

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Uniquet 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
Uniquet 200 mg comprimate cu eliberare prelungită
Uniquet 300 mg comprimate cu eliberare prelungită
Uniquet 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat Uniquet 50 mg comprimate cu eliberare prelungită conține quetiapină 50 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).

Excipient(ți): lactoză monohidrat 140,925 mg

Fiecare comprimat Uniquet 200 mg comprimate cu eliberare prelungită conține quetiapină 200 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).

Excipient(ți): lactoză monohidrat 40,70 mg

Fiecare comprimat Uniquet 300 mg comprimate cu eliberare prelungită conține quetiapină 300 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).

Excipient(ți): lactoză monohidrat 61,05 mg

Fiecare comprimat Uniquet 400 mg comprimate cu eliberare prelungită conține quetiapină 400 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).

Excipient(ți): lactoză monohidrat 81,40 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Uniquet 50 mg:

Comprimate filmate, de culoarea piersicii, rotunde, biconvexe, inscripționate pe o față cu „Q50” și netede pe cealaltă față.

Notă: Comprimatul are diametrul de $11,2 \pm 0,2$ mm

Uniquet 200 mg:

Comprimate filmate, de culoare galbenă, rotunde, biconvexe, inscripționate pe o față cu „I2” și netede pe cealaltă față.

Notă: Comprimatul are diametrul de $9,60 \pm 0,20$ mm

Uniquet 300 mg:

Comprimate filmate, de culoare galben deschis, rotunde, biconvexe, inscripționate pe o față cu „Q300” și netede pe cealaltă față.

Notă: Comprimatul are diametrul de $11,20 \pm 0,20$ mm

Uniquet 400 mg:

Comprimate filmate, de culoare albă, rotunde, biconvexe, inscripționate pe o față cu „I4” și netede pe cealaltă față.

Notă: Comprimatul are diametrul de $12,82 \pm 0,20$ mm

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Uniquet este indicat pentru:

- tratamentul schizofreniei
- tratamentul tulburării afective bipolare:
 - pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe din cadrul tulburării afective bipolare
 - pentru tratamentul episoadelor depresive majore din cadrul tulburării afective bipolare
 - pentru prevenirea recurențelor episoadelor maniacale sau depresive la pacienții cu tulburare afectivă bipolară care au răspuns anterior la tratamentul cu quetiapină.
- ca terapie adăugată în tratamentul episoadelor depresive majore la pacienți cu tulburare depresivă majoră (TDM) care au prezentat răspuns suboptim la monoterapia cu antidepressive (vezi pct. 5.1). Înainte de inițierea tratamentului, medicii trebuie să ia în considerare profilul de siguranță al Uniquet (vezi pct.4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru fiecare indicație există scheme terapeutice diferite. Prin urmare, medicii trebuie să se asigure că pacienții au primit informații clare cu privire la doza adecvată pentru afecțiunea lor.

Uniquet trebuie administrat o dată pe zi, fără aport alimentar. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie rupte, mestecate sau sfărâmate.

Adulți

Pentru tratamentul schizofreniei și al episoadelor maniacale moderate până la severe din cadrul tulburării afective bipolare:

Uniquet trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte de masă. Doza zilnică la inițierea tratamentului este 300 mg în Ziua 1 și 600 mg în Ziua 2. Doza zilnică recomandată este de 600 mg, dar în funcție de răspunsul clinic doza poate fi crescută până la 800 mg zilnic. Doza zilnică poate fi ajustată în cadrul intervalului de doze eficiente cuprinse între 400 mg până la 800 mg pe zi, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului. În cazul tratamentului de întreținere în schizofrenie nu este necesară ajustarea dozelor.

Pentru tratamentul episoadelor depresive majore din tulburarea afectivă bipolară:

Uniquet trebuie administrat seara, la culcare. Doza zilnică totală pentru primele 4 zile de tratament este 50 mg (Ziua 1), 100 mg (Ziua 2), 200 mg (Ziua 3) și 300 mg (Ziua 4). Doza zilnică recomandată este de 300 mg. În studiile clinice, nu s-au observat beneficii suplimentare în grupul la care s-a administrat doza de 600 mg comparativ cu grupul la care s-a administrat doza de 300 mg (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia însă de doza de 600 mg. Tratamentul cu doze mai mari de 300 mg trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul tulburării afective bipolare. La unii pacienți, în eventualitatea situațiilor de intolerabilitate, studiile clinice au indicat faptul că se poate lua în considerare o scădere a dozei la minim 200 mg.

