμού

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες οδηγίες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SPECIFAR ABEE

28^{ης} Οκτωβρίου 1

Αγία Βαρβάρα

12351, Αθήνα

Τηλ: 210 5401500

E-mail: info@specifar.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

25mg/tab: 47520/9-12-2010

100mg/tab: 80883/9-12-2010

200mg/tab 80884/9-12-2010

300mg/tab: 80886/9-12-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

18-2-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ -

Δεκέμβριος 2010