

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

QUETIAPINE/GENERIC 25 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

QUETIAPINE/GENERIC 100 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

QUETIAPINE/GENERIC 200 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

QUETIAPINE/GENERIC 300 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg κουετιαπίνης, ως κουετιαπίνη φουμαρική

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg κουετιαπίνης, ως κουετιαπίνη φουμαρική

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg κουετιαπίνης, ως κουετιαπίνη φουμαρική

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg κουετιαπίνης, ως κουετιαπίνη φουμαρική

Έκδοχο(α):

Λακτόζη μονοϋδρική

Για τα 25 mg: 4,50 mg ανά δισκίο

Για τα 100 mg: 18,00 mg ανά δισκίο

Για τα 200 mg: 36,00 mg ανά δισκίο

Για τα 300 mg: 54,00 mg ανά δισκίο

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

QUETIAPINE/GENERIC 25 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

QUETIAPINE/GENERIC 100 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

QUETIAPINE/GENERIC 200 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

QUETIAPINE/GENERIC 300 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Το δισκίο μπορεί να χωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της σχιζοφρένειας.

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Ενήλικες

Για την θεραπεία της σχιζοφρένειας η συνολική ημερήσια δόση για τις τέσσερις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι 50 mg (την 1^η ημέρα), 100 mg (την 2^η ημέρα), 200 mg (την 3^η ημέρα) και 300 mg (την 4^η ημέρα).

Από την 4^η ημέρα και μετά, η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται εντός του συνήθους αποτελεσματικού εύρους δόσεων, που κυμαίνεται από 300 έως 450 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή του κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να προσαρμοστεί σε εξατομικευμένο επίπεδο εντός εύρους των 150 έως 750 mg/ημέρα.

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

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

Ηλικιωμένοι

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

Παιδιά και Εφηβοί

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

Νεφρική ανεπάρκεια

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

Ηπατική ανεπάρκεια

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

4.3 Αντενδείξεις

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

Η συγχορήγηση με αναστολείς του ισοενζύμου 3A4 του κυτοχρώματος P450, όπως αναστολείς της HIV-πρωτεάσης, αντιμυκητιασικούς παράγοντες της ομάδας των αζολών, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. επίσης 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακό

Το QUETIAPINE/GENERICΣ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διεγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο, αγγειοεγκεφαλική νόσο, ή άλλες προδιαθεσικές καταστάσεις για υπόταση. Η κουετιαπίνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα κατά την αρχική περίοδο αύξησης της δόσης. Η ενέργεια αυτή απαντάται συχνότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με του νεώτερους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης, ή επιβράδυνσης της βαθμιαίας της αύξησής της, εάν συμβεί κάτι τέτοιο.

Παράταση του διαστήματος QT

Το QUETIAPINE/GENERICΣ θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT. Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και κατά τη χρήση σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η κουετιαπίνη δε συσχετίστηκε με επιμέρους αύξηση του απόλυτου διαστήματος QT. Με τη λήψη υπερβολικής δόσης, ωστόσο (βλέπε παράγραφο 4.9), σημειώθηκε παράταση του διαστήματος QT.

Όπως ισχύει και για τα άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η κουετιαπίνη συνταγογραφείται μαζί με φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό πως προκαλούν αύξηση του διαστήματος QTc, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παράτασης του διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτροφία καρδιάς, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησαιμία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια

Το QUETIAPINE/GENERICΣ δεν έχει εγκριθεί για την ένδειξη της θεραπείας ασθενών με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια.

Σε τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με το εικονικό φάρμακο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμό ασθενών με άνοια σημειώθηκε περίπου τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη λήψη ορισμένων άτυπων αντιψυχωσικών. Ο μηχανισμός ανάπτυξης αυτού του αυξημένου κινδύνου δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου για τα άλλα αντιψυχωσικά ή για άλλους πληθυσμούς ασθενών. Το QUETIAPINE/GENERICΣ θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς στους οποίους απαντούν προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε μία μεταανάλυση των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων, αναφέρθηκε πως οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που σχετίζεται με ψύχωση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια δύο μελετών διάρκειας 10 εβδομάδων που πραγματοποιήθηκαν με το QUETIAPINE/GENERICΣ στον ίδιο πληθυσμό ασθενών (n= 710, μέση ηλικία: 83 έτη, εύρος: 56-99 έτη), η συχνότητα της θνησιμότητας στους ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με το QUETIAPINE/GENERICΣ ήταν 5,5% έναντι 3,2% στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες απεβίωσαν από διάφορα αίτια τα οποία ήταν ανάλογα των εκτιμήσεων για τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Τα δεδομένα αυτά δεν τεκμηριώνουν την ύπαρξη κάποιας αιτιολογικής συσχέτισης ανάμεσα στη θεραπεία με το QUETIAPINE/GENERICΣ και το θάνατο των ηλικιωμένων ασθενών που πάσχουν από άνοια.