Pentru prevenirea recurențelor în tulburarea afectivă bipolară:

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale, mixte sau depresive în tulburarea afectivă bipolară, pacienții care au răspuns la Uniquet ca tratament acut al tulburării afective bipolare trebuie să continue

tratamentul cu Uniquet în aceeași doză administrată seara la culcare. Doza de Uniquet poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuală în intervalul de doze cuprinse între 300 mg până la 800 mg pe zi. Este important să fie utilizată cea mai mică doză eficientă ca tratament de întreținere.

Ca terapie adăugată la tratamentul episoadelor depresive majore în TDM:

Uniquet trebuie administrat seara, înainte de culcare. Doza zilnică la începutul tratamentului este de 50 mg în ziua 1 și ziua 2 și de 150 mg în ziua 3 și ziua 4. Efectul antidepresiv a fost observat la doze de 150 și 300 mg pe zi în studiile cu durată scurtă în cadrul cărora s-a utilizat ca terapie adăugată (cu amitriptilină, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralina și venlafaxină – vezi pct. 5.1) și la 50 mg pe zi în studiile pe termen scurt în cadrul cărora s-a administrat ca monoterapie. Există un risc crescut de evenimente adverse la doze mai mari. Ca urmare, medicii trebuie să se asigure că pentru tratament este utilizată cea mai mică doză eficientă, începând cu 50 mg pe zi. Necesitatea de a crește doza de la 150 mg până la 300 mg pe zi trebuie să se bazeze pe evaluarea fiecărui pacient în parte.

Trecerea de la tratamentul cu quetiapină comprimate cu eliberare imediată:

Pentru o administrare mai comodă, pacienții care urmează un tratament cu quetiapină comprimate cu eliberare imediată cu doze zilnice divizate, pot trece la tratamentul cu Uniquet comprimate cu eliberare prelungită utilizând o doză echivalentă cu doza zilnică totală de quetiapină cu eliberare imediată, doză care poate fi administrată o singură dată pe zi. Pot fi necesare ajustări individuale ale dozelor.

Vârstnici:

Similar altor antipsihotice și antidepresive, Uniquet trebuie administrat cu prudență la vârstnici, mai ales în timpul perioadei de inițiere a tratamentului. Ritmul de creștere treptată a dozelor de Uniquet poate fi încetinit, iar doza terapeutică poate fi mai mică decât cea utilizată în cazul pacienților mai tineri. Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei a fost mai mic cu 30% până la 50% în cazul pacienților vârstnici comparativ cu pacienții mai tineri. Tratamentul la pacienții vârstnici trebuie inițiat cu o doză de 50 mg pe zi. Doza poate fi crescută cu câte 50 mg pe zi până la o doză eficientă, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului.

La pacienții vârstnici cu episoade depresive majore în cadrul TDM, tratamentul trebuie inițiat cu 50 mg pe zi în zilele 1-3, crescând doza până la 100 mg pe zi în ziua 4 și până la 150 mg pe zi în ziua 8. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, începând cu 50 mg pe zi. În funcție de evaluarea fiecărui pacient în parte, dacă se impune creșterea dozei la 300 mg pe zi, aceasta nu trebuie efectuată înainte de ziua 22 a tratamentului.

Siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate la pacienți cu vârsta peste 65 de ani cu episoade depresive din cadrul tulburării afective bipolare.

Copii și adolescenți:

Uniquet nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor care să susțină administrarea la această grupă de vârstă. Datele disponibile din studiile controlate cu placebo sunt descrise la pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2.

Insuficiență renală:

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică:

Quetiapina este metabolizată în cantitate mare la nivel hepatic. Prin urmare, Uniquet trebuie utilizat cu prudență în cazul pacienților cu insuficiență hepatică cunoscută, în special în timpul perioadei de inițiere a tratamentului. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie să înceapă tratamentul cu 50 mg pe zi. Doza poate fi crescută cu câte 50 mg pe zi până la o doză eficientă, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Este contraindicată administrarea concomitentă cu inhibitori ai izoenzimei CYP 3A4 a citocromului P450 cum sunt inhibitorii proteazei-HIV, antifungice cu structură azolică, eritromicină, claritromicină și nefazodonă (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Uniquet are mai multe indicații și de aceea profilul de siguranță trebuie luat în considerare ținând cont de diagnosticul fiecărui pacient în parte și de doza care se administrează.

