

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SEROPIN 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
SEROPIN 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
SEROPIN 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
SEROPIN 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
SEROPIN 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τα δισκία SEROPIN 25 mg περιέχουν 25 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).
Τα δισκία SEROPIN 100 mg περιέχουν 100 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).
Τα δισκία SEROPIN 150 mg περιέχουν 150 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).
Τα δισκία SEROPIN 200 mg περιέχουν 200 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).
Τα δισκία SEROPIN 300 mg περιέχουν 300 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Το SEROPIN 25 mg περιέχει 7 mg λακτόζης (μονοϋδρικής), 0,147 mg νατρίου ανά δισκίο και κίτρινο (Sunset Yellow).

Το SEROPIN 100 mg περιέχει 28 mg λακτόζης (μονοϋδρικής) και 0,588 mg νατρίου ανά δισκίο.

Το SEROPIN 150 mg περιέχει 42 mg λακτόζης (μονοϋδρικής) και 0,882 mg νατρίου ανά δισκίο.

Το SEROPIN 200 mg περιέχει 56 mg λακτόζης (μονοϋδρικής) και 1,176 mg νατρίου ανά δισκίο.

Το SEROPIN 300 mg περιέχει 84 mg λακτόζης (μονοϋδρικής) και 1,764 mg νατρίου ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα δισκία SEROPIN 25 mg είναι αμφίκυρτα και είναι χρώματος ροδακινί.

Τα δισκία SEROPIN 100 mg είναι αμφίκυρτα και είναι χρώματος κίτρινου.

Τα δισκία SEROPIN 150 mg είναι αμφίκυρτα και είναι χρώματος υποκίτρινου.

Τα δισκία SEROPIN 200 mg είναι αμφίκυρτα και είναι χρώματος λευκού.

Τα δισκία SEROPIN 300 mg είναι αμφίκυρτα και είναι χρώματος λευκού.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το SEROPIN ενδείκνυται:

- στη θεραπεία της σχιζοφρένειας
- στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής:

- Για τη θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής
- Για την θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής
- Για την πρόληψη της υποτροπής μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, οι οποίοι προηγουμένως είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με κουετιαπίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Υπάρχουν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα για κάθε ένδειξη. Ως εκ τούτου πρέπει να διασφαλίζεται ότι οι ασθενείς λαμβάνουν ξεκάθαρους πληροφορίες αναφορικά με την κατάλληλη δοσολογία για την κατάστασή τους.

Το SEROPIN μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τη λήψη τροφής.

Ενήλικες

Για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας

Για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, το SEROPIN πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Η συνολική ημερήσια δόση για τις τέσσερις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι 50 mg (την 1η ημέρα), 100 mg (την 2η ημέρα), 200 mg (την 3η ημέρα) και 300 mg (την 4η ημέρα). Από την 4η 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 τη θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή

Για την θεραπεία των μανιακών επεισοδίων που σχετίζονται με διπολική διαταραχή, το SEROPIN πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Η συνολική ημερήσια δόση για τις τέσσερις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι 100 mg (την 1η ημέρα), 200 mg (την 2η ημέρα), 300 mg (την 3η ημέρα) και 400 mg (την 4η ημέρα). Περαιτέρω προσαρμογή της δοσολογίας μέχρι τα 800 mg/ημέρα την 6η ημέρα, πρέπει να γίνεται με αύξηση της δόσης όχι μεγαλύτερη από 200 mg ημερησίως.

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

Για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή

Το SEROPIN πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα πριν την βραδινή κατάκλιση. Η συνολική ημερήσια δόση για τις πρώτες τέσσερις ημέρες της θεραπείας είναι 50 mg (1η ημέρα), 100 mg (2η ημέρα), 200 mg (3η ημέρα) και 300 mg (4η ημέρα). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 300 mg. Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετο όφελος στην ομάδα που λάμβανε 600 mg σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε 300 mg (βλ. παράγραφο 5.1). Μεμονωμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την δόση των 600 mg. Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg πρέπει να αρχίζουν να χορηγούνται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Σε μεμονωμένους ασθενείς, σε σχέση με την ανοχή, οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να εξεταστεί μείωση της δόσης σε ένα ελάχιστο 200 mg.

Για την πρόληψη υποτροπής στη διπολική διαταραχή

Για την πρόληψη υποτροπής μανιακών, μικτών ή καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή, ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στην κουετιαπίνη για οξεία θεραπεία της διπολικής διαταραχής πρέπει

να συνεχίσουν την θεραπεία στην ίδια δόση. Η δόση μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με την κλινική απόκριση και ανοχή του κάθε ασθενούς εντός του εύρους δόσεων, που κυμαίνεται από 300 έως 800 mg/ημέρα χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα. Είναι σημαντικό η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συντήρησης.

Ηλικιωμένοι

Όπως και με άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες, το SEROPIN 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 και την 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.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κουετιαπίνη δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Τα διαθέσιμα στοιχεία από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες παρουσιάζονται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κουετιαπίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ. Συνεπώς το SEROPIN πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ηπατική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της έναρξης της θεραπείας. Οι ασθενείς με γνωστή ηπατική δυσλειτουργία 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

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καθώς το SEROPIN έχει αρκετές ενδείξεις, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το προφίλ ασφαλείας σε σχέση με την εξατομικευμένη διάγνωση του ασθενούς και τη δόση που χορηγείται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κουετιαπίνη δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Κλινικές μελέτες με κουετιαπίνη έχουν δείξει ότι επιπλέον του γνωστού προφίλ ασφαλείας που έχει προσδιοριστεί σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8), συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες (αυξημένη όρεξη, αυξήσεις στην προλακτίνη του ορού, έμετος, ρινίτιδα και συγκοπή) ή μπορεί να έχουν διαφορετικές επιπτώσεις για παιδιά και εφήβους (εξωπυραμιδικά συμπτώματα και ευερεθιστότητα) και μία ανεπιθύμητη ενέργεια διαπιστώθηκε ότι δεν έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ενηλίκων (αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στις εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε παιδιά και εφήβους.

Επιπλέον, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην ασφάλεια της θεραπείας με κουετιαπίνη στην ανάπτυξη και ωρίμανση δεν έχουν μελετηθεί πέραν των 26 εβδομάδων. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις στη γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη δεν είναι γνωστές.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους ασθενείς, η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με μία αυξημένη εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (EPS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς υπό θεραπεία για σχιζοφρένεια, διπολική μανία και διπολική κατάθλιψη (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυτοκτονία/αυτοκτονικός ιδεασμός ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη στη διπολική διαταραχή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονικό ιδεασμό, αυτοτραυματισμό και αυτοκτονία (περιστατικά που σχετίζονται με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός εμμένει μέχρι να υπάρξει σημαντική βελτίωση. Καθώς η βελτίωση μπορεί να μην παρουσιαστεί τις πρώτες λίγες ή περισσότερες εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μέχρι να υπάρξει τέτοια βελτίωση. Σύμφωνα με την κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώτα στάδια της βελτίωσης.

Επιπλέον, οι γιατροί πρέπει να εξετάσουν τον πιθανό κίνδυνο επεισοδίων που σχετίζονται με αυτοκτονία μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας με κουετιαπίνη, λόγω των γνωστών παραγόντων κινδύνου της υπό θεραπείας ασθένειας.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες συνταγογραφείται η κουετιαπίνη μπορούν επίσης να συσχετισθούν με αυξημένο κίνδυνο περιστατικών σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια. Για το λόγο αυτό, οι ίδιες προφυλάξεις που παίρνονται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια θα πρέπει να παίρνονται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό περιστατικών σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή απόπειρες αυτοκτονίας και γι' αυτό πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της

θεραπείας. Μια μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με τα αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα αυτά εμφανισθούν.