Σπασμοί

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

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

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

Όψιμη Δυσκινησία

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή η διακοπή της κουετιαπίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο

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

Αλληλεπιδράσεις

Βλέπε επίσης 4.5. Η ταυτόχρονη χορήγηση της κουετιαπίνης με έναν ισχυρό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων όπως η καρβαμαζεπίνη ή η φαινυτοΐνη, μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με την κουετιαπίνη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων, η έναρξη της θεραπείας με την κουετιαπίνη πρέπει να γίνεται μόνο στην περίπτωση που ο θεράπων ιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος της θεραπείας με την κουετιαπίνη υπερσχύει του κινδύνου από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή στη θεραπεία με τον επαγωγέα, να γίνεται σταδιακά, και εφόσον απαιτείται, να αντικαθίσταται από έναν μη-επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο). Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση με νευροληπτικά.

Υπεργλυκαιμία

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

Πρόσθετες πληροφορίες

Τα στοιχεία σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση κουετιαπίνης με βαλπροϊκό νάτριο (divalproex) ή με λίθιο σε μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η συνδυασμένη θεραπεία έγινε καλά ανεκτή (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3^η εβδομάδα. Μία δεύτερη μελέτη δεν κατέδειξε αθροιστική δράση την 6^η εβδομάδα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από τη συνδυασμένη αγωγή μετά από την 6^η εβδομάδα.

Λακτόζη

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

Απόσυρση

Έχουν περιγραφεί έντονα συμπτώματα στερητικού συνδρόμου μετά από απότομη διακοπή αντιψυχωσικών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου του QUETIAPINE/GENERICS. Συνιστάται η απόσυρση να γίνεται σταδιακά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αλληλεπιδράσεις με κεντρικώς δρώντα φάρμακα και οινόπνευμα

Δεδομένων των επιδράσεων της κουετιαπίνης επί του κεντρικού νευρικού συστήματος, η χρήση των δισκίων της κουετιαπίνης θα πρέπει να παραγματοποιείται με προσοχή κατά τη συγχορήγηση με άλλα κεντρικώς δρώντα φάρμακα και με οινόπνευμα.

Φάρμακα που προκαλούν παράταση του διαστήματος QT και αναστολείς του μεταβολισμού.

Συνιστάται να δίδεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της κουετιαπίνης με φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό πως παρατείνουν το διάστημα QT, με φάρμακα που διαταράσσουν το ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών και με τα φάρμακα εκείνα που είναι γνωστοί αναστολείς του μεταβολισμού (αναστολείς του κυτοχρώματος P450). Το ένζυμο (CYP) 3A4 του κυτοχρώματος P450 είναι αυτό που ως επί το πλείστον ευθύνεται για το μεταβολισμό της κουετιαπίνης μέσω του κυτοχρώματος P450. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση κουετιαπίνης (στη δόση των 25 mg) με κετοконаζόλη, έναν αναστολέα του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση της AUC της κουετιαπίνης κατά 5 έως 8 φορές. Βάσει των παραπάνω, η συγχορήγηση κουετιαπίνης με αναστολείς του CYP3A4 αντενδείκνυται.

Χυμός γκρέιπφρουτ

Δεν συνιστάται η λήψη της κουετιαπίνης μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Επαγωγείς ηπατικών ενζύμων

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

Αντικαταθλιπτικά

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

Αντιψυχωσικά

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

Σιμετιδίνη

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης δε μεταβλήθηκε μετά από συγχορήγηση σιμετιδίνης.

Λίθιο

Η φαρμακοκινητική του λιθίου δε μεταβλήθηκε όταν συγχορηγήθηκε με κουετιαπίνη.

Βαλπροϊκό (οξύ)

Η φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού νατρίου και της κουετιαπίνης δε μεταβλήθηκαν σε κλινικά σημαντικό βαθμό όταν αυτά συγχορηγήθηκαν.