Eficacitatea și siguranța tratamentului pe termen lung la pacienții cu TDM nu au fost evaluate în cazul terapiei adăugate, însă pe termen lung, eficiența și siguranța au fost evaluate în cazul monoterapiei la pacienții adulți (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți:

Quetiapina nu este indicată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor care să susțină administrarea la această grupă de vârstă. Studiile clinice cu quetiapină au arătat că, în plus față de profilul de siguranță identificat la adulți (vezi pct. 4.8), anumite evenimente adverse apar mai frecvent la copii și adolescenți, în comparație cu adulții (creșterea apetitului alimentar, creșteri ale concentrației plasmatică de prolactină, vărsături, rinită și sincopă) sau pot avea implicații diferite pentru copii și adolescenți (simptome extrapiramidale și iritabilitate) și au identificat o reacție adversă care nu a fost observată anterior la adulți (creșteri ale tensiunii arteriale). La copii și adolescenți au fost observate, de asemenea, modificări ale parametrilor funcției tiroidiene.

În plus, implicațiile pe termen lung privind siguranța administrării tratamentului cu quetiapină asupra creșterii și maturizării nu au fost studiate pe o perioadă mai lungă de 26 de săptămâni. Implicațiile pe termen lung asupra dezvoltării cognitive și comportamentale nu sunt cunoscute.

În studiile clinice controlate cu placebo la copii și adolescenți, la pacienții tratați pentru schizofrenie, manie bipolară și depresie din tulburarea afectivă bipolară, quetiapina a fost asociată cu o creștere a incidenței simptomelor extrapiramidale (SEP), în comparație cu placebo (vezi pct. 4.8).

Suicid/ideație suicidară sau agravare a stării clinice:

Depresia este asociată cu o creștere a ideației suicidare, a riscului de autovătămare și a riscului de suicid (evenimente legate de suicid). Riscul de suicid persistă până la apariția remisiei semnificative. Dacă îmbunătățirea stării clinice nu apare în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați atent până la apariția ameliorării simptomatologiei. Experiența clinică generală a demonstrat că riscul de suicid poate crește în stadiile incipiente ale recuperării.

În plus, medicii trebuie să ia în considerare riscul potențial de evenimente legate de suicid după întreruperea bruscă a tratamentului cu quetiapină, din cauza factorilor de risc cunoscuți pentru afecțiunea tratată.

Alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie quetiapină se pot asocia, de asemenea, cu risc crescut de evenimente legate de suicid. În plus, aceste afecțiuni pot reprezenta comorbidități ale episoadelor depresive majore. Ca urmare, trebuie avute în vedere aceleași precauții similar tratării pacienților cu episoade depresive majore atunci când se tratează pacienți cu alte afecțiuni psihice.

Pacienții care prezintă în antecedente evenimente legate de suicid sau cei care prezintă grad semnificativ de ideație suicidară înainte de începerea tratamentului au un risc mai mare de ideație suicidară sau de tentative de suicid și trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului. O metaanaliză a studiilor clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepressiv la pacienții adulți cu tulburări psihice a evidențiat un risc crescut de comportament suicidar în cazul antidepressivelor în comparație cu placebo la pacienții cu vârsta sub 25 de ani.

Supravegherea atentă a pacienților, și îndeosebi a celor cu risc crescut, trebuie să însoțească tratamentul medicamentos, în special în fazele inițiale ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienții (și îngrijitorii pacienților) trebuie avertizați în legătură cu necesitatea de a urmări orice agravare a stării

clinice, apariția comportamentului suicidar sau a gândurilor suicidare și orice alte modificări neobișnuite ale comportamentului și trebuie îndrumați să se adreseze de urgență unui medic dacă apar aceste simptome.