Σε βραχυχρόνιες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος περιστατικών σχετιζόμενων με αυτοκτονία σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς (ηλικίας κάτω των 25 ετών) στους οποίους χορηγήθηκε κουετιαπίνη σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (3,0% έναντι 0% αντίστοιχα). Μία βασισμένη στον πληθυσμό αναδρομική μελέτη της κουετιαπίνης για τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας σε ασθενείς ηλικίας 25 έως 64 ετών χωρίς ιστορικό αυτοτραυματισμού κατά τη διάρκεια της χρήσης της κουετιαπίνης με άλλα αντικαταθλιπτικά.

Μεταβολικός κίνδυνος

Με δεδομένο τον κίνδυνο επιδείνωσης του μεταβολικού τους προφίλ, περιλαμβανομένων μεταβολών του βάρους, της γλυκόζης αίματος (βλ. υπεργλυκαιμία) και των λιπιδίων, που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες, οι μεταβολικές παράμετροι των ασθενών πρέπει να προσδιορίζονται κατά τον χρόνο της έναρξης της θεραπείας και οι μεταβολές των παραμέτρων αυτών πρέπει να ελέγχονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η επιδείνωση αυτών των παραμέτρων πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1).

Η χρήση της κουετιαπίνης έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, που χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενικά δυσάρεστη ή βασανιστική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση που συχνά συνοδεύεται από μία αδυναμία να καθίσει ή να παραμείνει σε ακινησία. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί εντός των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Σε ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Όψιμη δυσκινησία

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, θα πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης ή η διακοπή της κουετιαπίνης. Τα συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας μπορεί να επιδεινωθούν ή ακόμη να εμφανισθούν μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπνηλία και ζάλη

Η θεραπεία με κουετιαπίνη συσχετίστηκε με υπνηλία και σχετικά συμπτώματα, όπως καταστολή (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία των ασθενών με διπολική κατάθλιψη, η έναρξη ήταν συνήθως μέσα στις 3 πρώτες ημέρες θεραπείας και ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας έντασης. Ασθενείς που βιώνουν έντονη υπνηλία μπορεί να χρειάζονται πιο συχνή επικοινωνία για τουλάχιστον 2 εβδομάδες από την έναρξη της υπνηλίας ή μέχρι να βελτιωθούν τα συμπτώματα και μπορεί να εξεταστεί διακοπή της θεραπείας.

Ορθοστατική υπόταση

Η θεραπεία με κουετιαπίνη έχει συσχετισθεί με ορθοστατική υπόταση και σχετική ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8) τα οποία, όπως η υπνηλία εκδηλώνονται συνήθως κατά την αρχική περίοδο της τιτλοποίησης της δόσης. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα τραυματισμού από ατύχημα (πτώση), ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν να είναι προσεκτικοί μέχρι να εξοικειωθούν με τις πιθανές παρενέργειες του φαρμάκου.

Η κουετιαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αγγειοεγκεφαλική νόσο ή άλλες καταστάσεις με προδιάθεση για υπόταση. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης, ή της περισσότερο βαθμιαίας αύξησης, εάν συμβεί ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο.

Σύνδρομο υπνικής άπνοιας

Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κουετιαπίνη έχει αναφερθεί σύνδρομο υπνικής άπνοιας. Η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος και οι οποίοι έχουν ιστορικό ή βρίσκονται σε κίνδυνο για υπνική άπνοια, όπως εκείνοι που είναι υπέρβαροι/παχύσαρκοι ή είναι άρρενες.

Σπασμοί

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν υπήρξε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σπασμών σε ασθενείς που έλαβαν κουετιαπίνη ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίπτωση των σπασμών σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχής σπασμών. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με ιστορικό σπασμών (βλ. παράγραφο 4.8).

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία συμπεριλαμβανόμενης της κουετιαπίνης (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, η κουετιαπίνη πρέπει να διακόπτεται και να παρέχεται κατάλληλη ιατρική περίθαλψη.

Σοβαρή ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία

Σε κλινικές μελέτες με κουετιαπίνη έχει αναφερθεί σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $<0,5 \times 10^9/L$). Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας

εμφανίστηκαν μέσα σε λίγους μήνες από την έναρξη της θεραπείας με κουετιαπίνη. Δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση με τη δόση. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ουδετεροπενία περιλαμβάνουν προϋπάρχοντα χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων (WBC) και ιστορικό φαρμακοεπαγόμενης ουδετεροπενίας. Ωστόσο, ορισμένες περιπτώσεις εμφανίστηκαν σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Η κουετιαπίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων $<1,0 \times 10^9/L$. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να ελέγχεται ο αριθμός ουδετερόφιλων (μέχρι να υπερβούν τον αριθμό $<1,5 \times 10^9/L$). (βλ. παράγραφο 5.1).

Η περίπτωση της ουδετεροπενίας πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν λοίμωξη ή πυρετό, ιδιαίτερα επί απουσίας εμφανών προδιαθεσικών παραγόντων και πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως είναι κλινικά απαραίτητο.

Πρέπει να δίνονται στους ασθενείς οδηγίες για άμεση αναφορά της εμφάνισης σημείων/συμπτωμάτων ενδεικτικών ακοκκιοκυτταραιμίας ή λοίμωξης (π.χ. πυρετός, αδυναμία, λήθαργος ή πονόλαιμος) σε οποιοδήποτε χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SEROPIN. Στους ασθενείς αυτής της κατηγορίας πρέπει να διενεργείται άμεση μέτρηση των λευκοκυττάρων (WBC) και του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC), ιδιαίτερα όταν απουσιάζουν προδιαθεσικοί παράγοντες.

Αντιχολινεργικές (μουσκαρινικές) δράσεις

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

Αλληλεπιδράσεις

Βλ. παράγραφο 4.5.

Η συγχορήγηση κουετιαπίνης με έναν ισχυρό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων όπως η καρβαμαζεπίνη ή η φαινυτοΐνη, μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα και μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κουετιαπίνη. Σε ασθενείς, που λαμβάνουν έναν επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων, η έναρξη της θεραπείας με κουετιαπίνη πρέπει να γίνεται μόνο όταν ο γιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος της θεραπείας με κουετιαπίνη υπερಿಸχύει 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, να αντικαθίσταται από έναν μη-επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο).

Σωματικό βάρος

Πρόσληψη σωματικού βάρους έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με κουετιαπίνη και πρέπει να παρακολουθούνται και να ελέγχονται όπως ενδείκνυται κλινικά

σύμφωνα με τις αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούνται (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Υπεργλυκαιμία

Έχει σπάνια αναφερθεί υπεργλυκαιμία και/ή ανάπτυξη ή επιδείνωση του διαβήτη που περιστασιακά συνδέεται με κετοξέωση ή κώμα, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προηγούμενη αύξηση του σωματικού βάρους που μπορεί να είναι προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούνται. Ασθενείς υπό θεραπεία με οποιοδήποτε αντιψυχωσικό παράγοντα συμπεριλαμβανομένης της κουετιαπίνης, πρέπει να παρατηρούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης. Το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Λιπίδια

Σε κλινικές μελέτες με κουετιαπίνη παρατηρήθηκε αύξηση των τριγλυκεριδίων, της LDL και της ολικής χοληστερόλης και μείωση της HDL χοληστερόλης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι μεταβολές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

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. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχει αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT με την κουετιαπίνη σε θεραπευτικές δόσεις (βλ. παράγραφο 4.8) και σε υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.9). Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, απαιτείται προσοχή όταν η κουετιαπίνη συγχωρηγείται σε ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT διαστήματος. Επίσης, απαιτείται προσοχή όταν η κουετιαπίνη συγχωρηγείται είτε με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QT διάστημα ή με νευροληπτικά, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παράτασης QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαίμια. (βλ. παράγραφο 4.5).

