

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Etiaben XR 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Etiaben XR 150 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Etiaben XR 200 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Etiaben XR 300 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Etiaben XR 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Etiaben XR 50 mg δισκίο περιέχει 50 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική).

Το Etiaben XR 150 mg δισκίο περιέχει 150 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική).

Το Etiaben XR 200 mg δισκίο περιέχει 200 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική).

Το Etiaben XR 300 mg δισκίο περιέχει 300 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική).

Το Etiaben XR 400 mg δισκίο περιέχει 400 mg κουετιαπίνης (ως φουμαρική).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Το Etiaben XR 50 mg περιέχει 14,210 mg λακτόζης (άνυδρη) ανά δισκίο

Το Etiaben XR 150 mg περιέχει 42,630 mg λακτόζης (άνυδρη) ανά δισκίο

Το Etiaben XR 200 mg περιέχει 56,840 mg λακτόζης (άνυδρη) ανά δισκίο

Το Etiaben XR 300 mg περιέχει 85,260 mg λακτόζης (άνυδρη) ανά δισκίο

Το Etiaben XR 400 mg περιέχει 113,680 mg λακτόζης (άνυδρη) ανά δισκίο

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Για τα δισκία των 50 mg:

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία, με διαστάσεις  $7,1 \pm 0,1$  χιλιοστά και  $3,2 \pm 0,2$  χιλιοστά, με χαραγμένη την ένδειξη "50" στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Για τα δισκία των 150 mg:

Λευκά έως υπόλευκα, επιμήκη αμφίκυρτα δισκία, με διαστάσεις  $13,6 \pm 0,1$  χιλιοστά,  $6,6 \pm 0,1$  χιλιοστά και  $4,2 \pm 0,2$  χιλιοστά, με χαραγμένη την ένδειξη "150" στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Για τα δισκία των 200 mg:

Λευκά έως υπόλευκα, επιμήκη αμφίκυρτα δισκία, με διαστάσεις  $15,2 \pm 0,2$  χιλιοστά,  $7,7 \pm 0,2$  χιλιοστά και  $4,8 \pm 0,3$  χιλιοστά, με χαραγμένη την ένδειξη "200" στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Για τα δισκία των 300mg:

Λευκά έως υπόλευκα, επιμήκη αμφίκυρτα δισκία, με διαστάσεις  $18,2 \pm 0,2$  χιλιοστά,  $8,2 \pm 0,2$  χιλιοστά και  $5,4 \pm 0,3$  χιλιοστά, με χαραγμένη την ένδειξη "300" στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Για τα δισκία των 400 mg:

Λευκά έως υπόλευκα, οβάλ αμφίκυρτα δισκία, με διαστάσεις  $20,7 \pm 0,2$  χιλιοστά,  $10,2 \pm 0,2$  χιλιοστά και  $6,3 \pm 0,3$  χιλιοστά, με χαραγμένη την ένδειξη "400" στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Etiaben XR ενδείκνυται στην:

- θεραπεία της σχιζοφρένειας
- 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.
- επιπρόσθετη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή που είχαν κατώτερη του βέλτιστου ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να εξετάζουν το προφίλ ασφάλειας του Etiaben XR (βλέπε παράγραφο 4.4).

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

#### Δοσολογία

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

#### **Ενήλικες:**

##### **Για την θεραπεία της σχιζοφρένειας και των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή**

Το Etiaben XR πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα πριν το γεύμα. Η ημερήσια δόση κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 300 mg την 1η ημέρα και 600 mg την 2η ημέρα. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 600 mg ωστόσο αν αιτιολογείται κλινικά η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 800 mg την ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται εντός του αποτελεσματικού εύρους δόσεων, που κυμαίνεται από 400 έως 800 mg/ημέρα. Για την θεραπεία συντήρησης στη σχιζοφρένεια δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

##### **Για την θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή**

Το Etiaben XR πρέπει να χορηγείται 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 στο Etiaben XR για οξεία θεραπεία της διπολικής διαταραχής πρέπει να συνεχίσουν το Etiaben XR στην ίδια δόση χορηγούμενη πριν τη βραδινή κατάκλιση. Η δόση του

Etibaben XR 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. Είναι σημαντικό η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση να χρησιμοποιείται για την θεραπεία συντήρησης.

### **Για επιπρόσθετη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε Μείζονα**

#### **Καταθλιπτική Διαταραχή**

Το Etibaben XR πρέπει να χορηγείται πριν την νυχτερινή κατάκλιση. Η ημερήσια δόση κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 50 mg την 1η και 2η ημέρα, και 150 mg την 3η και 4η ημέρα. Αντικαταθλιπτική δράση παρατηρήθηκε με 150 και 300 mg/ημέρα σε βραχυχρόνιες μελέτες ως επιπρόσθετη θεραπεία (με αμιτριπυλίνη, βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη και βενλαφαξίνη – βλ. παράγραφο 5.1) και με 50 mg/ημέρα σε βραχυχρόνιες μελέτες μονοθεραπείας. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες σε υψηλότερες δόσεις. Ως εκ τούτου, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να διασφαλίζουν ότι χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη θεραπεία, ξεκινώντας με 50 mg/ημέρα. Η ανάγκη αύξησης της δόσης από τα 150 στα 300 mg/ημέρα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ξεχωριστά.

