

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orocuelia 20mg/ml πόσιμο εναιώρημα

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 1 ml περιέχει 20 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική κουετιαπίνη)

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστερας (E218) 1,47 mg/ml

Παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστερας (E216) 0,37 mg/ml

Προπυλενογλυκόλη (E1520) 31,91 mg/ml.

Νάτριο 10,46 mg/ml

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

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα

Υπόλευκο εναιώρημα

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κουετιαπίνη ενδείκνυται για τη:

- θεραπεία της σχιζοφρένειας
- θεραπεία της διπολικής διαταραχής:
 - Για τη θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής
 - Για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής
 - Για την πρόληψη της υποτροπής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, σε ασθενείς των οποίων το μανιακό ή το καταθλιπτικό επεισόδιο έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία με κουετιαπίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Υπάρχουν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα για κάθε ένδειξη. Ως εκ τούτου, πρέπει να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς λαμβάνουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία για την κατάστασή τους.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το Orocuelia μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Πρέπει να δίνονται ξεκάθαρες οδηγίες σχετικά με το ποια δοσιμετρική συσκευή πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Για οδηγίες σχετικά με το πώς να χρησιμοποιήσετε τις συσκευές, βλ. λήμμα 6.6.

Δοσολογική ισοδυναμία για κύπελλο

Μετρηθείσα ποσότητα (ml)	Ποσότητα κουετιαπίνης (mg)
5ml	100mg
7,5ml	150mg
10ml	200mg
15ml	300mg
20ml	400mg
25ml	500mg
30ml	600mg

Δοσολογική ισοδυναμία για σύριγγα

Σημείωση: Κάθε 0,25 ml = 5mg

Κάθε 0,5 ml = 10mg

Μετρηθείσα ποσότητα (ml)	Ποσότητα κουετιαπίνης (mg)
1ml	20mg
1,25ml	25mg
2ml	40mg
2,5ml	50mg
3ml	60mg
3,75ml	75mg
4ml	80mg
5ml	100mg

Ενήλικες

Για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας:

Για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, το Orocuelia 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 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 στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής:

Για τη θεραπεία των μανιακών επεισοδίων που σχετίζονται με διπολική διαταραχή, το Orocuelia 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 κατά 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 σύνθετο αποτελεσματικό εύρος δόσεων κυμαίνεται από 400 έως 800 mg/ημέρα.

Για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής:

Το Orocuelia πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα κατά την κατάκλιση. 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). 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. λήμμα 5.1). Μεμονωμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την δόση των 600 mg. Δόσεις μεγαλύτερες από 300mg 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 στη κουετιαπίνη για οξεία θεραπεία της διπολικής διαταραχής πρέπει να συνεχίσουν τη 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 και αντικαταθλιπτικούς παράγοντες, η κουετιαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της έναρξης της θεραπείας. Ο ρυθμός αύξησης της δόσης της κουετιαπίνης 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

Το Orocuelia 20mg/ml δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω της έλλειψης δεδομένων για την υποστήριξη της χρήσης σε

αυτή την ηλικιακή ομάδα. Τα διαθέσιμα στοιχεία από κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται στα λήμματα 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

Νεφρική ανεπάρκεια

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

Ηπατική ανεπάρκεια

Η κουετιαπίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ. Συνεπώς η κουετιαπίνη 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

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του που αναφέρονται στο λήμμα 6.1 του προϊόντος.

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. επίσης λήμμα 4.5)

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καθώς η κουετιαπίνη έχει αρκετές ενδείξεις, θα πρέπει εξεταστεί το προφίλ ασφάλειας όσον αφορά τη διάγνωση του κάθε ασθενούς και τη χορηγούμενη δόση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης δεν έχουν αξιολογηθεί σε παιδιά και εφήβους. Κλινικές δοκιμές με κουετιαπίνη έχουν δείξει ότι εκτός από το γνωστό προφίλ ασφαλείας για ενήλικες (βλ. λήμμα 4.8), ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν σε μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες (αυξημένη όρεξη, αυξήσεις στην προλακτίνη του ορού, έμετος, ρινίτιδα και λιποθυμικές κρίσεις), ή μπορεί να έχει διαφορετικές συνέπειες για τα παιδιά και τους εφήβους (εξωπυραμидικά συμπτώματα και εκνευρισμό) και ένα διαπιστώθηκε ότι δεν έχει παρατηρηθεί στο παρελθόν σε μελέτες ενηλίκων (αύξηση της αρτηριακής πίεσης). Έχουν επίσης παρατηρηθεί αλλαγές στη λειτουργία του θυρεοειδή σε παιδιά και εφήβους.

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

Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, όπου συμμετείχαν παιδιά και έφηβοι ασθενείς, η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν για σχιζοφρένεια, διπολική μανία και διπολική κατάθλιψη (βλ. λήμμα 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 τη 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 θεραπεία ασθένειας.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες συνταγογραφείται η κουετιαπίνη μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων που σχετίζονται με αυτοκτονία. Επιπλέον, σε αυτές τις καταστάσεις ενδέχεται να υφίσταται συννοσηρότητα με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια. Επομένως, οι ίδιες προφυλάξεις που τηρούνται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια πρέπει να τηρούνται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων που σχετίζονται με αυτοκτονία ή ασθενείς που παρουσιάζουν αυτοκτονικό ιδεασμό σε σημαντικό βαθμό πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή απόπειρες αυτοκτονίας, και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια θεραπείας. Μια μεταανάλυση κλινικών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς κάτω των 25 ετών.

Τη φαρμακευτική αγωγή πρέπει να συνοδεύει στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, ειδικά στην αρχή της αγωγής και μετά από αλλαγές στη δόση. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές τους) θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την ανάγκη για την παρακολούθηση για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις καθώς και ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να ζητούν αμέσως τη συμβουλή ιατρού σε περίπτωση που παρουσιαστούν αυτά τα συμπτώματα.

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο σε διπολική διαταραχή παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος περιστατικών σχετιζόμενων με αυτοκτονία σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς 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, συμπεριλαμβανομένων μεταβολών στο βάρος, τη γλυκόζη αίματος (βλέπε υπεργλυκαιμία) και τα λιπίδια, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες, οι μεταβολικές παράμετροι των ασθενών θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και αλλαγές σε αυτές τις παραμέτρους θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η επιδείνωση σε αυτές τις παραμέτρους πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. επίσης λήμμα 4.8).

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

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

Η χρήση κουετιαπίνης έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ακαθήςιας, που χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενικά δυσάρεστη ή δυσφορική ανησυχία και την ανάγκη για συχνή κίνηση και συνοδεύεται από την ανικανότητα για κάθισμα ή παραμονής σε ακινησία. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν 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 να εμφανισθούν μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. λήμμα 4.8)

Υπνηλία και ζάλη

Η θεραπεία με κουετιαπίνη συσχετίστηκε με υπνηλία και σχετικά συμπτώματα, όπως καταστολή (βλ. λήμμα 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 με διπολική κατάθλιψη 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. λήμμα 4.8) η οποία, όπως και η υπνηλία, εμφανίζεται συνήθως κατά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο τυχαίου τραυματισμού (πτώσης), ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί μέχρι να είναι εξοικειωθούν με τις πιθανές δράσεις της φαρμακευτικής αγωγής.