Καρδιαγγειακά φάρμακα

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης κατά τη διάρκεια της κύησης στον άνθρωπο δεν έχουν επιβεβαιωθεί (βλ. παράγραφο 5.3). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις αρνητικών επιδράσεων μέσα από μελέτες σε ζώα, αν και δεν έχουν εξετασθεί οι πιθανές δράσεις στους οφθαλμούς των εμβρύων. Συνεπώς, το QUETIAPINE/GENERICs θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερσκελίζουν τους πιθανούς κινδύνους. Σε κύσεις κατά τις οποίες χορηγήθηκε κουετιαπίνη παρατηρήθηκαν συμπτώματα στερεοτικού συνδρόμου στα νεογνά.

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεδομένων των κύριων δράσεών 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 (ΑΕ) με την κουετιαπίνη είναι υπνηλία, ζάλη, ξηροστομία, ελαφρά εξασθένιση, δυσκοιλιότητα, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση και δυσπεψία. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, αύξηση βάρους, συγκοπή, κακώθης νευροληπτικό σύνδρομο, λευκοπενία, ουδετεροπενία και περιφερικό οίδημα, έχουν συσχετισθεί με την κουετιαπίνη.

Η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕ που σχετίζονται με τη θεραπεία της κουετιαπίνης, ταξινομούνται στον ακόλουθο πίνακα σύμφωνα με το υπόδειγμα που συστήνεται από το Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών (CIOMS III Working Group; 1995).

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών παραθέτονται σύμφωνα με του ακόλουθους

ορισμούς: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές:

Αύξηση βάρους, αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST)⁴

Όχι συχνές:

Αύξηση των επιπέδων της γ -GT⁴, αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του ορού σε άτομα στα οποία δεν είχε προηγηθεί νηστεία, αύξηση της ολικής χοληστερόλης

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές:

Ταχυκαρδία⁵

Σπάνιες:

Ξαφνικός ανεξήγητος θάνατος⁸, καρδιακή ανακοπή⁸, κοιλιακές αρρυθμίες⁸ (κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία), πατάταση διαστήματος QT⁸, Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου⁸ (Torsades de pointes)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές:

Λευκοπενία³

Όχι συχνές:

Ηωσινοφιλία

Πολύ σπάνιες:

Ουδετεροπενία³

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές:

Ζάλη⁵, υπνηλία², κεφαλαλγία

Συχνές:

Συγκοπή⁵

Όχι συχνές:

Σπασμοί¹

Πολύ σπάνιες:

Όψιμη δυσκινησία⁷

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Συχνές:

Ρινίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές:

ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες:

Αγγειοοίδημα⁷, σύνδρομο Stevens-Johnson⁷

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες:

Υπεργλυκαιμία^{1,6,7}, Σακχαρώδης Διαβήτης^{1,6,7}

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές:

Ορθοστατική υπόταση⁵

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές:

Ήπια εξασθένιση, περιφερικό οίδημα

Σπάνιες:

Κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο¹

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: Υπερευαισθησία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: Ίκτερος⁷

Πολύ σπάνιες: Ηπατίτιδα⁷

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες: Πριαπισμός

¹ Βλέπε παράγραφο 4.4

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

³ Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με κουετιαπίνη, δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις επιμένουσας σοβαρής ουδετεροπενίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, η λευκοπενία και/ή η ουδετεροπενία υποχωρούν μετά τη διακοπή της θεραπείας με την κουετιαπίνη. Πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για λευκοπενία και/ή η ουδετεροπενία περιλαμβάνουν προϋπάρχοντα χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων στο αίμα και ιστορικό λευκοπενίας και/ή ουδετεροπενίας προκαλούμενης από φάρμακα.

⁴ Ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST) ή των επιπέδων της γ -GT, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κουετιαπίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη συνέχιση της θεραπείας με την κουετιαπίνη.

⁵ Όπως με άλλα αντιψυχωσικά που αποκλείουν τους α_1 -αδρενεργικούς υποδοχείς, η κουετιαπίνη μπορεί γενικά να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, σε συνδυασμό με ζάλη, ταχυκαρδία και σε ορισμένους ασθενείς, συγκοπή, ιδιαίτερα κατά την αρχική περίοδο της δοσολόγησης (βλέπε παράγραφο 4.4)

⁶ Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη.