#### **Αλλαγή από τα δισκία κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης**

Για πιο εύκολο δοσολογικό σχήμα, οι ασθενείς στους οποίους ήδη χορηγούνται διηρημένες δόσεις των δισκίων κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης μπορούν να μεταφερθούν στο Etibaben XR λαμβάνοντας την αντίστοιχη συνολική ημερήσια δόση μία φορά την ημέρα. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας για κάθε ασθενή.

#### **Ηλικιωμένοι**

Όπως και με άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες και αντικαταθλιπτικά, το Etibaben XR πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της έναρξης της θεραπείας. Ο ρυθμός τιτλοποίησης της δόσης ίσως χρειασθεί να είναι πιο αργός, και η ημερήσια θεραπευτική δόση μικρότερη αυτής που χορηγείται σε νεότερους ασθενείς. Η μέση τιμή κάθαρσης της κουετιαπίνης από το πλάσμα ήταν κατά 30 - 50% μειωμένη σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με 50 mg την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 50 mg την ημέρα μέχρι την επίτευξη αποτελεσματικής δοσολογίας, ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η δόση πρέπει να ξεκινάει με 50 mg/ημέρα την 1η-3η ημέρα, να αυξάνεται στα 100 mg/ημέρα την 4η ημέρα και στα 150 mg/ημέρα την 8η ημέρα. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, ξεκινώντας από 50 mg/ημέρα. Με βάση την αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ξεχωριστά, αν απαιτείται αύξηση της δόσης στα 300 mg/ημέρα αυτό δεν πρέπει να γίνεται πριν την 22η ημέρα της θεραπείας.

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

#### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Το Etibaben XR 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 Etibaben XR πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ηπατική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της έναρξης της θεραπείας. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να ξεκινούν με 50 mg την ημέρα. Η δόση

μπορεί να αυξάνεται κατά 50 mg την ημέρα, μέχρι την επίτευξη αποτελεσματικής δοσολογίας, ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Etiaben XR πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα, χωρίς τη λήψη τροφής. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην κόβονται, μασώνται ή θρυμματίζονται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του προϊόντος. Η συγχωρήγηση με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, 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 Etiaben XR έχει αρκετές ενδείξεις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το προφίλ ασφαλείας σε σχέση με την εξατομικευμένη διάγνωση του ασθενούς και τη δόση που χορηγείται. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή δεν έχει αξιολογηθεί ως επιπρόσθετη θεραπεία, ωστόσο η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έχει αξιολογηθεί σε ενήλικες ασθενείς ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

#### **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 στην 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/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση**

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις, 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 στενά μέχρι να υπάρξει τέτοια βελτίωση. Σύμφωνα με τη κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώτα στάδια της ανάρρωσης.

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 η κουετιαπίνη συνταγογραφείται μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων 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 πρέπει να παίρνονται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και γι' αυτό πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με 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 πρέπει να συνοδεύει τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) 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 ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Σε μικρότερης διάρκειας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς (ηλικίας μικρότερης από 25 ετών) που ήταν υπό θεραπεία με κουετιαπίνη σε σύγκριση με εκείνους υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,0% έναντι 0%, αντίστοιχα). Σε κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η συχνότητα εμφάνισης συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία που παρατηρήθηκε σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς (ηλικίας μικρότερης από 25 ετών) ήταν 2,1% (3/144) για την κουετιαπίνη και 1,3% (1/75) για το εικονικό φάρμακο. 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 24 έως 64 ετών χωρίς ιστορικό αυτοτραυματισμού κατά τη διάρκεια της χρήσης της κουετιαπίνης με άλλα αντικαταθλιπτικά

### **Μεταβολικός κίνδυνος**

Με δεδομένο τον παρατηρούμενο 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 και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Η χρήση της κουετιαπίνης συσχετίστηκε με την ανάπτυξη ακαθισίας, που χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενικά δυσάρεστη ή δυσφορική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση που συχνά συνοδεύεται από ανικανότητα να κάθεται ή να στέκεται ακίνητος. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί μέσα στις πρώτες εβδομάδες 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 χειροτερέψουν ή ακόμη να εμφανισθούν μετά την 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, και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή 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 συσχετιστεί με ορθοστατική υπόταση και σχετική ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8) τα οποία, όπως και στην υπνηλία έχουν έναρξη συνήθως κατά την αρχική περίοδο τιτλοποίησης της δόσης. Αυτό μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα τυχαίων τραυματισμών (πτώσεις), ιδιαίτερα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να είναι προσεκτικοί μέχρι να εξοικειωθούν με τις πιθανές επιδράσεις 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 τιτλοποίησης, 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 την θεραπεία ασθενών με ιστορικό σπασμών (βλ. παράγραφο 4.8).