Η κουετιαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αγγειοεγκεφαλική νόσο ή άλλες καταστάσεις με προδιάθεση για υπόταση. Πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης ή η πιο σταδιακή τιτλοδότηση αν η παρουσιαστεί ορθοστατική υπόταση, ειδικά σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο.

Σύνδρομο υπνικής άπνοιας

Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν κουετιαπίνη. Σε ασθενείς σύγχρονη χορήγηση κατασταλτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος και οι οποίοι έχουν ιστορικό ή κίνδυνο υπνικής άπνοιας, όπως εκείνοι που είναι υπέρβαροι/παχύσαρκοι ή είναι άνδρες, η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Σπασμοί

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν υπήρξε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σπασμών σε ασθενείς που έλαβαν κουετιαπίνη ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με ιστορικό σπασμών (βλ. λήμμα 4.8)

Κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο

Το κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία συμπεριλαμβανομένης 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 κρεατινο-φωσφοκινάσης. 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 παρουσιάστηκαν μέσα σε λίγους μήνες από την έναρξη της θεραπείας με κουετιαπίνη. Δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση με τη δόση. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ουδετεροπενία αποτελούν προϋπάρχων χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων (WBC) και ιστορικό φαρμακοεπαγόμενης ουδετεροπενίας. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις παρουσιάστηκε 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. λήμμα 5.1)

Η ουδετεροπενία θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με λοίμωξη ή πυρετό, ιδιαίτερα ελλείψει προφανών προδιαθεσικών παραγόντων, και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να αναφέρουν αμέσως την εμφάνιση σημείων/συμπτωμάτων που συνάδουν με ακοκκιοκυτταραιμία ή λοίμωξη (π.χ. πυρετό, αδυναμία, λήθαργο ή πονόλαιμο) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κουετιαπίνη. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να μετρήσουν πάραυτα τον αριθμό των λευκοκυττάρων και τον απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων, ειδικά σε περίπτωση έλλειψης προδιαθεσικών παραγόντων.

Αντιχολινεργικές (μουςκαρινικές) επιδράσεις

Η νορκουετιαπίνη, ένας ενεργός μεταβολίτης της κουετιαπίνης, έχει μέτρια έως ισχυρή συγγένεια για διάφορους υποτύπους μουςκαρινικών υποδοχέων. Αυτό συμβάλλει σε ανεπιθύμητες ενέργειες που μαρτυρούν αντιχολινεργικές επιδράσεις όταν η κουετιαπίνη χρησιμοποιείται στις συνιστώμενες δόσεις, όταν συγχորηγείται με άλλα φάρμακα που έχουν αντιχολινεργικές επιδράσεις 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 διάγνωση ή προηγούμενο ιστορικό κατακράτησης ούρων, κλινικά σημαντική υπερτροφία του προστάτη, εντερική απόφραξη ή συναφείς καταστάσεις, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας (βλέπε λήμματα 4.5, 4.8, 5.1 και 4.9).

Αλληλεπιδράσεις

Βλέπε 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 ιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος της θεραπείας με κουετιαπίνη υπερισχύει 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).

Βάρος

Έχει αναφερθεί αύξηση σωματικού βάρους σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με κουετιαπίνη, και θα πρέπει να παρακολουθείται και να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές των χρησιμοποιούμενων αντιψυχωσικών (βλ. λήμμα 4.8 και 5.1).

Υπεργλυκαιμία

Υπεργλυκαιμία και/ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη, ορισμένες φορές σχετιζόμενη με κετοξέωση ή κόμμα, έχει αναφερθεί σπάνια, περιλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. λήμμα 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί μια προγενέστερη αύξηση σωματικού βάρους που μπορεί να είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Ενδείκνυται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές των χρησιμοποιούμενων αντιψυχωσικών. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οποιονδήποτε αντιψυχωσικό παράγοντα συμπεριλαμβανομένης της κουετιαπίνης, πρέπει να παρακολουθούνται 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 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. λήμμα 4.8). Οι μεταβολές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Παράταση του QT διαστήματος

Στις κλινικές δοκιμές και κατά την χρήση σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του προϊόντος, η κουετιαπίνη δεν συσχετίστηκε με μόνιμη αύξηση στα απόλυτα διαστήματα QT. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχει αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT με την κουετιαπίνη σε θεραπευτικές δόσεις (βλ. λήμμα 4.8) και σε υπερδοσολογία (βλ. λήμμα 4.9). Όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, απαιτείται προσοχή όταν η κουετιαπίνη συγχορηγείται σε ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT. Επίσης, απαιτείται προσοχή όταν η κουετιαπίνη συγχορηγείται είτε με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, είτε με νευροληπτικά, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παράτασης διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία (βλ. λήμμα 4.5).

Μυοκαρδιοπάθεια και μυοκαρδίτιδα

Μυοκαρδιοπάθεια και μυοκαρδίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί η αιτιώδης σχέση με την κουετιαπίνη. Η θεραπεία με κουετιαπίνη πρέπει να επαναξιολογηθεί σε ασθενείς με πιθανολογούμενη μυοκαρδιοπάθεια ή μυοκαρδίτιδα.

Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις (SCARs)

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) που μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα σε συνδυασμό με τη θεραπεία με την κουετιαπίνη

Τα SCARs εμφανίζονται συνήθως ως συνδυασμός των ακόλουθων συμπτωμάτων: εκτεταμένο υποδόριο εξάνθημα ή αποφολιδωτική δερματίτιδα, πυρετός, λεμφαδενοπάθεια και πιθανή ηωσινοφιλία. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, η κουετιαπίνη πρέπει να αποσυρθεί αμέσως και να εξεταστεί εναλλακτική θεραπεία.

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. λήμμα 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 μεταανάλυση άτυπων αντιψυχωτικών 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 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. λήμμα 4.8). Η κουετιαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο για πνευμονία από εισρόφηση.

Δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη

Δυσκοιλιότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εντερική απόφραξη. Δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη έχουν αναφερθεί με την κουετιαπίνη (βλ. λήμμα 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Περιλαμβάνονται αναφορές θανατηφόρων περιστατικών σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εντερικής απόφραξης, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν πολλαπλά συγχρηγούμενα φάρμακα τα οποία μειώνουν την κινητικότητα του εντέρου ή/και ενδέχεται να μην αναφέρουν τα συμπτώματα της δυσκοιλιότητας. Οι ασθενείς με εντερική απόφραξη ή απόφραξη ειλεού πρέπει να αντιμετωπίζονται με στενή παρακολούθηση και επείγουσα φροντίδα.

Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα. Δεδομένου ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα συχνά έχουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ πρέπει να προσδιοριστούν πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με κουετιαπίνη και να ληφθούν προληπτικά μέτρα.

Παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Μεταξύ των αναφορών μετά την κυκλοφορία, ενώ δεν διακρίνονταν όλες οι περιπτώσεις από παράγοντες κινδύνου, πολλοί ασθενείς είχαν παράγοντες που είναι γνωστό ότι συνδέονται με παγκρεατίτιδα, όπως αυξημένα τριγλυκερίδια (βλέπε λήμμα 4.4), πέτρες στη χολή 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 συγχρηγήσεως ήταν καλά ανεκτή (βλ. λήμμα 4.8 και 5.1). Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3η εβδομάδα.