⁷ Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε μόνο στα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

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

⁸ Οι δράσεις αυτές είναι χαρακτηριστικές της φαρμακοθεραπευτικής κατηγορίας των νευροληπτικών.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες, η εμπειρία από υπερδοσολογία με κουετιαπίνη είναι περιορισμένη. Έχουν ληφθεί δόσεις κουετιαπίνης που υπολογίζονται σε έως 20 g, χωρίς θανατηφόρα κατάληξη. Οι ασθενείς συνήλθαν χωρίς επιπλοκές. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές υπερδοσολογίας μόνο με κουετιαπίνη που είχαν σαν συνέπεια θάνατο ή κόμα ή παράταση του διαστήματος QT.

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

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την κουετιαπίνη. Σε περιπτώσεις σοβαρών συμπτωμάτων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμπλοκής και άλλων συγχορηγούμενων φαρμάκων, και συνιστάται η λήψη μέτρων εντατικής παρακολούθησης, περιλαμβανομένης της επίτευξης και διατήρησης ανοικτών των αεραγωγών, της εξασφάλισης επαρκούς οξυγόνωσης και αερισμού, και της παρακολούθησης και

υποστήριξης του καρδιαγγειακού συστήματος. Παρόλο που δεν έχει διερευνηθεί η επίδραση που μπορεί να έχει η παρεμπόδιση της απορρόφησης του φαρμάκου σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο πραγματοποίησης γαστρικής πλύσης (μετά από διασωλήνωση, εάν ο ασθενής είναι αναισθητός) και η χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με κάποιο καθαρτικό. Η στενή ιατρική επιτήρηση και παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζονται μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψυχωσικά
Κωδικός ATC: N05A H04

Μηχανισμός δράσης

Η κουετιαπίνη είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας, που αλληλεπιδρά με ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστικών υποδοχέων. Η κουετιαπίνη εμφανίζει συγγένεια προς τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5HT₂) στον εγκέφαλο, και τους υποδοχείς D₁ και D₂ της ντοπαμίνης. Αυτός ακριβώς ο συνδυασμός ανταγωνισμού των υποδοχέων, με υψηλότερη εκλεκτικότητα προς τους υποδοχείς της 5HT₂ σε σχέση με τους υποδοχείς D₂, πιστεύεται ότι συμβάλλει στις αντιψυχωσικές ιδιότητες της κουετιαπίνης και στην μικρή τάση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το εξωπυραμιδικό σύστημα. Η κουετιαπίνη εμφανίζει επίσης υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους α₁ αδρενεργικούς υποδοχείς, με μικρότερη συγγένεια προς τους α₂ αδρενεργικούς υποδοχείς, αλλά χωρίς κάποια αξιοσημείωτη συγγένεια προς τους χολινεργικούς, μουσκαρινικούς υποδοχείς ή τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών.

Η κουετιαπίνη είναι δραστική σε δοκιμασίες ελέγχου της αντιψυχωσικής δράσης, όπως η υπό ειδικές συνθήκες αντίδραση αποφυγής. Επίσης αναστέλλει τη δράση των αγωνιστών της ντοπαμίνης, μετρούμενη είτε σε σχέση με τη συμπεριφορά, είτε ηλεκτροφυσιολογικά, και αυξάνει τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της ντοπαμίνης, που αποτελεί νευροχημικό δείκτη του αποκλεισμού των D₂ υποδοχέων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε προκλινικές μελέτες για την πρόβλεψη εμφάνισης ή μη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, η κουετιαπίνη διαφέρει από τα συνήθη αντιψυχωσικά και εμφανίζει ένα άτυπο φαρμακολογικό προφίλ. Η κουετιαπίνη δεν προκαλεί υπερευαισθησία των υποδοχέων D₂ της ντοπαμίνης μετά από χρόνια χορήγηση. Η κουετιαπίνη προκαλεί μόνο ελαφρά καταληψία σε δόσεις ικανές να αποκλείσουν τους υποδοχείς D₂ της ντοπαμίνης. Η κουετιαπίνη παρουσιάζει εκλεκτικότητα προς το μεταιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των 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. Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, η κουετιαπίνη αναμένεται να έχει ελάχιστη τάση για εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι παράγοντες με μικρότερη προδιάθεση για εξωπυραμιδικά συμπτώματα, μπορεί επίσης να έχουν μικρότερη προδιάθεση για πρόκληση όψιμης δυσκινησίας. (βλ. παράγραφο 4.8).

Κλινική αποτελεσματικότητα

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

mg/ημέρα, δεν παρουσίασε στοιχεία αύξησης των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή της σύγχρονης χρήσης αντιχολινεργικών.