### **Κακώθης Νευροληπτικό Σύνδρομο**

Το κακώθης νευροληπτικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κουετιαπίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπερθερμία, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αυξημένα επίπεδα φωσφοκινάσης της κρεατίνης. 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 εμφανούς(ών) προδιαθεσικού(ών) 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 κουετιαπίνη. 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 νορκουετιαπίνη, ένας ενεργός μεταβολίτης της κουετιαπίνης, έχει μέτρια έως ισχυρή συγγένεια προς αρκετούς υποτύπους μουςκαρινικών υποδοχέων. Αυτό συμβάλλει στις ανεπιθύμητες ενέργειες αντανakλώντας 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**

Βλέπε παράγραφο 4.5.

Η συγχωρήγηση κουετιαπίνης με έναν ισχυρό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων όπως η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοτοΐνη, μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα και μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με 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 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).

### **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 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 την χρήση σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του προϊόντος, η κουετιαπίνη δεν συσχετίστηκε με εμμένουσα 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 αντιψυχωτικά, 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 ταυτόχρονη χορήγηση με νευροληπτικά, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παράτασης QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαμία (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.

### **Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις**

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένων συνδρόμων Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, με τη θεραπεία με κουετιαπίνη. Οι σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται συχνά ως ένας συνδυασμός των ακόλουθων συμπτωμάτων: εκτεταμένο δερματικό 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 διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας.

### **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 την 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 αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

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 της κουετιαπίνης διάρκειας 10 εβδομάδων, 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 οξεία μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η θεραπεία συγχορήγησης ήταν καλά ανεκτή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3η εβδομάδα.

### **Λακτόζη**

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

### **Κακή χρήση και κατάχρηση**

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακής 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 (βλέπε 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 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 CYP3A4 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 την διάρκεια θεραπείας με καρβαμαζεπίνη (έναν γνωστό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων), παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της κάθαρσης της κουετιαπίνης

κατά την συγχορήγησή της με καρβαμαζεπίνη. Συνέπεια της αύξησης αυτής της κάθαρσης αποτέλεσε η μείωση της συστηματικής έκθεσης 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 φαινυτοΐνης (άλλος επαγωγέας των μικροσωματικών 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. παράγραφο 4.4).

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

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με τη συγχορήγηση των αντιψυχωσικών ρisperιδόνη 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 τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου και κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 συμπτωμάτων στέρησης, που μπορεί να ποικίλλουν σε βαρύτητα και διάρκεια μετά τη γέννηση. Υπάρχουν αναφορές διέγερσης, υπέρτονίας, υποτονίας, τρόμου, υπνηλίας, αναπνευστικής δυσχέρειας ή διαταραχής πρόσληψης τροφής. Κατά συνέπεια, τα νεογέννητα 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 κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδόσμησης, 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 εξωπυραμидικά συμπτώματα.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών με τη θεραπεία 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 έχουν συσχετισθεί με θεραπεία κουετιαπίνης**

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ , σπάνιες ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10,000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Πολύ Συχνές | Συχνές | Όχι Συχνές | Σπάνιες | Πολύ Σπάνιες | Μη Γνωστές |
|--------------------------------|-------------|--------|------------|---------|--------------|------------|
|                                |             |        |            |         |              |            |

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος                           | Πολύ Συχνές                                                                                                                                                                                                                  | Συχνές                                                                                                                                                                                    | Όχι Συχνές                                                                                          | Σπάνιες                                                                                                       | Πολύ Σπάνιες                              | Μη Γνωστές |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Μειωμένη αιμοσφαιρίνη <sup>22</sup>                                                                                                                                                                                          | Λευκοπενία <sup>1, 28</sup> , μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένα ηωσινόφιλα <sup>27</sup>                                                                                          | Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία, αναιμία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων <sup>13</sup>                   | Ακοκκιοκυτταραιμία <sup>26</sup>                                                                              |                                           |            |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                 |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                           | Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων)                              |                                                                                                               | Αναφυλακτική αντίδραση <sup>5</sup>       |            |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος                   |                                                                                                                                                                                                                              | Υπερπρολακτιναιμία <sup>15</sup> , μειώσεις της ολικής T4 <sup>24</sup> , μειώσεις της ελεύθερης T4 <sup>24</sup> , μειώσεις της ολικής T3 <sup>24</sup> , αυξήσεις της TSH <sup>24</sup> | Μειώσεις της ελεύθερης T3 <sup>24</sup> , Υποθυρεοειδισμός <sup>21</sup>                            |                                                                                                               | Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης |            |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης               | Αυξήσεις των επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού <sup>10,30</sup><br>Αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως LDL χοληστερόλης) <sup>11,30</sup><br>Μειώσεις της HDL χοληστερόλης <sup>17,30</sup><br>Αύξηση βάρους <sup>8,30</sup> | Αυξημένη όρεξη, αυξημένη γλυκόζη αίματος σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα <sup>6,30</sup>                                                                                                        | Υπονατρίαμια <sup>19</sup> , Σακχαρώδης Διαβήτης <sup>1,5</sup><br>Επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη | Μεταβολικό σύνδρομο <sup>29</sup>                                                                             |                                           |            |
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                   |                                                                                                                                                                                                                              | Ανώμαλα όνειρα και εφιάλτες, Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά <sup>20</sup>                                                                                              |                                                                                                     | Υπνοβασία και σχετικές αντιδράσεις όπως ομιλία κατά τον ύπνο και σχετιζόμενη με τον ύπνο διατροφική διαταραχή |                                           |            |