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

Οδηγίες για όλες τις περιπτώσεις της ένδειξης

Οι ιατροί πρέπει να είναι προσεκτικοί στη συνταγογράφηση υψηλών δόσεων Orocuelia 20mg/ml σε ενήλικες με χαμηλό σωματικό βάρος (50 κιλά) καθώς σε αυτούς τους ασθενείς τα επίπεδα προπυλενογλυκόλης μπορεί να υπερβαίνουν τα συνιστώμενα όρια ημερήσιας πρόσληψης σύμφωνα με τον ΠΟΥ.

Προειδοποιήσεις για έκδοχα

Αυτό το προϊόν περιέχει:

- Παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα και προπυλεστέρα (E216 και E218) – Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες)
- Προπυλενογλυκόλη (E1520) – Αυτό το φάρμακο περιέχει 31,91 mg προπυλενογλυκόλης ανά ml.
- Νάτριο – Αυτό το φάρμακο περιέχει 10,46 mg νατρίου ανά ml, που ισοδυναμεί με το 0,53% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου. Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του φαρμάκου ισοδυναμεί με το 20,9% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου. Η κουετιαπίνη θεωρείται υψηλή σε νάτριο. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη από τα άτομα που ακολουθούν δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη αλατιού.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λαμβάνοντας υπόψη τις κύριες επιδράσεις της κουετιαπίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το εναιώρημα κουετιαπίνης θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με άλλα φάρμακα που επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και το αλκοόλ.

Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών που λαμβάνουν άλλα φάρμακα με αντιχολινεργικές (μουςκαρινικές) επιδράσεις (βλ. λήμμα 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 συγχορήγηση 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 μια 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 την συγχορήγησης 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 ιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος της θεραπείας 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 της κουετιαπίνης και θειοριδαζίνης προκάλεσε αύξηση στην κάθαρση της κουετιαπίνης κατά περίπου 70%.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε μετά από συγχορήγηση σιμετιδίνης.

Η φαρμακοκινητική του λιθίου δεν μεταβλήθηκε όταν συγχορηγήθηκε με κουετιαπίνη.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων, παρατεταμένης αποδέσμευσης λιθίου και κουετιαπίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου και κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμидικών εκδηλώσεων (συγκεκριμένα τρόμος), υπνηλίας και αύξησης του σωματικού βάρους στην ομάδα με την προσθήκη λιθίου σε σύγκριση με την ομάδα με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (βλ. λήμμα 5.1).

Η φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού νατρίου και της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε σε κλινικά σημαντικά βαθμό όταν αυτά συγχορηγήθηκαν. Σε μια αναδρομική μελέτη παιδιών και εφήβων που έλαβαν βαλπροϊκό νάτριο, κουετιαπίνη ή και τα δύο, διαπιστώθηκε υψηλότερη συχνότητα λευκοπενίας και ουδετεροπενίας στην ομάδα συνδυασμού έναντι των ομάδων μονοθεραπείας.

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 διάστημα QT.

Έχουν υπάρξει αναφορές για ψευδοθετικά αποτελέσματα σε ανοσολογικές δοκιμασίες ενζύμων για μεθαδόνη και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά για ασθενείς που έλαβαν κουετιαπίνη. Συνιστάται επιβεβαίωση των αμφίβολων αποτελεσμάτων ανοσολογικής εξέτασης με την κατάλληλη χρωματογραφική τεχνική.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Πρώτο τρίμηνο

Η μέτρια ποσότητα των δημοσιευμένων δεδομένων από κύησεις που είχαν εκτεθεί (δηλαδή μεταξύ 300-1000 αποτελεσμάτων εγκυμοσύνης), συμπεριλαμβανομένων των επιμέρους αναφορών και μερικών μελετών παρατήρησης δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών λόγω της θεραπείας. Ωστόσο, με βάση όλα τα διαθέσιμα στοιχεία, δεν μπορούμε να συνάγουμε ένα οριστικό συμπέρασμα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε λήμμα 5.3). Συνεπώς, η κουετιαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο εάν τα οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους.

Τρίτο τρίμηνο

Νεογνά που έχουν εκτεθεί σε αντιψυχωσικά (συμπεριλαμβανομένης της κουετιαπίνης) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, διατρέχουν κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή/και στερητικών συμπτωμάτων που μπορεί να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για διέγερση, υπέρταση, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή πρόσληψης τροφής. Κατά συνέπεια, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θηλασμός

Με βάση τα πολύ περιορισμένα δεδομένα από δημοσιευμένες αναφορές σχετικά με την απέκκριση της κουετιαπίνης στο μητρικό γάλα, η απέκκριση της κουετιαπίνης σε θεραπευτικές δόσεις φαίνεται να είναι αντιφατική. Λόγω της έλλειψης αξιόπιστων δεδομένων, πρέπει να ληφθεί η απόφαση αν θα διακοπεί ο θηλασμός ή η θεραπεία με κουετιαπίνη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις της κουετιαπίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί. Επιδράσεις που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης παρατηρήθηκαν σε αρουραίους, αν και αυτές δεν έχουν άμεση σχέση με τους ανθρώπους (βλέπε λήμμα 5.3 Προκλινικά δεδομένα).

4.7 Επίδραση 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 στέρησης (διακοπής), αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων ορού, αύξηση στην ολική χοληστερόλη (κυρίως χοληστερόλη LDL), μείωση στη χοληστερόλη HDL, αύξηση βάρους, μειωμένη αιμοσφαιρίνη και εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών με κουετιαπίνη ταξινομούνται 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 σχετίζονται με θεραπεία με κουετιαπίνη

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με τα ακόλουθα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$), ασυνήθεις ($\geq 1/1000$, $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$) και άγνωστες (δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα)

SOC	Πολύ συχνές	Συνήθεις	Ασυνήθεις	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Άγνωστες
Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη ²²	Λευκοπενία ¹ , ²⁸ μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, αύξηση ηωσινοφίλων ²⁷	Ουδετεροπενία ¹ θρομβοπενία, αναιμία, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων ¹³	Ακοκκιοκυτταραιμία ²⁶		
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων)		Αναφυλακτική αντίδραση ⁵	
Ενδοκρινολογικές διαταραχές		Υπερπρολακτιναιμία ¹⁵ μείωση συνολικών T ₄ ²⁴ μείωση ελεύθερων T ₄ ²⁴ μείωση συνολικών T ₃ ²⁴ αύξηση θυρεοτροπίνης ²⁴	Μείωση ελεύθερων T ₃ ²⁴ , Υποθυρεοειδισμός ²¹		Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης	
Μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές θρέψης	Αυξήσεις των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του ορού ^{10,30} Αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως της LDL χοληστερόλης) ^{11,30} Μειώσεις της HDL χοληστερόλης ^{17,30} Αύξηση του σωματικού βάρους ^{8,30}	Αυξημένη όρεξη, αύξηση της γλυκόζης στο αίμα σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα ^{6,30}	Υπονατρίαμια ¹⁹ Σακχαρώδης διαβήτης ^{1,5} Επίδειξη προϋπάρχοντος διαβήτη	Μεταβολικό σύνδρομο ²⁹		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Ανώμαλα όνειρα και εφιάλτες, αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά ²⁰		Υπνοβασία και σχετικές αντιδράσεις όπως παραμιλητό και διατροφική διαταραχή που σχετίζεται με τον ύπνο		
Διαταραχές νευρικού συστήματος	Ζάλη ⁴ , ¹⁶ υπνηλία ^{2,16} κεφαλαλγία, εξωπυραμидικά συμπτώματα ^{1,21}	Δυσαρθρία	Σπασμοί ¹ Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, Βραδυκινησία ¹ , ⁵ Λιποθυμικές κρίσεις ^{4,16}			
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία ⁴ Αίσθημα παλμών ²³	Παράταση του διαστήματος QT ^{1,12} , ¹⁸ Βραδυκαρδία ³ ²			
Οφθαλμικές		Θάμβος				