În studiile clinice de durată scurtă, controlate cu placebo, efectuate la pacienți cu episoade depresive majore în cadrul tulburării bipolare, a fost observat un risc crescut de evenimente legate de suicid la pacienții adulți tineri (cu vârsta sub 25 de ani) care au fost tratați cu quetiapină, în comparație cu grupul la care s-a administrat placebo (3% față de 0%). În studiile clinice efectuate la pacienți cu TDM, incidența evenimentelor legate de suicid observate la pacienții adulți tineri (cu vârsta sub 25 de ani) a fost de 2,1% (3/144) pentru quetiapină și de 1,3% (1/75) pentru placebo. Un studiu retrospectiv pe o populație privind administrarea quetiapinei pentru tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră a arătat un risc crescut de auto-vătămare și suicid la pacienții cu vârsta cuprinsă între 25 și 64 de ani fără antecedente de auto-vătămare în timpul utilizării quetiapinei cu alte antidepresive.

Risc metabolic:

Luând în considerare riscul de agravare a profilului metabolic, inclusiv modificări ponderale, modificări ale valorilor glicemiei (vezi hiperglicemia) și ale concentrațiilor lipidelor observate în studiile clinice, parametri metabolici ai pacientului trebuie evaluați la inițierea tratamentului iar modificările acestor parametri trebuie controlate regulat în timpul tratamentului. Deteriorarea acestor parametri trebuie controlată corespunzător din punct de vedere clinic (vezi pct 4.8).

Simptome extrapiramidale:

În studiile clinice controlate cu placebo efectuate la adulți, quetiapina, în comparație cu placebo, a fost asociată cu o creștere a incidenței simptomelor extrapiramidale (SEP) la pacienții tratați pentru episoade depresive majore în cadrul tulburării afective bipolare și a tulburării depresive majore (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Utilizarea quetiapinei a fost asociată cu apariția acatisiei, manifestată prin agitație deranjantă sau neplăcută la nivel subiectiv și prin nevoia de a se mișca, frecvent însoțită de incapacitatea de a sta pe loc sau de a sta liniștit. Acest lucru este cel mai probabil să se întâmple în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții la care apar aceste simptome, creșterea dozelor poate fi nocivă.

Diskinezie tardivă:

Dacă apar semne și simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare scăderea dozelor sau întreruperea tratamentului cu quetiapină. Simptomele de diskinezie tardivă se pot agrava sau pot apărea chiar după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Somnolență și amețeli:

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu apariția somnolenței și a altor simptome asemănătoare, cum ar fi sedarea (vezi pct. 4.8). În studiile clinice pentru tratamentul pacienților cu depresie din cadrul tulburării bipolare și a tulburării depresive majore, somnolența a apărut în general în primele 3 zile de tratament și a fost predominant de intensitate ușoară până la moderată.

Pacienții care se confruntă cu somnolență de intensitate severă pot necesita monitorizare mai atentă pentru o perioadă de minim 2 săptămâni de la debutul somnolenței sau până când simptomele se remit și întreruperea tratamentului poate să fie luată în considerare dacă este nevoie.

Hipotensiune arterială ortostatică:

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu hipotensiune arterială ortostatică și amețeli consecutive (vezi pct. 4.8) care, similar somnolenței, au debutat în general în timpul perioadei de inițiere a terapiei (perioada de stabilire treptată a dozelor). Acest lucru poate să determine creșterea incidenței leziunilor accidentale (căderi), în special la pacienții vârstnici. Ca urmare, pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți până se obișnuiesc cu efectele potențiale ale tratamentului.

Quetiapina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute, boli cerebrovasculare sau alte afecțiuni care predispun la hipotensiune arterială.

Dacă apare hipotensiune arterială ortostatică, trebuie luată în considerare o reducere a dozei sau o creștere mai lentă a acestora în special la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare preexistente.

Sindromul de apnee în somn:

Sindromul de apnee în somn a fost raportat la pacienții care utilizează quetiapină. La pacienții la care s-au administrat concomitent deprimante ale sistemului nervos central și care au antecedente sau sunt la risc pentru apnee de somn, cum ar fi cei care sunt supraponderali/obezi sau sunt de sex masculin, quetiapina trebuie utilizată cu precauție.

Convulsii:

În studiile clinice controlate nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește incidența convulsiilor la pacienții tratați cu quetiapină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Nu sunt disponibile date cu privire la incidența convulsiilor în cazul pacienților cu antecedente de convulsii. Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență în cazul pacienților cu antecedente de convulsii (vezi pct. 4.8).