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος                                           | Πολύ Συχνές                                                                                              | Συχνές                                                                                                                                           | Όχι Συχνές                                                                                                 | Σπάνιες                                               | Πολύ Σπάνιες                                                      | Μη Γνωστές                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                       | Ζάλη <sup>4, 16</sup> , υπνηλία <sup>2, 16</sup> , κεφαλαλγία, Εξωπυραμидικά συμπτώματα <sup>1, 21</sup> | Δυσαρθρία                                                                                                                                        | Σπασμοί <sup>1</sup> , Σύνδρομο ανήσυχων ποδών, Όψιμη δυσκινησία <sup>1, 5</sup> , Συγκοπή <sup>4,16</sup> |                                                       |                                                                   |                                                                                                                        |
| Καρδιακές διαταραχές                                                     |                                                                                                          | Ταχυκαρδία <sup>4</sup> , Αίσθημα παλμών <sup>23</sup>                                                                                           | Παράταση του διαστήματος QT <sup>1,12, 18</sup> Βραδυκαρδία <sup>32</sup>                                  |                                                       |                                                                   |                                                                                                                        |
| Οφθαλμικές διαταραχές                                                    |                                                                                                          | Θαμπή όραση                                                                                                                                      |                                                                                                            |                                                       |                                                                   |                                                                                                                        |
| Αγγειακές διαταραχές                                                     |                                                                                                          | Ορθοστατική υπόταση <sup>4,16</sup>                                                                                                              |                                                                                                            | Φλεβική θρομβοεμβολή <sup>1</sup>                     |                                                                   | Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>33</sup>                                                                            |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου |                                                                                                          | Δύσπνοια <sup>23</sup>                                                                                                                           | Ρινίτιδα                                                                                                   |                                                       |                                                                   |                                                                                                                        |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                            | Ξηροστομία                                                                                               | Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος <sup>25</sup>                                                                                                    | Δυσφαγία <sup>7</sup>                                                                                      | Παγκρεατίτιδα <sup>1</sup> , Εντερική απόφραξη/Ειλεός |                                                                   |                                                                                                                        |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                                  |                                                                                                          | Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ορού (ALT) <sup>3</sup> , Αυξήσεις των επιπέδων της γ-γλουταμυλ-τρανσφεράσης (gamma-GT) <sup>3</sup> | Αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφερά - σης ορού (AST) <sup>3</sup>                                       | Ικτερος <sup>5</sup> , Ηπατίτιδα                      |                                                                   |                                                                                                                        |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                          |                                                                                                          |                                                                                                                                                  |                                                                                                            |                                                       | Αγγειοοίδημα <sup>5</sup> , Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>5</sup> | Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση, Πολύμορφο Ερύθημα Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού         |                                                                                                          |                                                                                                                                                  |                                                                                                            |                                                       | Ραβδομυόλυση                                                      |                                                                                                                        |

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος                                     | Πολύ Συχνές                                    | Συχνές                                                      | Όχι Συχνές               | Σπάνιες                                                           | Πολύ Σπάνιες | Μη Γνωστές                                               |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------|
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                       |                                                |                                                             | Κατακράτηση ούρων        |                                                                   |              |                                                          |
| Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου |                                                |                                                             |                          |                                                                   |              | Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών <sup>31</sup> |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού            |                                                |                                                             | Σεξουαλική δυσλειτουργία | Πριαπισμός, γαλακτόρροια, οίδημα μαστών, διαταραχές εμμήνου ρύσης |              |                                                          |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης              | Συμπτώματα στέρησης (διακοπής) <sup>1, 9</sup> | Ήπια εξασθένιση, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα, πυρεξία |                          | Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο <sup>1</sup> , υποθερμία           |              |                                                          |
| Παρακλινικές εξετάσεις                                             |                                                |                                                             |                          | Αυξήσεις της φωσφοκινάσης της κρεατίνης αίματος <sup>14</sup>     |              |                                                          |

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 που σχετίζεται με ζάλη, ταχυκαρδία και σε ορισμένους ασθενείς συγκοπή, ιδιαίτερα κατά την αρχική περίοδο τιτλοποίησης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

5 Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε μόνο στα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία των δισκίων κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης.

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

7 Αύξηση στην αναλογία της δυσφαγίας με κουετιαπίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε μόνο 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  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (ασθενείς  $\geq 18$  ετών) ή  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) ασθενείς  $< 18$  ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση

11 Χοληστερόλη  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (ασθενείς  $\geq 18$  ετών) ή  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) ασθενείς  $< 18$  ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση. Έχει πολύ συχνά παρατηρηθεί αύξηση της LDL χοληστερόλης  $\geq 30$  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 κρεατίνης στο αίμα δεν σχετίζεται με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