διαταραχές		οράσεως				
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση ^{4,16}		Φλεβική θρομβοεμβολή ¹		Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ³³
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του μεσοθωρακίου και της θωρακικής χώρας		Δύσπνοια ²³	Ρινίτιδα			
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ξηροστομία	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος ²⁵	Δυσφαγία ⁷	Παγκρεατίτιδα ¹ Εντερική απόφραξη/απόφραξη ειλεού		
Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων		Αυξήσεις αμινοτρανσφεράση αλανίνης ορού (ALT) ³ , Αυξήσεις των επιπέδων της γ-GT ³	Αυξήσεις ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης του ορού ³	Ίκτερος ⁵ Ηπατίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού					Αγγειοίδημα ⁵ , σύνδρομο Stevens-Johnson ⁵	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού					Ραβδομύλυση	
Διαταραχές νεφρών και ουροφόρων			Κατακράτηση ούρων			
Καταστάσεις εγκυμοσύνης, λοχείας και περιγεννητικές.						Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών ³¹
Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστών			Σεξουαλική δυσλειτουργία	Πριαπισμός, γαλακτόρροια, πρήξιμο στο στήθος, διαταραχές εμμήνου ρύσης		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συμπτώματα στέρησης (διακοπής) ^{1,9}	Ελαφρά αδυναμία, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα, πυρεξία		Κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο ¹ , υποθερμία		
Έρευνες				Αυξήσεις κρεατινοφωσφοκιν		

				άση αίματος ¹⁴		
--	--	--	--	---------------------------	--	--

1. Βλ. λήμμα 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 (αλλαγή από κανονικό σε >3X ULN οποιαδήποτε στιγμή) 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 αι-αδρενεργικούς υποδοχείς, η κουετιαπίνη μπορεί γενικά να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση σε συνδυασμό με ζάλη, ταχυκαρδία και σε ορισμένους ασθενείς λιποθυμικές κρίσεις, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. λήμμα 4.4)
5. Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε μόνο στα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.
6. Γλυκόζη αίματος νηστείας $\geq 126 \text{ mg/dL}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/L}$) ή γλυκόζη αίματος άνευ νηστείας $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/L}$) 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 την διακοπή.
10. Τριγλυκερίδια $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/L}$) (ασθενείς ≥ 18 ετών) ή $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/L}$) (ασθενείς < των 18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση.
11. Χοληστερόλη $\geq 240 \text{ mg/dL}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/L}$) (ασθενείς ≥ 18 years ετών) or $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/L}$) (ασθενείς <18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση. Έχει πολύ συχνά παρατηρηθεί αύξηση της LDL χοληστερόλης $\geq 30 \text{ mg/dL}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/L}$). Η μέση μεταβολή ανάμεσα στους ασθενείς που παρουσίασαν αυτή την αύξηση ήταν $41,7 \text{ mg/dL}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/L}$).
12. Βλέπε κείμενο παρακάτω
13. Αιμοπετάλια $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ τουλάχιστον σε μία περίπτωση.
14. Βάσει αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές μελέτες όπου η αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης στο αίμα δεν σχετίζεται με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο.
15. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς > των 18 ετών): >20μg/L (>869,56 pmol/L) άνδρες: >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) άνδρες: <50 mg/dL (1,282 mmol/L) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή.
18. Συχνότητα εμφάνισης ασθενών που είχαν μεταβολή του QTc από <450 msec σε $\geq 450 \text{ msec}$ με αύξηση $\geq 30 \text{ msec}$. 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. Αλλαγή από >132 mmol/L σε <132 mmol/L τουλάχιστον σε μία περίπτωση.
20. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκαταστροφικών συμπεριφορών κατά τη θεραπεία με κουετιαπίνη ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. λήμμα 4.4 και 5.1).
21. Βλ. λήμμα 5.1.
22. Μειωμένη αιμοσφαιρίνη σε ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) στους άνδρες, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) στις γυναίκες παρουσιάστηκε τουλάχιστον μία φορά στο 11% των ασθενών κουετιαπίνης σε όλα δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων των επεκτάσεων ανοιχτής χορήγησης. Για αυτούς τους ασθενείς, η μέση μέγιστη μείωση της αιμοσφαιρίνης ανά πάσα στιγμή ήταν -1,50 g/dL.
23. Οι αναφορές αυτές παρουσιάζονταν συχνά με παράλληλη ταχυκαρδία, ζάλη, ορθοστατική υπόταση και/ή υποκείμενη καρδιακή/αναπνευστική νόσο.
24. Με βάση αλλαγές από την έναρξη σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις δοκιμές. Αλλαγές στο σύνολο T4, ελεύθερων T4, T3 και ελεύθερων T3 ορίζονται ως $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) και η αλλαγή της θυρεοτροπίνης είναι > 5 mIU/L ανά πάσα στιγμή.
25. Με βάση την αύξηση στην αναλογία εμετού σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών).
26. Με βάση την αλλαγή σε ουδετερόφιλα από $\geq 1,5 \times 10^9/L$ κατά την έναρξη σε $< 0,5 \times 10^9/L$ ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και βασίζεται σε ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία ($< 0,5 \times 10^9/L$) και λοίμωξη κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών δοκιμών κουετιαπίνης (βλ. λήμμα 4.4).
27. Με βάση αλλαγές από την έναρξη σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις δοκιμές. Οι αλλαγές στα ηωσινόφιλα ορίζονται ως $> 1 \times 10^9$ κύτταρα/L ανά πάσα στιγμή.
28. Με βάση αλλαγές από την έναρξη σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις δοκιμές. Οι αλλαγές στον αριθμό των λευκοκυττάρων ορίζονται ως $> 3 \times 10^9$ κύτταρα/L ανά πάσα στιγμή.
29. Βάσει αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών μεταβολικού συνδρόμου από όλες τις κλινικές δοκιμές με κουετιαπίνη.
30. Σε ορισμένους ασθενείς, παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες επιδείνωση περισσότερων του ενός μεταβολικών παραγόντων του βάρους, ης γλυκόζης στο αίμα και των λιπιδίων (βλέπε λήμμα 4.4).
31. Βλ. λήμμα 4.6.
32. Μπορεί να προκύψουν κατά την έναρξη της θεραπείας ή λίγο μετά και να συσχετιστούν με υπόταση ή/και λιποθυμικές κρίσεις. Η συχνότητα βασίζεται σε αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών βραδυκαρδία και συναφών εκδηλώσεων από όλες τις κλινικές δοκιμές με κουετιαπίνη.
33. Βάσει μίας αναδρομικής μη τυχαιοποιημένης επιδημιολογικής μελέτης.