Sindrom neuroleptic malign;

Sindromul neuroleptic malign a fost asociat cu terapia antipsihotică, inclusiv cu quetiapina (vezi pct. 4.8). Manifestările clinice includ hipertermie, alterarea stării mintale, rigiditate musculară, distonie vegetativă și creșterea concentrațiilor plasmatiche ale creatinfosfokinazei. În cazul apariției acestui sindrom, tratamentul cu quetiapină trebuie întrerupt și trebuie administrat tratamentul medical adecvat.

Neutropenie severă și agranulocitoză:

Neutropenia severă (număr de neutrofile $<0,5 \times 10^9/l$) a fost raportată în studiile clinice cu quetiapină. Cele mai multe cazuri de neutropenie severă au apărut în interval de câteva luni de la inițierea tratamentului cu quetiapină. Nu a existat o relație evidentă cu doza administrată. În perioada de după punerea pe piață, unele cazuri au fost fatale. Posibili factori de risc pentru neutropenie includ existența în prealabil a unui număr mic de leucocite în sânge și antecedente de neutropenie indusă medicamentos. Cu toate acestea, unele cazuri au apărut la pacienți fără factori de risc preexistenți. Tratamentul cu quetiapină trebuie întrerupt la pacienții cu un număr de neutrofile $<1,0 \times 10^9/l$. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție, iar numărul de neutrofile trebuie monitorizat permanent (până când depășește $1,5 \times 10^9/l$) (vezi pct.5.1).

Neutropenia trebuie luată în considerare la pacienții cu infecții sau febră, în special în absența factorilor de risc evidenți și trebuie tratată adecvat din punct de vedere clinic.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat apariția de semne și simptome sugestive pentru agranulocitoză sau infecție (de exemplu febră, slăbiciune, letargie, durere în gât) apărute oricând în timpul tratamentului cu quetiapină. Acestor pacienți trebuie să li se monitorizeze prompt numărul de leucocite (LEU) și numărul absolut de neutrofile (NAN), în special în absența factorilor de risc.

Efecte anti-colinergice (muscarinice):

Norquetiapina, un metabolit activ al quetiapinei, are afinitate moderată până la puternică pentru mai multe subtipuri de receptori muscarinici. Acest lucru contribuie la reacțiile adverse care reflectă efectele anti-colinergice atunci când quetiapina este utilizată la dozele recomandate, atunci când este utilizată în asociere cu alte medicamente cu efecte anti-colinergice (muscarinice) și în caz de supradozaj. Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții la care se administrează medicamente cu efecte anti-colinergice (muscarinice). Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu un diagnostic curent sau în antecedente de retenție urinară, hipertrofie de prostată semnificativă clinic, obstrucție intestinală sau afecțiuni înrudite, creșterea presiunii intraoculare sau glaucom cu unghi închis. (Vezi pct. 4.5, 4.8, 5.1 și 4.9.)

Interacțiuni:

Vezi și pct. 4.5.

Administrarea concomitentă a quetiapinei cu inductori puternici ai enzimelor hepatice, cum sunt carbamazepina sau fenitoina, duce la o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatiche de quetiapină, fapt care poate afecta eficacitatea terapiei cu quetiapină. Inițierea terapiei cu quetiapină la pacienții tratați cu inductori enzimatici hepatici trebuie să aibă loc numai în cazul în care medicul consideră că beneficiile administrării quetiapinei depășesc riscurile asociate eliminării din tratament a inductorului

enzimatic hepatic. Este important ca orice modificare a administrării inductorilor enzimatici să se facă treptat și ca aceștia să fie înlocuiți, dacă este necesar, cu non-inductori (de exemplu, valproat de sodiu).

Greutate;

La pacienții tratați cu quetiapină s-a raportat creștere ponderală și aceasta trebuie monitorizată și abordată terapeutic în mod adecvat din punct de vedere clinic, în conformitate cu ghidurile referitoare la utilizarea antipsihoticelor (vezi pct. 4.8 și pct. 5.1).

Hiperglicemie;

Rar au fost raportate cazuri de hiperglicemie și/sau apariția ori exacerbarea diabetului zaharat, asociate ocazional cu cetoacidoză sau comă, incluzând câteva cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, s-a raportat creștere ponderală anterioară, care ar putea fi un factor predispozant. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată, în conformitate cu ghidurile privind utilizarea antipsihoticelor. Pacienții tratați cu orice medicament antipsihotic, incluzând quetiapina, trebuie monitorizați pentru decelarea semnelor și simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsia, poliuria, polifagia și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați periodic, pentru decelarea deteriorării controlului glicemiei. Greutatea trebuie monitorizată periodic.