15 Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς > των 18 ετών): >20  $\mu g/L$  (>869,56 pmol/L) άνδρες : >30  $\mu g/L$  (>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 ≥450 msec με αύξηση ≥30 msec. Σε μελέτες με κουετιαπίνη 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 επισημάνση. 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 x 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 > = 1,5 x 10<sup>9</sup>/L κατά την έναρξη σε <0,5 x 10<sup>9</sup> /L σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και με βάση τους ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία (<0,5 x 10<sup>9</sup>/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 >1x 10<sup>9</sup> 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 ≤ 3x10<sup>9</sup> 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, αιφνίδιου ανεξήγητου θανάτου, καρδιακής ανακοπής και κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) έχουν αναφερθεί με τη 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), φαρμακευτικής αντίδρασης 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 υπ' όψη και για τα παιδιά και τους εφήβους. Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται σε μεγαλύτερη κατηγορία συχνότητας σε παιδιά και έφηβους 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 κουετιαπίνη και παρουσιάζονται με υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με τους ενήλικες, ή δεν διαπιστώθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων

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)

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Πολύ Συχνές | Συχνές |
|--------------------------------|-------------|--------|
|                                |             |        |

|                                                                          |                                             |                             |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος                                   | Αυξήσεις της προλακτίνης <sup>1</sup>       |                             |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                               | Αυξημένη όρεξη                              |                             |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                       | Εξωπυραμιδικά συμπτώματα <sup>3, 4</sup>    | Συγκοπή                     |
| Αγγειακές διαταραχές                                                     | Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης <sup>2</sup> |                             |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου |                                             | Ρινίτιδα                    |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                            | Έμετος                                      |                             |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης                    |                                             | Ευερεθιστότητα <sup>3</sup> |

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 >100ug/L.
2. Βάσει μεταβολών άνω του κλινικώς σημαντικού ορίου (προσαρμοσμένο από τα κριτήρια των Εθνικών Ιδρυμάτων Υγείας) ή αυξήσεων >20mmHg για συστολική ή >10mmHg 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

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 υπνηλία 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, κώμα 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 σημείων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμπλοκής πολλών 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 βαθμού καρδιακό αποκλεισμό 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.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, υπάρχει καθυστερημένη μέγιστη καταστολή και μέγιστος παλμός και παρατεταμένη ανάνηψη σε σύγκριση με την υπερδοσολογία με κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, έχει αναφερθεί σχηματισμός γαστρικού πηλήματος και συνιστάται κατάλληλη διαγνωστική απεικόνιση για την περαιτέρω καθοδήγηση της διαχείρισης του ασθενούς. Η συνήθης γαστρική πύση μπορεί να μην είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση του πηλήματος λόγω της ομοιάζουσας με κόμμι κολλώδους συνοχής της μάζας.

Η ενδοσκοπική αφαίρεση φαρμακοπηλήματος έχει πραγματοποιηθεί με επιτυχία σε ορισμένες περιπτώσεις.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ 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, νορκουετιαπίνη, αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστικών υποδοχέων. Η κουετιαπίνη και η νορκουετιαπίνη εμφανίζουν συγγένεια προς τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5HT<sub>2</sub>) στον εγκέφαλο, και τους υποδοχείς D<sub>1</sub> και D<sub>2</sub> της ντοπαμίνης. Αυτός ακριβώς ο συνδυασμός ανταγωνισμού των υποδοχέων, με υψηλότερη εκλεκτικότητα προς τους υποδοχείς της 5HT<sub>2</sub> σε σχέση με τους υποδοχείς D<sub>2</sub>, πιστεύεται ότι συμβάλλει στις κλινικές αντιψυχωσικές ιδιότητες της κουετιαπίνης και στην μικρή πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το εξωπυραμιδικό σύστημα σε σύγκριση με τα κλασσικά αντιψυχωσικά. Η κουετιαπίνη και η νορκουετιαπίνη δεν εμφανίζουν αξιοσημείωτη συγγένεια προς τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών, αλλά υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους α<sub>1</sub> αδρενεργικούς υποδοχείς και μέτρια μέτρια συγγένεια προς τους α<sub>2</sub>αδρενεργικούς υποδοχείς. Επίσης, η κουετιαπίνη έχει χαμηλή ή καμία συγγένεια προς τους μουςκαρινικούς υποδοχείς, ενώ η νορκουετιαπίνη 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<sub>1A</sub> από τη νοκουετιαπίνη, μπορεί να συνεισφέρουν στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ως αντικαταθλιπτικού.

#### **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:**

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

Σε προκλινικές μελέτες για την πρόβλεψη εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, η κουετιαπίνη διαφέρει από τα κλασσικά αντιψυχωσικά και εμφανίζει ένα άτυπο προφίλ. Η κουετιαπίνη δεν προκαλεί υπερευσαισθησία των υποδοχέων D<sub>2</sub> της ντοπαμίνης μετά από χρόνια χορήγηση. Η κουετιαπίνη προκαλεί μόνο ελαφρά καταληψία σε δόσεις ικανές να αποκλείσουν τους υποδοχείς D<sub>2</sub> της ντοπαμίνης. Η κουετιαπίνη παρουσιάζει εκλεκτικότητα προς το μεταίχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των μεσομεταιχμιακών 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**

Η αποτελεσματικότητα του κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στην θεραπεία της σχιζοφρένειας αποδείχθηκε σε μια μελέτη 6 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που πληρούσαν τα DSM-IV κριτήρια για σχιζοφρένεια και σε μια ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη μεταφοράς από κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης σε κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κλινικά σταθεροποιημένους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Η κύρια παράμετρος έκβασης στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ήταν η μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας PANSS από την τιμή αναφοράς στην τελική εκτίμηση. Η κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενη σε δοσολογία 400 mg την ημέρα, 600 mg την ημέρα και 800 mg την ημέρα συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική βελτίωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Το μέγεθος της δράσης των 600 mg και 800 mg ήταν μεγαλύτερο από τη δόση των 400 mg.