Καρδιομυοπάθεια και Μυοκαρδίτιδα

Καρδιομυοπάθεια και μυοκαρδίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία, ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση με την κουετιαπίνη. Η θεραπεία με κουετιαπίνη πρέπει να επανεξετάζεται σε ασθενείς με υποψία καρδιομυοπάθειας ή μυοκαρδίτιδας.

Διακοπή

Μετά την απότομη διακοπή της κουετιαπίνης, έχουν αναφερθεί οξεία στερητικά συμπτώματα όπως αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Συνιστάται σταδιακή διακοπή για περίοδο τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια

Η κουετιαπίνη δεν είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία των ασθενών με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια.

Παρατηρήθηκε περίπου τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τα 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. Η κουετιαπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς, με παράγοντες υψηλού κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Σε μια μετα-ανάλυση άτυπων αντιψυχωσικών, αναφέρθηκε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 10 εβδομάδων, για την κουετιαπίνη, στον ίδιο πληθυσμό ασθενών (n=710, μέση ηλικία: 83 έτη εύρος: 56-99 έτη) η 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 τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με νόσο του Parkinson (PD)/παρκινσονισμό

Μία βασισμένη στον πληθυσμό αναδρομική μελέτη της κουετιαπίνης για τη θεραπεία των ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έδειξε αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά τη χρήση της κουετιαπίνης σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών. Αυτή η συσχέτιση δεν υπήρχε όταν οι ασθενείς με νόσο του Parkinson εξαιρέθηκαν από την ανάλυση. Απαιτείται προσοχή σε περίπτωση που η κουετιαπίνη συνταγογραφείται σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Δυσφαγία

Με την κουετιαπίνη έχει αναφερθεί δυσφαγία (βλ. παράγραφο 4.8). Η κουετιαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο για πνευμονία από εισρόφηση.

Δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εντερική απόφραξη. Με την κουετιαπίνη έχουν αναφερθεί δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.8). Περιλαμβάνονται αναφορές θανάτων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εντερικής απόφραξης, περιλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα ταυτόχρονα τα οποία μειώνουν την εντερική κινητικότητα και/ή μπορεί να μην αναφέρουν συμπτώματα δυσκοιλιότητας. Ασθενείς με εντερική απόφραξη/ειλεό πρέπει να αντιμετωπίζονται με στενή παρακολούθηση και επείγουσα φροντίδα.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα. Καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά, συχνά εμφανίζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής θα πρέπει να αναγνωρίζονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κουετιαπίνη και να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα.

Παγκρεατίτιδα

Έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα σε κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Στις μετεγκριτικές αναφορές, ενώ δεν είχαν όλα τα περιστατικά παράγοντες κινδύνου, πολλοί ασθενείς είχαν παράγοντες, των οποίων είναι

διαπιστωμένος ο συσχετισμός με την παγκρεατίτιδα, όπως αυξημένα τριγλυκερίδια (βλ. παράγραφο 4.4), χολολιθίαση και κατανάλωση αλκοόλ.

Πρόσθετες πληροφορίες

Τα στοιχεία σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση της κουετιαπίνης με divalproex ή λίθιο σε οξέα μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η θεραπεία συγχωρήγησης ήταν καλά ανεκτή (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3η εβδομάδα.

Λακτόζη

Τα δισκία του SEROPIN περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

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

Κίτρινο (Sunset Yellow)

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο SEROPIN 25 mg περιέχει κίτρινο (Sunset Yellow). Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Λανθασμένη χρήση και κατάχρηση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λανθασμένης χρήσης και κατάχρησης. Μπορεί να χρειάζεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της κουετιαπίνης σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή φαρμάκων.

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 φαρμακευτικά προϊόντα και με αλκοόλ.

Απαιτείται προσοχή στη θεραπεία ασθενών που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που έχουν αντιχολινεργικές (μουσκαρινικές) δράσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ένζυμο (CYP) 3A4 του κυτοχρώματος P450 είναι πρωτίστως υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της κουετιαπίνης μέσω του κυτοχρώματος P450. Σε μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η συγχωρήγηση 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 κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κουετιαπίνη.

Σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς, για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της κουετιαπίνης χορηγούμενης πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με καρβαμαζεπίνη (έναν γνωστό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων), παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της

κάθαρσης της κουετιαπίνης κατά τη συγχορήγησή της με 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 κουετιαπίνη. Η συγχορήγηση κουετιαπίνης και φαινοτοΐνης (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 κουετιαπίνη πρέπει να γίνεται μόνο όταν ο γιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος από τη θεραπεία με κουετιαπίνη 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 4.4).

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

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και κουετιαπίνης XR έναντι εικονικού φαρμάκου και κουετιαπίνης XR σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, παρατηρήθηκαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σχετικών με το εξωπυραμιδικό σύστημα συμβάντων (ιδιαίτερα τρόμου), υπνηλίας και αύξησης του σωματικού βάρους στην ομάδα προσθήκης του λιθίου σε σύγκριση με την ομάδα προσθήκης του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1).

Η φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού νατρίου και της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε σε κλινικά σημαντικό βαθμό όταν αυτά συγχορηγήθηκαν. Μια αναδρομική μελέτη παιδιών και εφήβων που έλαβαν βαλπροϊκό, κουετιαπίνη, ή και τα δύο, διαπίστωσε μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λευκοπενίας και ουδετεροπενίας στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας έναντι των ομάδων μονοθεραπείας.

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

Απαιτείται προσοχή όταν η κουετιαπίνη συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή ότι αυξάνουν το QT διάστημα.

Σε ασθενείς που έχουν λάβει κουετιαπίνη υπήρξαν αναφορές ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε ενζυμικούς ανοσοπροσδιορισμούς για τη μεθαδόνη και τα τρικυκλικά

αντικαταθλιπτικά. Συνιστάται επιβεβαίωση των αμφισβητούμενων αποτελεσμάτων του ανοσολογικού ελέγχου με κατάλληλη τεχνική χρωματογραφίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Πρώτο τρίμηνο

Ο μέτριος όγκος δημοσιευμένων δεδομένων εκτεθειμένων κυήσεων (δηλ. μεταξύ 300-1000 εκβάσεων κυήσεων), περιλαμβανομένων ατομικών αναφορών και ορισμένων μελετών παρατήρησης, δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών λόγω της θεραπείας. Ωστόσο, με βάση το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο εάν τα οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους.