Lipide:

Creșterea concentrațiilor trigliceridelor, LDL și a colesterolului total și scăderi ale valorilor colesterolului HDL au fost observate în studiile clinice cu quetiapină (vezi și pct. 4.8). Creșterea lipidemiei va fi tratată în funcție de starea clinică.

Prelungirea intervalului QT:

În cadrul studiilor clinice și al administrării conform RCP, utilizarea quetiapinei nu a fost asociată cu o prelungire persistentă, în valoare absolută, a intervalului QT. După punerea pe piață, s-a raportat prelungirea intervalului QT la doze terapeutice (vezi pct. 4.8) precum și în cazurile de supradozaj (vezi pct. 4.9). Similar altor antipsihotice, se recomandă ca prescrierea quetiapinei să se facă cu precauție la pacienții cu boli cardiovasculare sau cu antecedente familiale de interval QT prelungit. De asemenea, sunt necesare măsuri de precauție atunci când quetiapina este prescrisă concomitent cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc sau cu neuroleptice, în special la vârstnici, la pacienți cu sindrom de QT prelungit congenital, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipopotasemie sau hipomagneziemie (vezi pct. 4.5).

Cardiomiopatie și miocardită:

În studiile clinice și în perioada de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de cardiomiopatie și miocardită (vezi pct. 4.8). În cazul pacienților cu suspiciune de cardiomiopatie sau miocardită trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu quetiapină.

Reacții adverse cutanate severe

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA), eritem polimorf (EP) și reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) care pot pune viața în pericol sau sunt letale, au fost raportate foarte rar în timpul tratamentului cu quetiapină. RACS apar frecvent însoțite de unul sau mai multe dintre următoarele simptome: erupție cutanată extinsă care poate fi pruriginoasă sau cu pustule, dermatită exfoliativă, febră, limfadenopatie și posibilă eozinofilie sau neutrofilie. Majoritatea acestor reacții au apărut în decurs de 4 săptămâni de la inițierea tratamentului cu quetiapină, unele reacții RMESS au apărut în decurs de 6 săptămâni de la inițierea tratamentului cu quetiapină. Dacă apar semne și simptome care sugerează apariția acestor reacții cutanate severe, quetiapina trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Sindromul de întrerupere:

Simptomele acute de întrerupere a tratamentului cum sunt greață, vărsături, insomnie, cefalee, diaree, amețeli și iritabilitate au fost descrise după întreruperea bruscă a acesteia. Din acest motiv se recomandă întreruperea treptată pe o perioadă de cel puțin una-două săptămâni (vezi pct. 4.8).

Pacienți vârstnici cu psihoză în cadrul demenței;

Quetiapina nu este recomandată pentru utilizare în tratamentul psihozei asociate demenței.

Studiile clinice randomizate, controlate cu placebo, au pus în evidență la pacienții cu demență creșterea de aproximativ 3 ori a riscului de apariție a evenimentelor adverse cerebro-vasculare în cazul tratamentului cu unele antipsihotice atipice. Mecanismul care determină creșterea acestui risc nu este cunoscut. O creștere a riscului nu poate fi exclusă pentru alte antipsihotice sau alte grupe de pacienți. Quetiapina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu factori de risc pentru accident vascular cerebral.

În cadrul unei metaanalize efectuate pentru medicamente antipsihotice atipice, s-a raportat o creștere a riscului de deces la pacienții vârstnici cu psihoză în cadrul demenței, comparativ cu placebo. Cu toate acestea, în două studii efectuate cu quetiapină, controlate cu placebo, cu durata de 10 săptămâni, la aceeași grupă de pacienți (n=710; vârsta medie: 83 ani; intervalul: 56-99 ani), incidența mortalității la pacienții tratați cu quetiapină a fost de 5,5% comparativ cu 3,2% la grupul la care s-a administrat placebo.

Pacienții din aceste studii au decedat dintr-o varietate de cauze care corespundeau așteptărilor pentru această populație.

Pacienți vârstnici cu boală Parkinson (BP)/parkinsonism:

Un studiu retrospectiv de populație privind quetiapina pentru tratamentul pacienților cu TDM a arătat un risc crescut de deces în timpul utilizării quetiapinei la pacienții cu vârsta > 65 de ani. Această asocieră nu a fost prezentă atunci când pacienții cu BP au fost eliminați din analiză. Este necesară prudență dacă se prescrie quetiapină la pacienții vârstnici cu BP.