Στην μία 6 εβδομάδων ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη αλλαγής η κύρια παράμετρος έκβασης ήταν η αναλογία των ασθενών που έδειξαν απουσία αποτελεσματικότητας δηλαδή αυτοί που διέκοψαν την θεραπεία της μελέτης λόγω απουσίας αποτελεσματικότητας ή αυτοί των οποίων η συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS αυξήθηκε κατά 20% ή περισσότερο από την τυχαιοποίηση σε όποια επίσκεψη. Στους σταθεροποιημένους ασθενείς με κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης 400 mg μέχρι 800 mg, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε όταν οι ασθενείς άλλαξαν στην αντίστοιχη ημερήσια δόση της κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα.

Σε μία μακρόχρονη μελέτη σε σταθεροποιημένους ασθενείς με σχιζοφρένεια που συνέχισαν τη θεραπεία με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης για 16 εβδομάδες, η κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη των υποτροπών. Ο εκτιμώμενος κίνδυνος υποτροπών μετά από θεραπεία 6 μηνών ήταν 14,3% για την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σύγκριση με 68,2% για το εικονικό φάρμακο. Η μέση δόση ήταν 669 mg. Δεν υπήρχαν επιπλέον ευρήματα ασφάλειας που να σχετίζονται με την θεραπεία με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης για διάστημα έως 9 μήνες (μέση τιμή 7 μήνες). Ιδιαίτερα, με την μακρόχρονη θεραπεία με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν αυξήθηκαν οι αναφορές ανεπιθύμητων ενέργειων που σχετίζονται με το εξωπυραμιδικό σύστημα και την αύξηση του βάρους.

### **Διπολική διαταραχή**

Στην θεραπεία μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων, σε δύο μελέτες μονοθεραπείας, η κουετιαπίνη έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στην ελάττωση των μανιακών συμπτωμάτων σε 3 και 12 εβδομάδες. Σε μία συμπληρωματική μελέτη 3 εβδομάδων αποδείχθηκε περαιτέρω η σημαντικότερη αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η δοσολογία της κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης κυμαινόταν από 400 έως 800 mg/ημέρα και η μέση δοσολογία ήταν περίπου 600 mg/ημέρα. 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.

Σε μία κλινική μελέτη, σε ασθενείς με καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική I ή II διαταραχή, η κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης 300 mg/ημέρα έδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συνολικής βαθμολογίας MADRS (κλίμακα αξιολόγησης της κατάθλιψης των Montgomery-Asberg).

Σε 4 επιπλέον κλινικές μελέτες με κουετιαπίνη, 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 κουετιαπίνη 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 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 τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου και κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 διάθεσης (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού), σε ασθενείς με διπολική διαταραχή I. 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.

### **Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή**

Σε δύο βραχυχρόνιες (6 εβδομάδες) μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν επιδείξει ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον ένα αντικαταθλιπτικό. Η κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης 150 mg και 300 mg/ημέρα, χορηγούμενη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη συνεχιζόμενη αντικαταθλιπτική θεραπεία (αμιτριπτυλίνη, βουπροπρόνη, σιταλοπράμη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη ή βενλαφαζίνη) επέδειξε ανωτερότητα έναντι της μονοθεραπείας με αντικαταθλιπτικά στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως μετρήθηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στη MADRS (μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων έναντι του εικονικού φαρμάκου 2-3,3 βαθμοί).

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή δεν έχει αξιολογηθεί ως επιπρόσθετη θεραπεία, ωστόσο η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έχει αξιολογηθεί σε ενήλικους ασθενείς ως μονοθεραπεία (βλ. παρακάτω).

Οι ακόλουθες μελέτες πραγματοποιήθηκαν με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ως μονοθεραπεία, ωστόσο η κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδείκνυται μόνο για χρήση ως επιπρόσθετη θεραπεία:

Σε τρεις από τις τέσσερις βραχυχρόνιες (μέχρι 8 εβδομάδες) μελέτες μονοθεραπείας, σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης 50 mg, 150 mg και 300 mg/ημέρα επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως μετρήθηκε από την βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων έναντι του εικονικού φαρμάκου 2-4 βαθμοί).