Τρίτο τρίμηνο

Τα νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (περιλαμβανομένης της κουετιαπίνης) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, κινδυνεύουν από ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβανομένων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και/ή στερητικού συνδρόμου, που μπορεί να ποικίλλουν σε βαρύτητα και διάρκεια μετά τη γέννηση. Υπάρχουν αναφορές διέγερσης, υπέρτονιας, υποτονίας, τρόμου, υπνηλίας, αναπνευστικής δυσχέρειας ή διαταραχής πρόσληψης τροφής. Κατά συνέπεια, τα νεογνίδια πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θηλασμός

Με βάση πολύ περιορισμένα δεδομένα από δημοσιευμένες αναφορές για την απέκκριση της κουετιαπίνης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, η απέκκριση της κουετιαπίνης σε θεραπευτικές δόσεις φαίνεται ότι δεν είναι σταθερή. Λόγω της απουσίας επαρκών δεδομένων, πρέπει να αποφασίζεται η διακοπή του θηλασμού ή η διακοπή της θεραπείας με SEROPIN, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της γαλουχίας για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις της κουετιαπίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε αρουραίους παρατηρήθηκαν επιδράσεις σχετιζόμενες με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, μολονότι δεν είναι άμεσα σχετικές με τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεδομένων των κύριων επιδράσεών 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 μη 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 ($\geq 10\%$) είναι υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, ξηροστομία, συμπτώματα από απόσυρση (διακοπή), αυξήσεις των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στον ορό, αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως της LDL

χοληστερόλης), μειώσεις της HDL χοληστερόλης, αύξηση του σωματικού βάρους, μειωμένη αιμοσφαιρίνη και εξωπυραμδικά συμπτώματα.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών με τη θεραπεία με κουετιαπίνη ταξινομείται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 1) σύμφωνα με το υπόδειγμα που συστήνεται από το Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών (CIOMS III Working Group; 1995):

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με κουετιαπίνη

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη ²²	Λευκοπενία ^{1,28} , μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένα ηωσινόφιλα ²⁷	Ουδετεροπενία ¹ , θρομβοπενία, αναιμία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ¹³	Ακοκκιοκυτταραιμία ²⁶		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία (περιλαμβανομένων δερματικών αλλεργικών αντιδράσεων)		Αναφυλακτική αντίδραση ⁵	

<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>		Υπερπρολακτιναιμία ¹⁵ , μειώσεις της ολικής T4 ²⁴ , μειώσεις της ελεύθερης T4 ²⁴ , μειώσεις της ολικής T3 ²⁴ , αυξήσεις της TSH ²⁴	Μειώσεις της ελεύθερης T3 ²⁴ , υποθυρεοειδισμός ²¹		Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης	
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	Αυξήσεις των επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού ^{10, 30} , αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως LDL χοληστερόλης) ^{11, 30} , μειώσεις της HDL χοληστερόλης ^{17, 30} , αύξηση σωματικού βάρους ^{8, 30}	Αυξημένη όρεξη, αυξημένη γλυκόζη αίματος σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα ^{6, 30}	Υπονατριάμια ¹⁹ , σακχαρώδης διαβήτης ^{1, 5} , επιδείνωση προϋπάρχοντες διαβήτη	Μεταβολικό σύνδρομο ²⁹		
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>		Ανώμαλα όνειρα και εφιάλτες, αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά ²⁰		Υπνοβασία και σχετικές αντιδράσεις όπως ομιλία κατά τον ύπνο και σχετιζόμενη με τον ύπνο διατροφική διαταραχή		

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη ^{4, 16} , υπνηλία ^{2, 16} , κεφαλαλγία, εξωπυραμιδικά συμπτώματα ^{1, 21}	Δυσαρθρία	Σπασμοί ¹ , σύνδρομο ανήσυχων ποδών, όψιμη δυσκινησία ^{1, 5} , συγκοπή ^{4, 16}			
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία ⁴ , αίσθημα παλμών ²³	Παράταση του διαστήματος QT ^{1, 12, 18} , βραδυκαρδία ³			
Οφθαλμικές διαταραχές		Θαμπή όραση				
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση ^{4, 16}		Φλεβική θρομβοεμβολή ¹		Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ³³
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια ²³	Ρινίτιδα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ξηροστομία	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος ²⁵	Δυσφαγία ⁷	Παγκρεατίτιδα ¹ , εντερική απόφραξη/ειλεός		
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας

<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>		Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ορού (ALT) ³ , αυξήσεις των επιπέδων της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (gamma-GT) ³	Αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ορού (AST) ³	Ίκτερος ⁵ , ηπατίτιδα		
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>					Αγγειοοίδημα ⁵ , σύνδρομο Stevens-Johnson ⁵	Τοξική επιδερμική ή νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>					Ραβδομύωση	
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>			Κατακράτηση ούρων			
<i>Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου</i>						Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκων των νεογνών ³¹

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Σεξουαλική δυσλειτουργία	Πριαπισμός, γαλακτόρροια, οίδημα μαστών, διαταραχές εμμήνου ρύσης		
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συμπτώματα στέρησης (διακοπής) ^{1,9}	Ήπια εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα, πυρεξία		Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο ¹ , υποθερμία		
Παρακλινικές εξετάσεις				Αυξήσεις της φωσφοκινάσης της κρεατίνης αίματος ¹⁴		

¹ Βλ. παράγραφο 4.4.

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

³ Ασυμπτωματική αύξηση (μεταβολή από το φυσιολογικό έως > 3X ULN σε οποιοδήποτε χρόνο) 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.

⁴ Όπως 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

⁵ Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε μόνο στα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

⁶ Γλυκόζη στο αίμα μετά από νηστεία ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) ή γλυκόζη στο αίμα χωρίς νηστεία ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) σε μία τουλάχιστον περίπτωση.

- ⁷ Αύξηση στην αναλογία της δυσφαγίας με κουετιαπίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες σε διπολική κατάθλιψη.
- ⁸ Βάσει >7% αύξησης του σωματικού βάρους από την έναρξη. Εμφανίζεται στους ενήλικες κυρίως κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.
- ⁹ Σε οξείες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, οι οποίες αξιολόγησαν τα συμπτώματα διακοπής, τα ακόλουθα συμπτώματα στέρησης παρατηρήθηκαν πιο συχνά: αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων μειώθηκε σημαντικά 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή.
- ¹⁰ Τριγλυκερίδια ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (ασθενείς ≥ 18 ετών) ή ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (ασθενείς < 18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση.
- ¹¹ Χοληστερόλη ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (ασθενείς ≥ 18 ετών) ή ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (ασθενείς < 18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση. Έχει πολύ συχνά παρατηρηθεί αύξηση της LDL χοληστερόλης ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). Η μέση μεταβολή ανάμεσα στους ασθενείς που παρουσίασαν αυτή την αύξηση ήταν 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
- ¹² Βλ. κείμενο παρακάτω.
- ¹³ Αιμοπετάλια $\leq 100 \times 10^9/L$ τουλάχιστον σε μία περίπτωση.
- ¹⁴ Βάσει αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές μελέτες όπου η αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης στο αίμα δεν σχετίζεται με κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο.
- ¹⁵ Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς > των 18 ετών): >20μg/L (>869,56 pmol/L) άρρνες: >30 μg/L (>1304,34 pmol/L) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή.
- ¹⁶ Μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις.
- ¹⁷ HDL χοληστερόλη: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) άρρνες: <50 mg/dL (1,282 mmol/L) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή.
- ¹⁸ Συχνότητα εμφάνισης ασθενών που είχαν μεταβολή του QTc από <450 msec σε ≥ 450 msec με αύξηση ≥ 30 msec. Σε μελέτες κουετιαπίνης ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο η μέση μεταβολή και η συχνότητα εμφάνισης των ασθενών που είχαν μεταβολή σε κλινικά σημαντικό επίπεδο είναι παρόμοια ανάμεσα στην κουετιαπίνη και το εικονικό φάρμακο.
- ¹⁹ Μετατροπή από >132 mmol/L σε ≤ 132 mmol/L τουλάχιστον σε μια περίπτωση.
- ²⁰ Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με κουετιαπίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