Περιστατικά παράτασης του QT διαστήματος, κοιλιακής αρρυθμίας, αιφνιδίου μη αναμενόμενου θανάτου, καρδιακής ανακοπής και κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια 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 την κουετιαπίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παραπάνω για ενήλικες θα πρέπει να εξετάζονται για παιδιά και εφήβους. Στον ακόλουθο πίνακα συνοψίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται σε μια κατηγορία υψηλότερης συχνότητας σε παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) από ό,τι στον ενήλικο πληθυσμό ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν έχουν παρουσιαστεί στον ενήλικο πληθυσμό.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους που σχετίζονται με τη θεραπεία με κουετιαπίνη και παρουσιάζονται σε υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με τους ενήλικες ή δεν παρουσιάζονται στον ενήλικο πληθυσμό.

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)

SOC	Πολύ συχνές	Συνήθεις:
Ενδοκρινολογικές διαταραχές	Αυξήσεις της προλακτίνης ¹	
Μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές θρέψης	Αυξημένη όρεξη	
Διαταραχές νευρικού συστήματος	Εξωπυραμιδικά συμπτώματα: ^{3, 4}	Λιποθυμικές κρίσεις
Αγγειακές διαταραχές	Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης ²	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του μεσοθωρακίου και της θωρακικής χώρας		Ρινίτιδα
Γαστρεντερικές διαταραχές	Έμετος	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Ευερεθιστότητα ³

1. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς < των 18 ετών): >20μg/L (>869,56 pmol/L) άνδρες: >26 μg/L (>1130,428 pmol/L) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή. Λιγότερο από το 1% των ασθενών είχε αύξηση σε επίπεδο προλακτίνης >100 μg/L.

2. Βάσει μεταβολών άνω του κλινικώς σημαντικού ορίου (προσαρμοσμένο από τα κριτήρια των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας) ή αυξήσεων >20 mmHg για τη συστολική ή >10 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση, ανά πάσα

στιγμή, σε δύο οξείες μελέτες (3-6 εβδομάδες) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε παιδιά και εφήβους.

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

4. Βλ. λήμμα 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:

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

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Γενικά, τα σημεία και συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν αυτά που προκύπτουν από υπερβολική αντίδραση στις γνωστές φαρμακολογικές δράσεις του φαρμάκου, π.χ. λήθαργος και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση και αντιχολινεργικές ενέργειες.

Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT, επιληπτικές κρίσεις, επιληπτική κατάσταση, ραβδομύλυση, αναπνευστική καταστολή, κατακράτηση ούρων, σύγχυση, παραλήρημα ή/και διέγερση, κώμα και θάνατο. Ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο από την επίδραση της υπερδοσολογίας (βλ. λήμμα 4.4 Ορθοστατική υπόταση).

Αντιμετώπιση 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 δημόσια βιβλιογραφία, οι ασθενείς με παραλήρημα και διέγερση και σαφές αντιχολινεργικό σύνδρομο μπορούν να αντιμετωπιστούν με φουσοστιγμίνη, 1-2 mg (υπό συνεχή παρακολούθηση του ΗΚΓ). Το παραπάνω δεν συνιστάται ως τυπική αγωγή, λόγω της δυνητικά αρνητικής επίδρασης της φουσοστιγμίνης στην καρδιακή αγωγιμότητα. Η φουσοστιγμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν δεν υπάρχουν εκτροπές στο ΗΚΓ. Μη χρησιμοποιείτε φουσοστιγμίνη σε περίπτωση δυσρυθμιών, καρδιακό αποκλεισμό οποιουδήποτε βαθμού ή διεύρυνση του 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 σοβαρές δηλητηριάσεις, και αν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί εντός μίας ώρας από την κατάποση. Πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση ενεργού άνθρακα.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας κουετιαπίνης, ανθεκτική υπόταση πρέπει να αντιμετωπίζεται με κατάλληλα μέτρα όπως ενδοφλέβια υγρά ή/και συμπαθομιμητικούς παράγοντες. Η αδρεναλίνη και η ντοπαμίνη θα πρέπει να αποφεύγονται, δεδομένου ότι η διέγερση βήτα μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση σε περίπτωση επαγόμενου από κουετιαπίνη άλφα αποκλεισμού.

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
Θεραπευτική ταξινόμηση: N05A H04

Μηχανισμός δράσης:

Η κουετιαπίνη είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας. Η κουετιαπίνη και ο δραστικός της μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο πλάσμα, νορκουετιαπίνη, αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστικών υποδοχέων. Η κουετιαπίνη και η νορκουετιαπίνη 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 της κουετιαπίνης και στη μικρή πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το εξωπυραμιδικό σύστημα σε σύγκριση με τα κλασικά αντιψυχωσικά. Η κουετιαπίνη και η νορκουετιαπίνη δεν έχουν αξιοσημείωτη συγγένεια σε υποδοχείς βενζοδιαζεπινών αλλά υψηλή συγγένεια στους ισταμινεργικούς και άλφα1-αδρενεργικούς υποδοχείς και μέτρια συγγένεια σε άλφα2-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η κουετιαπίνη έχει επίσης χαμηλή ή καθόλου συγγένεια με μουςκαρινικούς υποδοχείς ενώ η νορκουετιαπίνη έχει μέτρια προς υψηλή συγγένεια με αρκετούς μουςκαρινικούς υποδοχείς, η οποία μπορεί να εξηγήσει τις αντιχολινεργικές

(μουσκαρινικές) επιδράσεις. Η αναστολή του μεταφορέα νορεπινεφρίνης και η μερική αγωνιστική δράση σε θέσεις 5HT_{1A} από την κουετιαπίνη μπορεί να συμβάλει στην θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης ως αντικαταθλιπτικό.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις:

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 κλασικά 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 μαιχμακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των μεσομυαμακών 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. λήμμα 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 μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης IR στην πρόληψη των σχιζοφρενικών υποτροπών δεν έχει επαληθευτεί σε κλινικές μελέτες. Σε ανοιχτές μελέτες, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, η κουετιαπίνη ήταν αποτελεσματική στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά 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 την 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 την συγχορήγηση της κουετιαπίνης με divalproex ή λίθιο στα οξέα 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 ανώτερο 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 τη 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 οποιοδήποτε 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 νάτριο.

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων, λιθίου και κουετιαπίνης XL έναντι εικονικού φαρμάκου και κουετιαπίνης XL σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, η διαφορά στη μέση βελτίωση στην Κλίμακα Αξιολόγησης Μανίας κατά Young (YMRS) μεταξύ της ομάδας με προσθήκη λιθίου και της ομάδας με προσθήκη εικονικού φαρμάκου ήταν 2,8

σημεία και η διαφορά σε ποσοστό ασθενών που αποκρίθηκαν (που ορίζεται ως βελτίωση 50% από την αρχική τιμή σχετικά στην YMRS) ήταν 11% (79% στην ομάδα με προσθήκη λιθίου έναντι 68% στην ομάδα με προσθήκη εικονικού φαρμάκου).