Σε μία μελέτη μονοθεραπείας πρόληψης υποτροπών, ασθενείς με καταθλιπτικά επεισόδια σταθεροποιημένοι σε ανοιχτή θεραπεία με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης για τουλάχιστον 12 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως είτε σε εικονικό φάρμακο για μέχρι και 52 εβδομάδες. Η μέση δόση της κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της φάσης τυχαιοποίησης ήταν 177 mg/ημέρα. Η συχνότητα εμφάνισης υποτροπής ήταν 14,2% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης και 34,4% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Σε μία βραχυχρόνια (9 εβδομάδες) μελέτη με ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς άνοια (ηλικίας 66 έως 89 ετών) με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, το κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης με ευέλικτη χορήγηση εύρους από 50 mg έως 300 mg/ημέρα επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως μετρήθηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στη MADRS (μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων έναντι του εικονικού φαρμάκου -7,54). Σε αυτήν τη μελέτη οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης έλαβαν 50 mg/ημέρα την 1η-3η ημέρα, η δόση μπορούσε να αυξηθεί στα 100 mg/ημέρα την 4η ημέρα, 150 mg/ημέρα την 8<sup>η</sup> ημέρα και μέχρι τα 300 mg/ημέρα ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή. Η μέση δόση της κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν 160 mg/ημέρα. Εκτός από την συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμидικών συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8 και 'Κλινική Ασφάλεια' παρακάτω) η ανοχή στην κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες (ηλικίας 18-65 ετών). Η αναλογία των τυχαιοποιημένων ασθενών ηλικίας άνω των 75 ετών ήταν 19%.

### **Κλινική ασφάλεια**

Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο στη σχιζοφρένεια και στη διπολική μανία η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμидικών 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 εξωπυραμидικών συμπτωμάτων παρατηρήθηκε στους ασθενείς υπό θεραπεία με κουετιαπίνη σε σύγκριση με εκείνους υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και διπολική κατάθλιψη. Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο στη διπολική κατάθλιψη η συνολική συχνότητα εμφάνισης

εξωπυραμидικών συμπτωμάτων ήταν 8,9% για την κουετιαπίνη σε σύγκριση με 3,8% για το εικονικό φάρμακο. Σε βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες μονοθεραπείας σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμидικών συμπτωμάτων ήταν 5,4% για την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης και 3,2% για το εικονικό φάρμακο. Σε βραχυχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμидικών συμπτωμάτων ήταν 9,0% για την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης και 2,3% για το εικονικό φάρμακο. Τόσο στη διπολική κατάθλιψη όσο και στην μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η συχνότητα εμφάνισης των εξατομικευμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ ακαθισία, εξωπυραμидική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα και μυϊκή δυσκαμψία) δεν ξεπερνούσε το 4% σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας.

Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες (που κυμαίνονται από 3 έως 8 εβδομάδες) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με σταθερή δόση (50 mg/ημέρα έως 800 mg/ημέρα), η μέση αύξηση του σωματικού βάρους για τους ασθενείς υπό θεραπεία με κουετιαπίνη κυμάνθηκε από 0,8 kg για την ημερήσια δόση των 50 mg έως 1,4 kg για την ημερήσια δόση των 600 mg (με χαμηλότερη πρόσληψη για την ημερήσια δόση των 800 mg), σε σύγκριση με τα 0,2 kg για τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό επί τοις εκατό των ασθενών υπό θεραπεία με κουετιαπίνη που προσέλαβαν  $\geq 7\%$  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 πρόσληψη για τις ημερήσιες δόσεις των 600 και 800 mg), σε σύγκριση με το 3,7% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου και κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία έδειξε ότι ο συνδυασμός κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης με λίθιο οδηγεί σε περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα (63% έναντι 48% στην κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο). Τα αποτελέσματα ασφάλειας έδειξαν υψηλότερη συχνότητα αναφερόμενων εξωπυραμидικών 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 περιελάμβανε 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 παρατεταμένης αποδέσμευσης και λιθίου (12,7%) σε σύγκριση με την ομάδα λήψης της κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης με το εικονικό φάρμακο (5,5%). Επιπλέον, υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στην ομάδα προσθήκης του λιθίου (8,0%) είχαν πρόσληψη 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 κυμαίνονταν 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 τις κλινικές 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 τη 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 συνοδευόταν 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 την 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. Ακολουθώντας, 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 μείων εικονικό φάρμακο) ήταν -5,21 για το δισκίο κουετιαπίνης 400 mg/ημέρα και -6,56 για το δισκίο κουετιαπίνης 600 mg/ημέρα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης (βελτίωση YMRS  $\geq 50\%$ ) ήταν 64% για το δισκίο κουετιαπίνης 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 μείων 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 την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε παιδιά και έφηβους 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 εξωπυραμидικών 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 ασφαλείας. Αναφέρθηκαν αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους, ενώ αυξημένη όρεξη, εξωπυραμидικά συμπτώματα και αυξήσεις της προλακτίνης του ορού αναφέρθηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους παρά σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παραγράφους 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 τουλάχιστον 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 μετά από χορήγηση από το στόμα. Η κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της κουετιαπίνης και της νορκουετιαπίνης περίπου 6 ώρες μετά την χορήγηση ( $T_{max}$ ). 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 και ανάλογη με τη δόση σε δόσεις μέχρι 800 mg χορηγούμενες μία φορά την ημέρα. Όταν συγκρίνεται η κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα με την ίδια συνολική ημερήσια δόση της φουμαρικής κουετιαπίνης άμεσης αποδέσμευσης (κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης) χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα, το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι αντίστοιχο, αλλά η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) είναι 13% χαμηλότερη σε σταθερή κατάσταση. Όταν συγκρίνεται η κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης με την κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης, το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) του μεταβολίτη νορκουετιαπίνης είναι 18% χαμηλότερο.