Disfagie:

Disfagia (vezi pct. 4.8) a fost raportată la administrarea de quetiapină. Quetiapina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Constipație și obstrucție intestinală:

Constipația reprezintă un factor de risc pentru obstrucția intestinală. Au fost raportate cazuri de constipație și obstrucție intestinală în urma tratamentului cu quetiapină (vezi pct. 4.8 Reacții adverse). Acestea includ cazuri fatale, raportate la pacienți care prezintă un risc mai mare de obstrucție intestinală, inclusiv

cei tratați concomitent cu mai multe medicamente care reduc motilitatea intestinală și/sau care ar putea să nu raporteze simptome ale constipației. Pacienții cu obstrucție intestinală/ileus trebuie controlați prin monitorizare atentă și măsuri de urgență.

Tromboembolism venos (TEV):

La pacienții tratați cu medicamente antipsihotice au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV). Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc pentru TEV, aceștia trebuie identificați atât înainte cât și în timpul tratamentului cu quetiapină și trebuie luate măsurile preventive necesare.

Pancreatită:

Pancreatita a fost raportată în studiile clinice și în experiența de după punerea pe piață. Printre raportările de după punerea pe piață, deși nu toate cazurile au fost agravate de factori de risc, mulți pacienți au prezentat factori de risc care sunt cunoscuți ca fiind asociați cu pancreatita, precum valori crescute ale trigliceridelor (vezi pct. 4.4), litiază biliară și consum de alcool etilic.

Informații suplimentare:

Datele privitoare la administrarea quetiapinei în asocieră cu valproat de sodiu sau litiu în episoadele maniacale acute moderate până la severe sunt limitate; cu toate acestea, terapia asociată a fost bine tolerată (vezi pct. 4.8 și 5.1). Datele au evidențiat un efect aditiv în săptămâna 3.

Lactoză:

Uniqet conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu:

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Utilizarea improprie și abuzul:

Au fost raportate cazuri de utilizare improprie și abuz. Ar putea fi necesară precauție atunci când se prescrie quetiapină la pacienții cu antecedente de abuz de alcool sau de medicamente.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece quetiapina are efecte în primul rând la nivelul sistemului nervos central (SNC), aceasta trebuie administrată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central sau cu alcoolul etilic.

Este necesară prudență în tratarea pacienților care au primit alte medicamente care au efecte anti-colinergice (muscarinice) (vezi pct. 4.4).

Enzima 3A4 a citocromului P450 (CYP) este principala enzimă implicată în metabolizarea quetiapinei prin intermediul sistemului citocromului P450. Într-un studiu al interacțiunilor efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de quetiapină (doze de 25 mg) și ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4, a provocat o creștere a ASC a quetiapinei de 5 până la 8 ori. Din aceste considerente, se contraindică administrarea concomitentă de quetiapină și inhibitori ai CYP3A4. De asemenea, nu se recomandă utilizarea quetiapinei împreună cu sucii de grepfruit.

Într-un studiu clinic cu administrare de doze repetate, efectuat pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale quetiapinei administrate înaintea și în cursul tratamentului cu carbamazepină (un inductor enzimatic hepatic cunoscut), administrarea concomitentă a carbamazepinei a determinat o creștere semnificativă a clearance-ului quetiapinei. Această creștere a clearance-ului a redus expunerea sistemică la quetiapină (măsurată cu ajutorul ASC) în medie cu 13% din expunerea observată în timpul administrării quetiapinei în monoterapie; cu toate acestea, la unii pacienți, s-a observat un efect mai puternic. Ca o consecință a acestei interacțiuni, poate apărea scăderea concentrațiilor plasmatiche, ceea ce ar putea afecta eficacitatea tratamentului cu quetiapină. Administrarea concomitentă de quetiapină cu fenitoină (un alt inductor al enzimelor microzomale) determină o creștere deosebit de pronunțată a clearance-ului quetiapinei, cu aproximativ 450%. La pacienții tratați cu un inductor enzimatic hepatic, inițierea tratamentului cu quetiapină trebuie să aibă loc numai în cazul în care medicul consideră că beneficiile administrării quetiapinei depășesc riscurile asociate întreruperii tratamentului cu inductorul enzimatic hepatic. Este important ca orice modificare a administrării inductorilor enzimatici să se facă gradat și ca aceștia să fie înlocuiți, dacă este necesar, cu un medicament non - inductor (de exemplu valproat de sodiu) (vezi și pct. 4.4.).