- ²¹ Βλ. παράγραφο 5.1.
- ²² Μειωμένη αιμοσφαιρίνη στα ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) στους άνδρες, στα ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) στις γυναίκες εμφανίστηκε τουλάχιστον μία φορά στο 11% των ασθενών κουετιαπίνης σε όλες τις μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των παρατάσεων με ανοικτή επισήμανση. Γι' αυτούς τους ασθενείς, η μέση μέγιστη μείωση της αιμοσφαιρίνης ανά πάσα στιγμή, ήταν -1,50 g /dL.
- ²³ Αυτές οι αναφορές συχνά συμβαίνουν στα πλαίσια ταχυκαρδίας, ζάλης, ορθοστατικής υπότασης και/ή υποκείμενης καρδιακής /αναπνευστικής νόσου.
- ²⁴ Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις μελέτες. Οι μεταβολές στην ολική T4, στην ελεύθερη T4, στην ολική T3 και στην ελεύθερη T3 ορίζονται ως $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) και η μεταβολή του TSH είναι > 5 mIU/L, ανά πάσα στιγμή.
- ²⁵ Με βάση την αύξηση του ποσοστού του εμέτου σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).
- ²⁶ Με βάση τη μεταβολή στα ουδετερόφιλα από $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ κατά την έναρξη σε $<0,5 \times 10^9/\text{L}$ σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και με βάση τους ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία ($<0,5 \times 10^9/\text{L}$) και λοίμωξη κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών μελετών της κουετιαπίνης (βλ. παράγραφο 4.4).
- ²⁷ Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις μελέτες. Οι μεταβολές των ηωσινόφιλων ορίζονται ως $>1 \times 10^9$ κύτταρα/L σε οποιοδήποτε χρόνο.
- ²⁸ Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις μελέτες. Οι μεταβολές WBC ορίζονται ως $\leq 3 \times 10^9$ κύτταρα/L σε οποιοδήποτε χρόνο.
- ²⁹ Με βάση αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών μεταβολικού συνδρόμου από όλες τις κλινικές μελέτες με την κουετιαπίνη.
- ³⁰ Σε ορισμένους ασθενείς, παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες επιδείνωση περισσότερων του ενός μεταβολικών παραγόντων βάρους, γλυκόζης αίματος και λιπιδίων (βλ. παράγραφο 4.4).
- ³¹ Βλ. παράγραφο 4.6.
- ³² Μπορεί να εμφανιστεί κατά την έναρξη ή σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και να συσχετισθεί με υπόταση και/ή συγκοπή. Η συχνότητα βασίζεται σε αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων βραδυκαρδίας και σχετιζόμενων συμβάντων σε όλες τις κλινικές μελέτες με την κουετιαπίνη.
- ³³ Βάσει μίας αναδρομικής μη τυχαιοποιημένης επιδημιολογικής μελέτης.

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

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) σε συνδυασμό με τη θεραπεία με κουετιαπίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω για τους ενήλικες πρέπει να ληφθούν υπόψη και για τα παιδιά και τους εφήβους. Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται σε μεγαλύτερη κατηγορία συχνότητας σε παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) από ότι στον ενήλικο πληθυσμό ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν έχουν παρατηρηθεί στον ενήλικο πληθυσμό.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους που έχουν συσχετισθεί με θεραπεία κουετιαπίνης και παρουσιάζονται με υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με τους ενήλικες, ή δεν διαπιστώθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με τα ακόλουθα: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>	Αυξήσεις της προλακτίνης ¹	
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	Αυξημένη όρεξη	
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Εξωπυραμιδικά συμπτώματα ^{3, 4}	Συγκοπή
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης ²	
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>		Ρινίτιδα

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Ευερεθιστότητα ³

¹ Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς <18 ετών): >20 ug/L (>869.56 pmol/L) άντρες, >26 ug/L (>1130.428 pmol/L) γυναίκες οποιαδήποτε στιγμή. Λιγότερο από 1% των ασθενών είχε μία αύξηση των επιπέδων προλακτίνης >100 ug/L.

² Βάσει μεταβολών άνω του κλινικά σημαντικού ορίου (προσαρμοσμένο από τα κριτήρια των Εθνικών Ιδρυμάτων Υγείας) ή αυξήσεων >20 mmHg για συστολική ή >10 mmHg για διαστολική αρτηριακή πίεση οποιαδήποτε στιγμή σε δύο μελέτες οξείας φάσης (3-6 εβδομάδων) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε παιδιά και εφήβους.

³ Σημείωση: Η συχνότητα είναι σε συμφωνία με αυτήν που παρατηρείται σε ενήλικες, αλλά μπορεί να συνδέεται με διαφορετικές κλινικές επιπτώσεις σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

⁴ Βλ. παράγραφο 5.1.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

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

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Γενικά, τα σημεία και τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν αυτά που προκύπτουν από την επίταση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων της δραστικής ουσίας, δηλαδή λήθαργος και καταστολή, ταχυκαρδία, υπόταση και αντιχολινεργικές δράσεις.

Η υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT, σπασμούς, επιληπτική κατάσταση, ραβδομυόλυση, αναπνευστική καταστολή, κατακράτηση ούρων, σύγχυση, παραλήρημα, και/ή διέγερση, κόμα και θάνατο. Ασθενείς με προϋπάρχουσα

σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο από την επίδραση της υπερδοσολογίας. (βλ. παράγραφο 4.4 Ορθοστατική υπόταση).

Έλεγχος της υπερδοσολογίας

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.

Με βάση τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, οι ασθενείς με παραλήρημα και διέγερση και αδιαμφισβήτητο αντιχολινεργικό σύνδρομο μπορούν να αντιμετωπισθούν με 1-2 mg φυσοστιγμίνης (υπό συνεχή παρακολούθηση μέσω ΗΚΓ). Δεν συνιστάται ως πάγια θεραπεία, λόγω πιθανής αρνητικής επίδρασης της φυσοστιγμίνης στην καρδιακή αγωγιμότητα. Η φυσοστιγμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν δεν υπάρχουν παρεκκλίσεις στο ΗΚΓ. Μη χρησιμοποιείτε τη φυσοστιγμίνη σε περίπτωση δυσρυθμιών, οποιαδήποτε μορφή καρδιακού αποκλεισμού ή διεύρυνση του συμπλέγματος QRS.

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 σε σοβαρή δηλητηρίαση και αν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί εντός μίας ώρας από την κατάποση. Πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ενεργού άνθρακα.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με κουετιαπίνη, η ανθεκτική υπόταση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τα κατάλληλα μέτρα, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και/ή συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων. Η επινεφρίνη και η ντοπαμίνη θα πρέπει να αποφεύγονται, επειδή η διέγερση των β υποδοχέων μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση στο πλαίσιο του επαγόμενου από την κουετιαπίνη αποκλεισμού των α υποδοχέων.

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, Διαζεπίνες, οξαζεπίνες και θειαζεπίνες.

Κωδικός ATC: N05A H04

Μηχανισμός δράσης

Η κουετιαπίνη είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας. Η κουετιαπίνη και ο δραστικός της μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο πλάσμα, νορ-κουετιαπίνη, αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστικών υποδοχέων. Η κουετιαπίνη και η νορ-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 κλινικές αντιψυχωσικές ιδιότητες του SEROPIN και στη μικρή πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το

εξωπυραμιδικό σύστημα σε σύγκριση με τα κλασσικά αντιψυχωσικά. Η κουετιαπίνη και η νορ-κουετιαπίνη δεν εμφανίζουν αξιοσημείωτη συγγένεια προς τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών, αλλά υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους α_1 αδρενεργικούς υποδοχείς και μέτρια συγγένεια προς τους α_2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Επίσης, η κουετιαπίνη έχει χαμηλή ή καμία συγγένεια προς τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, ενώ η νορ-κουετιαπίνη έχει μέτρια έως υψηλή συγγένεια προς διάφορους μουσκαρινικούς υποδοχείς, το οποίο θα μπορούσε να εξηγήσει τις αντιχολινεργικές (μουσκαρινικές) δράσεις. Η αναστολή του μεταφορέα της νορεπινεφρίνης (NET) και η μερική αγωνιστική δράση στις θέσεις 5HT_{1A} από τη νορ-κουετιαπίνη, μπορεί να συνεισφέρουν στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του SEROPIN ως αντικαταθλιπτικού.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κουετιαπίνη είναι δραστική σε δοκιμασίες ελέγχου της αντιψυχωσικής δράσης, όπως στην εξαρτημένη αποφυγή. Επίσης αναστέλλει 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 αποκλεισμού των D₂ υποδοχέων.