Σε μία μελέτη που εξέτασε την επίδραση της τροφής στην βιοδιαθεσιμότητα της κουετιαπίνης, βρέθηκε ότι τα πολύ λιπαρά γεύματα προκαλούν στατιστικά σημαντική αύξηση στην μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) και στο εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, περίπου 50% και 20% αντίστοιχα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η επίδραση των πολύ λιπαρών γευμάτων στην φαρμακοτεχνική μορφή μπορεί να είναι μεγαλύτερη. Αντιθέτως, ένα ελαφρύ γεύμα δεν έχει σημαντική δράση στην μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) και στο εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της κουετιαπίνης. Συνιστάται η κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα χωρίς τροφή.

#### 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 αποβάλλεται μέσω του CYP3A4.

Σε μελέτες *in vitro* 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* 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 του άλλου φαρμάκου μέσω του κυτοχρώματος P450. Από μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι η κουετιαπίνη μπορεί να προκαλέσει επαγωγή στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ωστόσο, σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχωσικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση κουετιαπίνης.

#### Αποβολή:

Οι χρόνοι ημιπερίοδου ζωής της αποβολής της κουετιαπίνης και της νορκουετιαπίνης είναι περίπου 7 και 12 ώρες αντίστοιχα. Περίπου το 73% ραδιοσημασμένων παραγώγων εκκρίνεται στα ούρα και το 21% στα κόπρανα με λιγότερο από 5% της ραδιενέργειας να αντιπροσωπεύει αμετάβλητα παράγωγα που σχετίζονται με το φάρμακο. Το μέσο μοριακό κλάσμα δόσης της ελεύθερης κουετιαπίνης και ο δραστηριός μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο πλάσμα, η νορκουετιαπίνη απεκκρίνονται στα ούρα σε ποσοστό <5%.

#### Ειδικοί πληθυσμοί:

##### Φύλο:

Η φαρμακοκινητική 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 παρατηρείται 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/1,73m), αλλά οι κατ' άτομο 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 γνωστή ηπατική ανεπάρκεια (σταθερή αλκοολική κίρρωση). Εφόσον η κουετιαπίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία αναμένονται υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα. 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 (κουετιαπίνη) δύο φορές ημερησίως. Στη σταθερή κατάσταση, τα κανονικοποιημένα με τη δόση επίπεδα στο πλάσμα

της μητρικής ένωσης, κουετιαπίνης, σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) ήταν γενικώς παρόμοια με αυτά των ενηλίκων, αν και το C<sub>max</sub> στα παιδιά ήταν στο υψηλότερο όριο της κλίμακας που παρατηρείται στους ενήλικες. Τα AUC και C<sub>max</sub> του δραστικού μεταβολίτη, νορκουετιαπίνης, 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. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε παιδιά και εφήβους.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπήρξαν στοιχεία γονοτοξικότητας σε μια σειρά γονοτοξικών 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 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 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 ψευδοκύνησης, παρατεταμένες περιόδους διοίστρου, αυξημένο χρονικό διάστημα προ συνουσίας και μειωμένο ποσοστό κυήσεων. Οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και δεν σχετίζονται άμεσα με τον άνθρωπο λόγω των διαφορών μεταξύ των ειδών στον ορμονικό έλεγχο της αναπαραγωγής.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας

Μεθακρυλικό οξύ-ακρυλικός αιθυλεστέρας συμπολυμερές (1:1) (Eudragit L-100-55)

Άνυδρη λακτόζη

Κρυσταλλική μαλτόζη

Τάλκης

Στεατικό Μαγνήσιο, φυτικό

#### Επικάλυψη

Μεθακρυλικό οξύ - ακρυλικός αιθυλεστέρας συμπολυμερές (1:1) (Eudragit L-100-55)

Κιτρικό τριαιθύλιο (Citrofol)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

Τα Etiaben XR δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι συσκευασμένα σε λευκή αδιαφανή συσκευασία blister PVC/PCTFE-Alu. Για όλες τις μορφές είναι εγκεκριμένες οι συσκευασίες των 10, 30, 50, 60 ή 100 δισκίων ανά συσκευασία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

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

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

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

16<sup>ο</sup> χλμ. Αθηνών-Λαμίας,

145 64 Κηφισιά, Ελλάδα

Τηλ.: 210 6254630

Fax: 210 6202305

E-mail: bennett@bennett.gr

### **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

50 mg: 111113/19/17-02-2020

150 mg: 111627/19/17-02-2020

200 mg: 19266/17-02-2020

300 mg: 19267/17-02-2020

400 mg: 19268/17-02-2020

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

12 Σεπτεμβρίου 2017

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

03/2022