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

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

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

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

Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κουετιαπίνη είναι αποτελεσματική όταν χορηγείται δύο φορές την ημέρα, παρόλο που η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης εμφανίζει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 7 ώρες. Αυτό υποστηρίζεται επιπλέον με δεδομένα από μια μελέτη με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η οποία προσδιόρισε ότι για την κουετιαπίνη, η σύνδεση με τους υποδοχείς της 5HT₂ και τους D₂ υποδοχείς διατηρείται μέχρι 12 ώρες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 800 mg /ημέρα δεν έχουν αξιολογηθεί.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η κουετιαπίνη απορροφάται καλά και μεταβολίζεται εκτενώς μετά από χορήγηση από το στόμα. Στον άνθρωπο, οι κύριοι μεταβολίτες που ανευρίσκονται στο πλάσμα, δεν έχουν σημαντική φαρμακολογική δράση. Η βιοδιαθεσιμότητα της κουετιαπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της κουετιαπίνης είναι περίπου 7 ώρες. Η κουετιαπίνη συνδέεται σε ποσοστό περίπου 83% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η φαρμακοκινητική της κουετιαπίνης είναι γραμμική, και δεν διαφέρει μεταξύ αντρών και γυναικών.

Η μέση τιμή κάθαρσης της κουετιαπίνης στους ηλικιωμένους είναι περίπου κατά 30% έως 50%

χαμηλότερη από αυτήν που εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας από 18 έως 65 ετών.

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

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

Έρευνες *in vitro* απέδειξαν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της κουετιαπίνης που λαμβάνει χώρα μέσω του κυτοχρώματος P450.

Έχει βρεθεί ότι η κουετιαπίνη και αρκετοί από τους μεταβολίτες της, είναι ασθενείς αναστολείς της δράσης του κυτοχρώματος P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4 στον άνθρωπο, αλλά μόνο σε συγκεντρώσεις τουλάχιστον 10 έως 50 φορές μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρήθηκαν με τις συνήθως αποτελεσματικές δόσεις που για τον άνθρωπο κυμαίνονται από 300 έως 450 mg/ημέρα. Με βάση αυτά τα *in vitro* αποτελέσματα, θεωρείται απίθανο η συγχορήγηση της κουετιαπίνης με άλλα φάρμακα, να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική αναστολή του μεταβολισμού του άλλου φαρμάκου μέσω του κυτοχρώματος P450. Από μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι η κουετιαπίνη μπορεί να προκαλέσει ενζυμική επαγωγή στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ωστόσο, σε μία ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχωσικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση κουετιαπίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπήρξαν στοιχεία γονοτοξικότητας σε μία σειρά μελετών γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo*. Σε πειραματόζωα, μετά από κλινικά σημαντική έκθεση στο φάρμακο παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες παρεκκλίσεις, οι οποίες δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμη μέσα από κλινικές μελέτες. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε εναπόθεση χρωστικής στο θυρεοειδή αδένα. Σε κυνοπιθήκους παρατηρήθηκε υπερτροφία των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς, πτώση των επιπέδων της T₃ στο πλάσμα, μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων στο αίμα, και σε σκύλους θόλωση του φακού του οφθαλμού και καταρράκτης.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας Δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Ποβιδόνη 30

Μαγνήσιο στεατικό

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (Τύπος Α)

Ασβέστιο φωσφορικό όξινο διϋδρικό

Επικάλυψη Δισκίου

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Επιπρόσθετα, τα δισκία των 25 mg περιέχουν:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Επιπρόσθετα, τα δισκία των 100 mg περιέχουν:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Τάλκης

Επιπρόσθετα, τα δισκία των 200 mg περιέχουν:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Πολυσορβικό 80

Επιπρόσθετα, τα δισκία των 300 mg περιέχουν:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) από PVC/ PVdC/ αλουμίνιο.

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

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

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Generics Pharma Hellas Ltd., Λεωφόρος Βουλιαγμένης 577^A, 164 51 Αργυρούπολη,
τηλ: 210-9936410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

QUETIAPINE/GENERICs 25 mg:20365/3-4-2008
QUETIAPINE/GENERICs 100 mg:20366/3-4-2008
QUETIAPINE/GENERICs 200 mg:21492/3-4-2008
QUETIAPINE/GENERICs 300 mg:21494/3-4-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

3-4-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2008