Σε προκλινικές μελέτες για την πρόβλεψη εμφάνισης ή μη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, η κουετιαπίνη διαφέρει από τα κλασσικά 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 μαιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπλωτικό αποκλεισμό των μεσομαιχμιακών 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 (βλ. παράγραφο 4.8).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σχιζοφρένεια

Σε τρεις κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, 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. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης IR στην πρόληψη των υποτροπών της σχιζοφρένειας 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 υποδηλώνει κάποια μακροχρόνια αποτελεσματικότητα.

Διπολική Διαταραχή

Σε τέσσερις κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες αξιολογήθηκαν δόσεις κουετιαπίνης μέχρι 800 mg/ημέρα στη 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 τη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή στην ανάγκη συγχορήγησης αντιχολινεργικών.

Στη 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 divalproex ή λίθιο στα οξεία 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 μια αθροιστική δράση την 6η εβδομάδα.

Η μέση δόση κουετιαπίνης κατά τη 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.

Σε τέσσερις επιπλέον κλινικές μελέτες με διάρκεια 8 εβδομάδες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική I ή II διαταραχή, η κουετιαπίνη IR 300 mg και 600 mg ήταν σημαντικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο που χορηγήθηκε στους ασθενείς για τις σχετικές μετρήσεις έκβασης: μέση βελτίωση στη MADRS και για την απόκριση οριζόμενη ως τουλάχιστον 50% βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MADRS ως προς την αρχική. Δεν υπήρχε διαφορά στο μέγεθος της αποτελεσματικότητας ανάμεσα στους ασθενείς που πήραν 300 mg κουετιαπίνης IR και σε αυτούς που πήραν δόση 600 mg.

Σε δύο από αυτές τις μελέτες, στη φάση συντήρησης, αποδείχθηκε ότι μακρόχρονη θεραπεία σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην κουετιαπίνη IR 300 ή 600 mg ήταν αποτελεσματική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στα καταθλιπτικά συμπτώματα, αλλά όχι όσον αφορά στα μανιακά συμπτώματα.

Σε δύο μελέτες για την πρόληψη των υποτροπών όπου αξιολογήθηκε η κουετιαπίνη σε συνδυασμό με σταθεροποιητές της διάθεσης, σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά επεισόδια ή μικτά επεισόδια, ο συνδυασμός με κουετιαπίνη ήταν καλύτερος από τη μονοθεραπεία με σταθεροποιητές της διάθεσης ως προς την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιουδήποτε επεισοδίου (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού). Η κουετιαπίνη χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα συνολικά 400 mg έως 800 mg την ημέρα σαν θεραπεία συγχορήγησης με λίθιο ή βαλπροϊκό.

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και κουετιαπίνης XR έναντι εικονικού φαρμάκου και κουετιαπίνης XR σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, η διαφορά της μέσης βελτίωσης της βαθμολογίας YMRS (κλίμακα βαθμολογίας της μανίας του Young) μεταξύ της ομάδας προσθήκης του λιθίου και της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου ήταν 2,8 μονάδες και η διαφορά στο % ποσοστό των ανταποκριθέντων (οριζόμενο ως 50% βελτίωση από την αρχική βαθμολογία YMRS) ήταν 11% (79% στην ομάδα προσθήκης του λιθίου έναντι 68% στην ομάδα προσθήκης του εικονικού φαρμάκου).

Σε μία μακροχρόνια μελέτη (μέχρι 2 χρόνια θεραπεία) όπου αξιολογήθηκε η πρόληψη υποτροπών σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά ή μικτά επεισόδια η κουετιαπίνη ήταν

καλύτερη από το εικονικό φάρμακο ως προς την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιουδήποτε επεισοδίου (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού), σε ασθενείς με διπολική διαταραχή Ι. Ο αριθμός των ασθενών με επεισόδια διάθεσης ήταν 91 (22,5%) στην ομάδα της κουετιαπίνης, 208 (51,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 95 (26,1%) στην ομάδα θεραπείας με λίθιο αντίστοιχα. Σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην κουετιαπίνη, όταν έγινε σύγκριση της συνέχισης θεραπείας με κουετιαπίνη με την αλλαγή θεραπείας σε λίθιο, τα αποτελέσματα υποδείκνυαν ότι η αλλαγή θεραπείας σε λίθιο δε φαίνεται να συνδέεται με την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή των επεισοδίων διάθεσης.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κουετιαπίνη είναι αποτελεσματική στη σχιζοφρένεια και τη μανία όταν χορηγείται δύο φορές την ημέρα, παρόλο που η κουετιαπίνη 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 5HT₂ και τους D₂ υποδοχείς, διατηρείται μέχρι 12 ώρες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 800 mg/ημέρα δεν έχουν αξιολογηθεί.

Κλινική ασφάλεια

Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο στη σχιζοφρένεια και στη διπολική μανία η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο (σχιζοφρένεια: 7,8% για την κουετιαπίνη και 8,0% για το εικονικό φάρμακο, διπολική μανία: 11,2% για την κουετιαπίνη και 11,4% για το εικονικό φάρμακο). Υψηλότερη αναλογία εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και διπολική κατάθλιψη. Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο στη διπολική κατάθλιψη η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 8,9% για την κουετιαπίνη σε σύγκριση με 3,8% για το εικονικό φάρμακο. Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 5,4% για την κουετιαπίνη XR και 3,2% για το εικονικό φάρμακο. Σε μία βραχυχρόνια κλινική μελέτη μονοθεραπείας ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 9,0% για την κουετιαπίνη XR και 2,3% για το εικονικό φάρμακο. Τόσο στη διπολική κατάθλιψη όσο και στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η συχνότητα εμφάνισης των εξατομικευμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ακαθησία, εξωπυραμιδική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική ανησυχία και μυϊκή δυσκαμψία) δεν ξεπερνούσε το 4% σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας.

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

χαμηλότερη αύξηση του σωματικού βάρους για τις ημερήσιες δόσεις των 600 και 800 mg), σε σύγκριση με 3,7 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και κουετιαπίνης XR έναντι εικονικού φαρμάκου και κουετιαπίνης XR σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία έδειξε ότι ο συνδυασμός κουετιαπίνης XR με λίθιο οδηγεί σε περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα (63% έναντι 48% στην κουετιαπίνη XR σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο). Τα αποτελέσματα ασφάλειας έδειξαν υψηλότερη συχνότητα αναφερόμενων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων στο 16,8% των ασθενών της ομάδας προσθήκης του λιθίου και στο 6,6% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου, η πλειοψηφία των οποίων περιλάμβανε τρόμο, αναφερόμενο στο 15,6% των ασθενών της ομάδας προσθήκης του λιθίου και στο 4,9% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα της υπνηλίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα λήψης κουετιαπίνης XR και λιθίου (12,7%) σε σύγκριση με την ομάδα λήψης της κουετιαπίνης XR με το εικονικό φάρμακο (5,5%). Επιπλέον, υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στην ομάδα προσθήκης του λιθίου (8,0%) είχαν αύξηση του σωματικού βάρους ($\geq 7\%$) στο τέλος της θεραπείας σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου (4,7%).