Σε μία μακροχρόνια μελέτη (μέχρι 2 έτη θεραπείας) όπου αξιολογήθηκε η πρόληψη των υποτροπών σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά επεισόδια ή μικτά επεισόδια, η κουετιαπίνη ήταν καλύτερη από το εικονικό φάρμακο ως προς την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιουδήποτε επεισοδίου διάθεσης (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού) σε ασθενείς με διπολική διαταραχή I. Ο αριθμός των ασθενών με επεισόδιο διάθεσης ήταν 91 (22,5%) στην ομάδα της κουετιαπίνης, 208 (51,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 95 (26,1%) για τις ομάδες 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 υποδεικνύουν 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). Τα υψηλότερα ποσοστά εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν κουετιαπίνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και διπολική κατάθλιψη. Σε βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διπολικής κατάθλιψης η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 8,9% για την κουετιαπίνη σε σύγκριση με 3,8% για το εικονικό φάρμακο. Σε βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μείζονα καταθλιπτικής διαταραχής η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 5,4% για την κουετιαπίνη σε σύγκριση με 3,2% για το εικονικό φάρμακο. Σε βραχυπρόθεσμη μελέτη μονοθεραπείας ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ηλικιωμένων ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 9,0% για την κουετιαπίνη σε σύγκριση με 2,3% για το εικονικό φάρμακο. Τόσο στη διπολική κατάθλιψη όσο και στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η

συχνότητα εμφάνισης μεμονωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ακαθισία, εξωπυραμιδική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα και μυϊκή ακαμψία) δεν υπερέβη το 4% σε οιαδήποτε θεραπευτική ομάδα.

Σε βραχυπρόθεσμες, σταθερής δόσης (50mg/d έως 800 mg/d), ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (που κυμαίνονται από 3 έως 8 εβδομάδες), η μέση αύξηση βάρους για ασθενείς που έλαβαν κουετιαπίνη κυμαίνονταν από 0,8 kg για την ημερήσια δόση 50 mg έως 1,4 kg για την ημερήσια δόση 600 mg (με χαμηλότερη αύξηση για τη καθημερινή δόση 800 mg), σε σύγκριση με 0,2 kg για τους ασθενείς σε θεραπεία εικονικού φαρμάκου. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν κουετιαπίνη και εμφάνισαν αύξηση σωματικού βάρους $\geq 7\%$ κυμαίνονταν από 5,3% για την ημερήσια δόση 50 mg έως 15,5% για την ημερήσια δόση 400 mg (με χαμηλότερη αύξηση για τα 600 και 800 mg ημερήσιων δόσεων), σε σύγκριση με 3,7% για τους ασθενείς σε θεραπεία εικονικού φαρμάκου.

Μια μελέτη 6 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, λιθίου και κουετιαπίνης XL έναντι εικονικού φαρμάκου και κουετιαπίνης XL σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία υπέδειξε ότι ο συνδυασμός της κουετιαπίνης XL με λίθιο έχει ως αποτέλεσμα περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (63% έναντι 48% στην κουετιαπίνη XL σε συνδυασμό με το εικονικό φάρμακο). Τα αποτελέσματα ασφαλείας έδειξαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν στο 16,8% των ασθενών στην ομάδα με προσθήκη λιθίου και 6,6% στην ομάδα με προσθήκη εικονικού φαρμάκου, η πλειοψηφία των οποίων ήταν τρόμος, ο οποίος αναφέρθηκε στο 15,6% των ασθενών στην ομάδα με προσθήκη λιθίου και 4,9% στην ομάδα με προσθήκη εικονικού φαρμάκου. Η εμφάνιση υπνηλίας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα κουετιαπίνης XL με προσθήκη λιθίου (12,7%) σε σύγκριση με την ομάδα κουετιαπίνης XL με προσθήκη εικονικού φαρμάκου (5,5%). Επιπλέον, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που της ομάδας με προσθήκη λιθίου (8,0%) παρουσίασαν αύξηση βάρους ($\geq 7\%$) στο τέλος της θεραπείας, σε σύγκριση με ασθενείς της ομάδας με προσθήκη εικονικού φαρμάκου (4,7%).

Πιο μακροπρόθεσμες μελέτες υποτροπών είχαν μια ανοιχτή περίοδο (που κυμαίνονταν από 4 έως 36 εβδομάδες) κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κουετιαπίνη, όπου ακολούθησε μια τυχαιοποιημένη περίοδος διακοπής κατά την οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κουετιαπίνη ή εικονικό φάρμακο. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε κουετιαπίνη, η μέση αύξηση βάρους κατά την ανοιχτή περίοδο ήταν 2,56 kg και έως την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου η μέση αύξηση βάρους ήταν 3,22 kg, σε σύγκριση με την έναρξη της ανοιχτής περιόδου. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, η μέση αύξηση βάρους κατά την ανοιχτή περίοδο ήταν 2,39 kg και έως την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου η μέση αύξηση βάρους ήταν 0,89 kg, σε σύγκριση με την έναρξη 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 ανθρωποέτη ασθενών, δεν ήταν υψηλότερη

στους ασθενείς που χορηγήθηκε κουετιαπίνη σε σχέση με αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Σε όλες τις βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων έναρξης $\geq 1,5 \times 10^9/L$, η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον μίας περίπτωσης αλλαγής στον αριθμό ουδετεροφίλων $< 1,5 \times 10^9/L$, ήταν 1,9% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη σε σύγκριση με 1,5% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα αλλαγών $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ ήταν ίδια (0,2%) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε όλες τις κλινικές μελέτες (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοικτής επισημάνσης, φαρμάκου σύγκρισης) σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων έναρξης $\geq 1,5 \times 10^9/L$, η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον μίας περίπτωσης αλλαγής στον αριθμό ουδετεροφίλων $< 1,5 \times 10^9/L$ ήταν 2,9% και $< 0,5 \times 10^9/L$ ήταν 0,21% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κουετιαπίνη.

Η θεραπεία με κουετιαπίνη συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Οι συχνότητες των αλλαγών θυρεοτροπίνης ήταν 3,2% για την κουετιαπίνη έναντι 2,7% για το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης αμοιβαίων, δυνητικά κλινικά σημαντικών αλλαγών τόσο T3 ή T4 και θυρεοτροπίνης σε αυτές τις μελέτες ήταν σπάνιες, και οι παρατηρηθείσες μεταβολές στα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς δεν ήταν συνδεδεμένες με κλινικά συμπτωματικό υποθυρεοειδισμό.

Η μείωση στα συνολικά και ελεύθερα T4 ήταν μέγιστη μέσα στις πρώτες έξι εβδομάδες από την θεραπεία με κουετιαπίνη, με καμία περαιτέρω μείωση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Για περίπου τα 2/3 του συνόλου των περιπτώσεων, η διακοπή της αγωγής με κουετιαπίνη συσχετίστηκε με αντιστροφή των επιπτώσεων στα συνολικά και ελεύθερα T4, ανεξαρτήτως της διάρκειας της αγωγής.