Πιο μακροχρόνιες μελέτες πρόληψης υποτροπών είχαν μια ανοιχτή περίοδο (που κυμαινόταν από 4 έως 36 εβδομάδες) κατά τη διάρκεια της οποίας χορηγήθηκε στους ασθενείς κουετιαπίνη, στη συνέχεια ακολούθησε μια τυχαιοποιημένη περίοδος διακοπής κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κουετιαπίνη ή εικονικό φάρμακο. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε κουετιαπίνη, η μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά την ανοιχτή περίοδο ήταν 2,56 kg και μέχρι την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου, η μέση αύξηση του σωματικού βάρους ήταν 3,22 kg σε σύγκριση με την αρχική τιμή της ανοιχτής περιόδου. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, η μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της ανοιχτής περιόδου ήταν 2,39 kg και μέχρι την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου η μέση αύξηση του σωματικού βάρους ήταν 0,89 kg, σε σύγκριση με την αρχική τιμή της ανοιχτής περιόδου.

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 κουετιαπίνη σε σχέση με αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Σε όλες τις βραχυχρόνιες 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 σε μεταβολή του αριθμού ουδετερόφιλων $< 1,5 \times 10^9/L$ ήταν 1,9% σε ασθενείς που χορηγήθηκε κουετιαπίνη, σε σύγκριση με 1,5% σε ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης των μεταβολών σε $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ ήταν η ίδια (0,2%) σε ασθενείς που χορηγήθηκε κουετιαπίνη με τους ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Σε όλες τις κλινικές μελέτες (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοικτές, συγκριτικές με δραστική ουσία) σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την έναρξη $\geq 1,5 \times 10^9/L$, η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού με μεταβολή του αριθμού ουδετερόφιλων $< 1,5 \times 10^9/L$ ήταν 2,9% και έως $< 0,5 \times 10^9/L$ ήταν 0,21% σε ασθενείς που χορηγήθηκε κουετιαπίνη.

Η θεραπεία με κουετιαπίνη συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Η συχνότητα εμφάνισης μεταβολών της TSH ήταν 3,2 % για την

κουετιαπίνη έναντι 2,7 % για το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης αμοιβαίων πιθανά κλινικά σημαντικών μεταβολών τόσο της T3 όσο και της T4 και της TSH σε αυτές τις μελέτες ήταν σπάνια, και οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα υποθυρεοειδισμού.

Η μείωση της συνολικής και της ελεύθερης T4 ήταν μέγιστη κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας με κουετιαπίνη, χωρίς περαιτέρω μείωση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Περίπου στα 2/3 του συνόλου των περιπτώσεων, η διακοπή της θεραπείας με κουετιαπίνη συνοδεύεται από αντιστροφή των επιδράσεων στην ολική και την ελεύθερη T4, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας.

Καταρράκτης/θολερότητα φακού

Σε μία κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της πιθανότητας δημιουργίας καταρράκτη της κουετιαπίνης (200-800 mg/ημέρα) έναντι της ρισπεριδόνης (2-8 mg) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, το ποσοστό των ασθενών με αυξημένο βαθμό θολερότητας του φακού δεν ήταν υψηλότερη με κουετιαπίνη (4%) σε σύγκριση με ρισπεριδόνη (10%), για ασθενείς με έκθεση τουλάχιστον 21 μηνών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κουετιαπίνης μελετήθηκαν σε μία 3 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία της μανίας (n=284 ασθενείς από τις ΗΠΑ, ηλικίας 10-17). Περίπου το 45% του πληθυσμού των ασθενών είχε επίσης διαγνωστεί με ADHD. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μία μελέτη 6 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας (n=222 ασθενείς, ηλικίας 13-17). Και στις δύο μελέτες, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με γνωστή έλλειψη απόκρισης στην κουετιαπίνη. Η θεραπεία με κουετιαπίνη ξεκίνησε με 50 mg/ημέρα και την ημέρα 2 αυξήθηκε στα 100 mg/ημέρα. Ακολούθως, η δόση τιτλοποιήθηκε σε μία δόση στόχο (μανία 400-600 mg/ημέρα, σχιζοφρένεια 400-800 mg/ημέρα) χρησιμοποιώντας προσαυξήσεις των 100 mg/ημέρα χορηγούμενα δύο ή τρεις φορές ημερησίως.

Στη μελέτη μανίας, η διαφορά στη μέση μεταβολή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία YMRS (δραστική ουσία μείον εικονικό φάρμακο) ήταν -5,21 για κουετιαπίνη 400 mg/ημέρα και -6,56 για κουετιαπίνη 600 mg/ημέρα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης (βελτίωση YMRS \geq 50%) ήταν 64% για κουετιαπίνη 400 mg/ημέρα, 58% για 600 mg/ημέρα και 37% για το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη σχιζοφρένειας, η διαφορά στη μέση μεταβολή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία PANSS (δραστική μείον εικονικό φάρμακο) ήταν -8,16 για κουετιαπίνη 400 mg/ημέρα και -9,29 για κουετιαπίνη 800 mg/ημέρα. Ούτε το χαμηλό (400 mg/ημέρα) ούτε το υψηλό δοσολογικό σχήμα (800 mg/ημέρα) κουετιαπίνης υπερτερούσαν του εικονικού φαρμάκου ως προς το ποσοστό των ασθενών όπου επιτεύχθηκε απόκριση, η οποία προσδιορίστηκε ως 30% μείωση από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία PANSS. Οι υψηλότερες δόσεις τόσο στη μανία όσο και στη σχιζοφρένεια είχαν ως αποτέλεσμα αριθμητικώς χαμηλότερους βαθμούς απόκρισης.

Σε μια τρίτη βραχυχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας με κουετιαπίνη XR σε παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) με διπολική κατάθλιψη, δεν καταδείχθηκε αποτελεσματικότητα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη διατήρηση της επίδρασης ή την πρόληψη των υποτροπών σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Κλινική ασφάλεια

Στις βραχυχρόνιες παιδιατρικές μελέτες με την κουετιαπίνη οι οποίες περιγράφηκαν ανωτέρω, τα ποσοστά εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων στο σκέλος της ενεργού θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 12,9% έναντι 5,3% στη μελέτη της σχιζοφρένειας, 3,6% έναντι 1,1% στη μελέτη της διπολικής μανίας και 1,1% έναντι 0% στη μελέτη της διπολικής κατάθλιψης. Τα ποσοστά πρόσληψης σωματικού βάρους $\geq 7\%$ σε σχέση με το αρχικό σωματικό βάρος στο ενεργό σκέλος έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 17% έναντι 2,5% στις μελέτες της σχιζοφρένειας και της διπολικής μανίας, και 13,7% έναντι 6,8% στη μελέτη της διπολικής κατάθλιψης. Τα ποσοστά των σχετικών με αυτοκτονία συμβάντων στο σκέλος της ενεργού θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,4% έναντι 1,3% στη μελέτη της σχιζοφρένειας, 1,0% έναντι 0% στη μελέτη της διπολικής μανίας και 1,1% έναντι 0% στη μελέτη της διπολικής κατάθλιψης. Κατά τη διάρκεια μιας παρατεταμένης φάσης παρακολούθησης των ασθενών της μελέτης διπολικής κατάθλιψης μετά το τέλος της θεραπείας, υπήρξαν δύο επιπλέον σχετιζόμενα με αυτοκτονία συμβάντα σε δύο ασθενείς. Ένας από τους ασθενείς αυτούς λάμβανε κουετιαπίνη όταν παρουσιάστηκε το συμβάν.