Θολώσεις του καταρράκτη/φακού

Σε μια κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση του καταρρακτογόνου δυναμικού της κουετιαπίνης (200-800 mg/ημέρα) σε σχέση με τη ρισπεριδόνη (2-8 mg/ημέρα) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, το ποσοστό των ασθενών με αυξημένη βαθμό αδιαφάνειας φακού δεν ήταν υψηλότερο στην κουετιαπίνη (4%), σε σύγκριση με τη ρισπεριδόνη (10%), για τους ασθενείς με τουλάχιστον 21 μήνες έκθεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κουετιαπίνης μελετήθηκε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη τριών εβδομάδων για τη θεραπεία της μανίας (n= 284 ασθενείς από τις ΗΠΑ, ηλικίας 10-17). Περίπου το 45% του πληθυσμού των ασθενών είχε μια επιπλέον διάγνωση ΔΕΠΥ. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη έξι εβδομάδων για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας (n= 222 ασθενείς, ηλικίας 13-17). Στις δύο μελέτες, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με γνωστή έλλειψη

απόκρισης στην κουετιαπίνη. Η αγωγή με κουετιαπίνη ξεκίνησε με 50 mg/ημέρα και τη δεύτερη ημέρα αυξήθηκε στα 100 mg/ημέρα. Στη συνέχεια η δόση τιτλοδοτήθηκε σε μια δόση-στόχο (μανία 400-600 mg/ημέρα, σχιζοφρένεια 400-800 mg/ημέρα) χρησιμοποιώντας τα αυξήσεις των 100 mg/ημέρα με χορήγηση δύο ή τρεις φορές την ημέρα.

Στη μελέτη για τη μανία, η διαφορά στην μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη σε συνολική βαθμολογία YMRS (ενεργό μείον εικονικό φάρμακο) ήταν -5,21 για την κουετιαπίνη 400 mg/ημέρα και -6,56 για για την κουετιαπίνη 600 mg/ημέρα. Τα ποσοστά απόκρισης (YMRS βελτίωση $\geq 50\%$) ήταν 64% για την κουετιαπίνη 400 mg/ημέρα, 58% για 600 mg/ημέρα και 37% στο σκέλος εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη για τη σχιζοφρένεια, η διαφορά στην μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη σε συνολική βαθμολογία PANSS (ενεργό μείον εικονικό φάρμακο) ήταν -8,16 για την κουετιαπίνη 400 mg/ημέρα και -9,29 για για την κουετιαπίνη 800 mg/ημέρα. Ούτε η αγωγή με χαμηλή δόση κουετιαπίνης (400 mg/ημέρα) ούτε με υψηλή δόση κουετιαπίνης (800 mg/ημέρα) ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά το ποσοστό απόκρισης των ασθενών, το οποία ορίζεται ως $\geq 30\%$ μείωση από την έναρξη σε ολική βαθμολογία PANSS. Τόσο στη μανία όσο και στη σχιζοφρένεια υψηλότερες δόσεις οδήγησαν σε αριθμητικά μικρότερα ποσοστά ανταπόκρισης.

Μια τρίτη βραχυπρόθεσμη μελέτη μονοθεραπείας ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο με κουετιαπίνη XL σε παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) με διπολική κατάθλιψη, δεν κατέδειξε αποτελεσματικότητα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη συντήρηση της επίδρασης ή την πρόληψη υποτροπών για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Κλινική ασφάλεια

Στις βραχυπρόθεσμες παιδιατρικές μελέτες με κουετιαπίνη που περιγράφηκαν παραπάνω, τα ποσοστά εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων στο ενεργό σκέλος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 12,9% έναντι 5,3% στη μελέτη σχιζοφρένειας, 3,6% έναντι 1,1% στη μελέτη διπολικής μανίας, και 1,1% έναντι 0% στη μελέτη διπολικής κατάθλιψης. Τα ποσοστά αύξησης σωματικού βάρους $\geq 7\%$ έναρξης στο ενεργό σκέλος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 17% έναντι 2,5% στις μελέτες σχιζοφρένειας και διπολικής μανίας, και 13,7% έναντι 6,8% στη μελέτη διπολικής κατάθλιψης. Τα ποσοστά περιστατικών σχετιζόμενων με αυτοκτονία στο ενεργό σκέλος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 1,4% έναντι 1,3% στη μελέτη σχιζοφρένειας, 1,0% έναντι 0% στη μελέτη διπολικής μανίας, και 1,1% έναντι 0% στη μελέτη διπολικής κατάθλιψης. Κατά τη διάρκεια της εκτεταμένης φάσης παρακολούθησης μετά τη μελέτη της διπολικής κατάθλιψης, παρουσιάστηκαν δύο πρόσθετα περιστατικά σχετιζόμενα με αυτοκτονία σε δύο ασθενείς. Ένας από αυτούς τους ασθενείς λάμβανε κουετιαπίνη την εποχή του περιστατικού.

Μακροπρόθεσμη ασφάλεια

Μια ανοικτή επέκταση 26 εβδομάδων στις μελέτες οξείας φάσης (n=380 ασθενείς), με κουετιαπίνη σε ευέλικτες δόσεις 400-800 mg/ημέρα, παρείχε επιπλέον δεδομένα ασφαλείας. Αύξηση της αρτηριακής πίεσης έχει αναφερθεί σε παιδιά και εφήβους καθώς και αυξημένη όρεξη, εξωπυραμидικά συμπτώματα και αύξηση προλακτίνη του ορού με μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους από ό,τι σε ενήλικες ασθενείς (βλ. λήμματα 4.4 και 4.8). Όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους, κατά τη ρύθμιση για κανονική ανάπτυξη μακροπρόθεσμα, χρησιμοποιήθηκε μια αύξηση κατά τουλάχιστον 0,5 τυπικής απόκλισης από την αρχική τιμή στον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ως μέτρο κλινικά σημαντικής αλλαγής· 18,3% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κουετιαπίνη για τουλάχιστον 26 εβδομάδες πληρούσαν αυτό το κριτήριο.

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 νορκουετιαπίνη είναι 35% αυτών που παρατηρήθηκαν με την κουετιαπίνη.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης και της νορκουετιαπίνης 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 νορκουετιαπίνη κυρίως σχηματίζεται 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 (συμπεριλαμβανόμενης της νορκουετιαπίνης), 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. Ωστόσο, σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχωσικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση κουετιαπίνης.

Αποβολή

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

Ειδικοί 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 ανεπάρκεια

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' άτομο τιμές κάθαρσης βρίσκονται μέσα στο εύρος τιμών των φυσιολογικών.

Ηπατική ανεπάρκεια

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. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σ' αυτούς τους ασθενείς (βλέπε λήμμα 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έγινε δειγματοληψία φαρμακοκινητικών δεδομένων σε 9 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών και 12 εφήβους, τα οποία ήταν σε σταθερή κατάσταση θεραπείας με 400 mg κουετιαπίνης δύο φορές την ημέρα. Σε σταθερή κατάσταση, τα επίπεδα κανονικοποιημένης δόσης πλάσματος της μητρικής ένωσης, κουετιαπίνης, σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια με τους ενήλικους, αν και C_{max} στα παιδιά ήταν στο υψηλότερο άκρο του εύρους που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Το AUC και C_{max} για τον ενεργό μεταβολίτη, νορκουετιαπίνη, ήταν υψηλότερα, περίπου 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 στοιχεία 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 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 φακού του οφθαλμού και καταρράκτης. (Για θολώσεις καταρράκτη/φακού, βλέπε λήμμα 5.1).