Μακροχρόνια ασφάλεια

Μία ανοιχτή 26 εβδομάδων επέκταση των μελετών οξείας φάσης (n=380 ασθενείς), με ευέλικτη δοσολόγηση της κουετιαπίνης 400-800 mg/ημέρα, παρείχε επιπλέον δεδομένα ασφάλειας. Αναφέρθηκαν αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους, ενώ αυξημένη όρεξη, εξωπυραμιδικά συμπτώματα και αυξήσεις της προλακτίνης του ορού αναφέρθηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους παρά σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Αναφορικά με την πρόσληψη του σωματικού βάρους, κατά την προσαρμογή για φυσιολογική ανάπτυξη μακροπρόθεσμα, χρησιμοποιήθηκε η αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) με τυπική απόκλιση 0,5, σε σχέση με την αρχική τιμή ως ένδειξη κλινικά σημαντικής μεταβολής. Το 18,3% των ασθενών που έλαβαν κουετιαπίνη για διάστημα τουλάχιστον 26 εβδομάδων πληρούσαν το κριτήριο αυτό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η κουετιαπίνη απορροφάται καλά και μεταβολίζεται εκτενώς μετά από χορήγηση από το στόμα. Η βιοδιαθεσιμότητα της κουετιαπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή. Σε σταθερή κατάσταση οι μέγιστες μοριακές συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη νορ-κουετιαπίνης είναι 35% αυτών που παρατηρήθηκαν με την κουετιαπίνη.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης και της νορ-κουετιαπίνης είναι γραμμική για όλες τις εγκεκριμένες δόσεις.

Κατανομή

Η κουετιαπίνη συνδέεται σε ποσοστό περίπου 83% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

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. 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 νορ-κουετιαπίνη κυρίως παράγεται και μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4.

Περίπου το 73% ραδιοσημασμένων παραγώγων εκκρίνεται στα ούρα και το 21% στα κόπρανα.

Έχει βρεθεί ότι η κουετιαπίνη και αρκετοί από τους μεταβολίτες της (συμπεριλαμβανομένης της νορ-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 συγχρόνηση της κουετιαπίνης με άλλα φάρμακα, να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική αναστολή του μεταβολισμού άλλου φαρμάκου μέσω του κυτοχρώματος P450. Από μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι η κουετιαπίνη μπορεί να προκαλέσει ενζυμική επαγωγή στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ωστόσο, σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχτικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση κουετιαπίνης.

Αποβολή

Οι χρόνοι ημιπερίοδου ζωής της αποβολής της κουετιαπίνης και της νορ-κουετιαπίνης είναι περίπου 7 και 12 ώρες αντίστοιχα. Το μέσο μοριακό κλάσμα δόσης της ελεύθερης κουετιαπίνης και ο δραστικός μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο πλάσμα, η νορ-κουετιαπίνη απεκκρίνονται στα ούρα σε ποσοστό <5%.

Ειδικόί πληθυσμοί

Φύλο

Η κινητική της κουετιαπίνης δεν διαφέρει μεταξύ αντρών και γυναικών.

Ηλικιωμένοι

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.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η μέση τιμή κάθαρσης της κουετιαπίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά περίπου 25% σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30ml/min/1,73m²), αλλά οι κατ' άτομον τιμές κάθαρσης βρίσκονται μέσα στο εύρος τιμών των φυσιολογικών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μέση κάθαρση της κουετιαπίνης στο πλάσμα μειώνεται κατά περίπου 25% σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία (αλκοολική κίρρωση). Εφόσον η κουετιαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία αναμένονται υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα, και μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία για φαρμακοκινητικά δεδομένα σε 9 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών και σε 12 εφήβους, που βρίσκονταν υπό θεραπεία σταθεροποίησης με 400 mg

κουετιαπίνης δύο φορές ημερησίως. Στη σταθερή κατάσταση, τα κανονικοποιημένα με τη δόση επίπεδα στο πλάσμα της πατρικής ένωσης, κουετιαπίνης, σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) ήταν γενικώς παρόμοια με αυτά των ενηλίκων, αν και το C_{max} στα παιδιά ήταν στο υψηλότερο όριο της κλίμακας που παρατηρείται στους ενήλικες. Τα AUC και C_{max} του δραστικού μεταβολίτη, νορ-κουετιαπίνη, ήταν υψηλότερα, περίπου κατά 62% και 49% σε παιδιά (10-12 ετών), αντίστοιχα και 28% και 14% σε εφήβους (13-17 ετών), αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπήρξαν στοιχεία γενετοξικότητας σε μια 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 πιθήκους “cynomolgus” παρατηρήθηκε υπερτροφία των θυλακιοδών 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 θολερότητα του φακού του οφθαλμού και καταρράκτης (Για καταρράκτη/θολερότητα φακού βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκε σε κουνέλια, αυξήθηκε η συχνότητα κάμψης του καρπού και του ταρσού στα έμβρυα. Η επίδραση αυτή εμφανίστηκε παρουσία εμφανών επιδράσεων στη μητέρα, όπως μειωμένο βάρος σώματος. Οι επιδράσεις αυτές ήταν εμφανείς σε επίπεδα έκθεσης της μητέρας παρόμοια ή ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα στον άνθρωπο στη μέγιστη θεραπευτική δόση. Η σημασία του ευρήματος αυτού για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Σε μια μελέτη γονιμότητας που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν ελάχιστη μείωση της ανδρικής γονιμότητας και ψευδοκύησης, παρατεταμένες περιόδοι διοίστρου, αυξημένο χρονικό διάστημα προ συνουσίας και μειωμένη συχνότητα κήσεων. Οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και δεν σχετίζονται άμεσα με τον άνθρωπο λόγω των διαφορών στον ορμονικό έλεγχο της αναπαραγωγής.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Υπρομελλόζη 2910, Διβασικό φωσφορικό ασβέστιο δισόξινο, Μονοϋδρική λακτόζη, Άμυλο αραβοσίτου, Νατρίουχο γλυκολικό άμυλο (Τύπος Α), Στεατικό μαγνήσιο, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Τάλκης κεκαθαμένος, Άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο του Τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (δισκία 25 mg, 100 mg και 150 mg)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) (δισκία 25 mg)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) (δισκία 25 mg, 100 mg και 150 mg)
Κίτρινο (Sunset Yellow) FCF (E110) (δισκία 25 mg)
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (δισκία 150 mg, 200 mg και 300 mg)
Τάλκης κεκαθαυμένος (δισκία 150 mg, 200 mg και 300 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανή PVC/ Aluminium blisters. Τα blisters στην συνέχεια συσκευάζονται σε χάρτινους περιέκτες μαζί με την οδηγία χρήσης.

25 mg: Συσκευασία με 6, 20, 50 και 60 δισκία

100 mg: Συσκευασία με 60 και 90 δισκία

150 mg: Συσκευασία με 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 και 240 δισκία

200 mg: Συσκευασία με 60 και 90 δισκία

300 mg: Συσκευασία με 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 και 240 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genepfarm A.E.

18^ο χλμ. Λεωφόρος Μαραθώνος

15351 Παλλήνη, Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

25 mg: 38367/10-06-2015

100 mg: 39652/10-06-2015

150 mg: 39647/10-06-2015

200 mg: 39648/10-06-2015

300 mg: 39651/10-06-2015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Πρώτη έγκριση: 4-9-2012

Ανανέωση άδειας:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