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής τοξικότητας σε κουνέλια αυξήθηκε η εμβρυϊκή συχνότητα εμφάνισης καρπικής/ταρσαίας καμπής. Αυτή η επίδραση παρουσιάστηκε ταυτόχρονα με έκδηλες επιδράσεις στη μητέρα, όπως μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους. Αυτές οι επιδράσεις ήταν εμφανείς σε παρόμοια επίπεδα μητρικής έκθεσης ή ελαφρώς ανώτερα από εκείνα στον άνθρωπο στη μέγιστη θεραπευτική δόση. Η σχετικότητα αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατηρήθηκε οριακή μείωση αρσενικής γονιμότητας και ψευδοκύηση, παρατεταμένες περιόδοι διοίστρου, αυξημένο προσυνουσιακό διάστημα και μειωμένο ποσοστό εγκυμοσύνης. Αυτές οι επιδράσεις σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και δεν έχουν άμεση σχέση με τους ανθρώπους λόγω των διαφορών μεταξύ των ειδών στον ορμονικό έλεγχο της αναπαραγωγής.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E330)
Φωσφορικό δινάτριο, διυδρικό
Σουκραλόζη (E955)
Γαλάκτωμα σιμεθικόνης (συμπεριλαμβανομένων στεατικών γαλακτωματοποιητών, σορβικού οξέος, βενζοϊκού οξέος, πυκνωτικών και ύδατος)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218)
Παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρας (E216)
Ξανθανικό κόμμι (E415)
Άρωμα λεμονιού L5594 (περιέχει προπυλενογλυκόλη)
Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό: 24 μήνες

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 28 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2-8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία (φιάλη) για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο: Πορτοκαλί (γυαλί τύπου III)

Πώμα: Με παραγέμισμα HDPE, EPE, ασφαλείας για τα παιδιά

Δοσιμετρικό κύπελλο: Διαφανές, πολυπροπυλενίου με χωρητικότητα 30 ml.

Σύριγγα: Σώμα πολυπροπυλενίου, μοβ έμβολο από HDPE με χωρητικότητα 5 ml και δοσιμετρική διαβάθμιση ανά 0,25 ml

Προσαρμογέας φιαλιδίου: Πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας

Μέγεθος συσκευασίας: 150 ml ή 4 x 150 ml. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

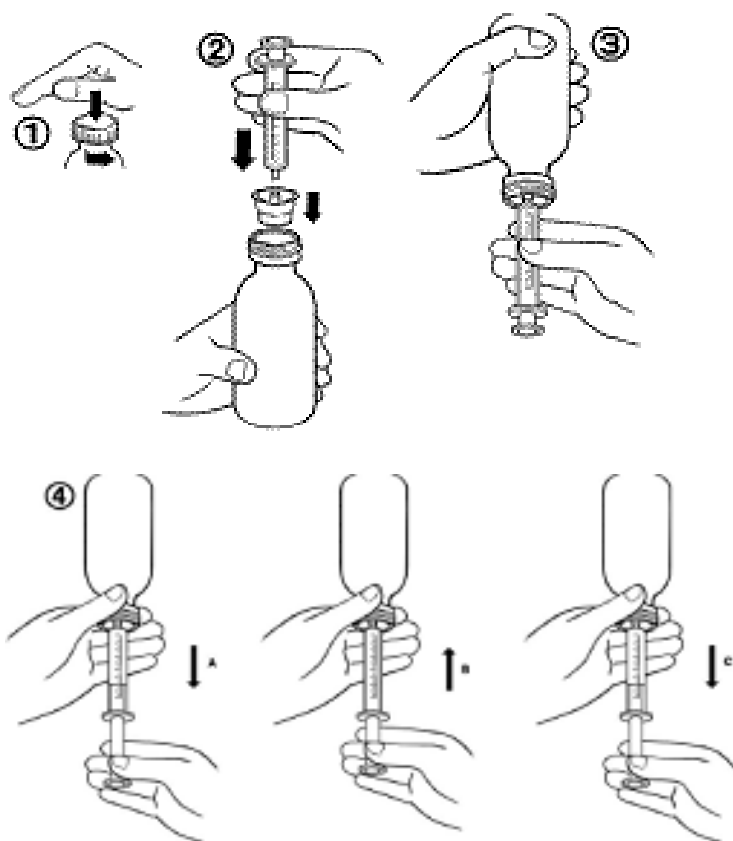
6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ανακινήστε καλά τη φιάλη πριν από τη χρήση.

Οδηγίες για τη χρήση της σύριγγας (για δόσεις 5 ml ή μικρότερες)

1. Για να ανοίξετε το φιαλίδιο, πιέστε το πώμα προς τα κάτω και στρέψτε το αριστερόστροφα (εικόνα 1).
2. Τοποθετήστε τον προσαρμογέα σύριγγας στο στόμιο της φιάλης (σχήμα 2).
3. Πάρτε τη σύριγγα και βάλτε τη στο άνοιγμα του προσαρμογέα (εικόνα 2).
4. Γυρίστε το φιαλίδιο ανάποδα (εικόνα 3).
5. Γεμίστε τη σύριγγα με μια μικρή ποσότητα διαλύματος τραβώντας το έμβολο προς τα κάτω (εικόνα 4α). Κατόπιν ωθήστε το έμβολο προς τα πάνω για να αφαιρέσετε τυχόν φυσαλίδες (εικόνα 4β). Τέλος, τραβήξτε το έμβολο προς τα κάτω στο σωστό σημείο για τη δόση σας όπως αυτή έχει οριστεί από τον ιατρό σας. Η δόση αναγράφεται σε ml (εικόνα 4γ).
6. Γυρίστε το φιαλίδιο όρθιο.
7. Βγάλτε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα. Βάλτε το άκρο της σύριγγας σας στο στόμα σας και ωθήστε το έμβολο σιγά-σιγά προς τα πίσω για να πάρετε το φάρμακο.
8. Πλύνετε τη σύριγγα με νερό και αφήστε τη να στεγνώσει πριν την ξαναχρησιμοποιήσετε.
9. Κλείστε το φιαλίδιο με το πλαστικό βιδωτό πώμα.



Οδηγίες για τη χρήση του δοσιμετρικού κυπέλλου (για δόσεις άνω των 5 ml)

1. Για να ανοίξετε το φιαλίδιο, πιέστε το πώμα προς τα κάτω και στρέψτε το αριστερόστροφα (εικόνα 1).
2. Για δόσεις από 5 ml έως 25 ml, βάλτε το φάρμακο στο δοσιμετρικό κύπελλο μέχρι το σημάδι της απαιτούμενης δοσολογίας (εικόνα 2).
3. Για μια δόση 30 ml (ολόγεμη), βάλτε το φάρμακο στο δοσιμετρικό κύπελλο μέχρι να είναι στο ίδιο επίπεδο ακριβώς με το χείλος του κυπέλλου (εικόνα 3).
4. Πλύνετε το δοσιμετρικό κύπελλο με νερό και αφήστε το να στεγνώσει πριν το ξαναχρησιμοποιήσετε.
5. Κλείστε το φιαλίδιο με το πλαστικό βιδωτό πώμα.



7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN A.E. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λ. Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

96550/15-10-2018

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

02/02/2017

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