Proprietățile farmacocinetice ale quetiapinei nu au fost modificate semnificativ ca urmare a administrării concomitente a următoarelor antidepresive imipramină (un inhibitor cunoscut al CYP 2D6) și fluoxetină (un inhibitor cunoscut al CYP 3A4 și al CYP 2D6).

Proprietățile farmacocinetice ale quetiapinei nu au fost modificate semnificativ ca urmare a administrării concomitente a următoarelor antipsihotice risperidonă sau haloperidol. Administrarea concomitentă de quetiapină și tioridazină provoacă o creștere a clearance-ului quetiapinei cu aproximativ 70%.

Proprietățile farmacocinetice ale quetiapinei nu au fost modificate ca urmare a administrării concomitente de cimetidină.

Proprietățile farmacocinetice ale litiului nu s-au modificat când a fost administrat în asociere cu quetiapină.

În cadrul unui studiu randomizat cu durată de 6 săptămâni efectuat cu litiu și quetiapină comprimate cu eliberare prelungită comparativ cu placebo și quetiapină comprimate cu eliberare prelungită la pacienții adulți cu manie acută, a fost observată o incidență mai mare a simptomelor extrapiramidale (în special tremuraturul), a somnolenței și a creșterii în greutate la grupul cu litiu ca adjuvant față de grupul cu placebo ca adjuvant (vezi pct. 5.1).

Proprietățile farmacocinetice ale valproatului de sodiu și ale quetiapinei nu au fost modificate într-o măsură care să fie relevantă din punct de vedere clinic când aceste două medicamente au fost administrate concomitent. Un studiu retrospectiv efectuat la copii și adolescenți cărora li s-a administrat valproat, quetiapină sau ambele a constatat o incidență mai mare a leucopeniei și neutropeniei în grupul care la care s-a administrat terapie concomitentă, în comparație cu grupurile la care s-a administrat monoterapie.

Nu s-au efectuat studii cu privire la interacțiunile specifice cu medicamentele cardiovasculare utilizate în mod obișnuit.

Este necesară prudență la administrarea concomitentă a quetiapinei cu medicamente cunoscute că pot induce dezechilibru hidro-electrolitic sau pot prelungi intervalul QTc.

La pacienții tratați cu quetiapină au fost raportate rezultate fals pozitive ale testelor pentru metadonă și antidepressive triciclice efectuate prin metode enzimaticе. Se recomandă o tehnică cromatografică adecvată pentru verificarea rezultatelor obținute prin metode enzimaticе.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Primul trimestru de sarcină

Cantitatea moderată de date publicate privind sarcinile expuse la quetiapină (adică între 300 și 1000 de sarcini duse la termen), inclusiv raportări individuale și unele studii observaționale, nu a sugerat un risc crescut de apariție de malformații în urma tratamentului. Totuși, pe baza datelor disponibile, nu poate fi trasă o concluzie clară. Studiile la animale au demonstrat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). De aceea, quetiapina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile justifică riscurile potențiale.

Al treilea trimestru de sarcină

Nou-născuții expuși la antipsihotice (inclusiv quetiapină) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere care pot varia ca gravitate și durată după naștere. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări legate de hrănire. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Pe baza datelor foarte limitate provenind din rapoartele publicate privind excreția quetiapinei în laptele uman, pentru dozele terapeutice, excreția quetiapinei pare a fi inconsecventă. Având în vedere lipsa unor date concludente, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de cele ale tratamentului pentru mamă, trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea tratamentului cu quetiapină.

Fertilitatea

Efectele quetiapinei asupra fertilității la om nu au fost studiate. La șobolani au fost observate efecte legate de valori crescute ale prolactinei, dar acestea nu sunt relevante direct pentru oameni (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece acționează în principal asupra sistemului nervos central, quetiapina poate influența activitățile care necesită o atenție crescută. De aceea, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă sau să folosească utilaje, până când nu este cunoscută sensibilitatea individuală în ceea ce privește afectarea acestor activități.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente ($\geq 10\%$) reacții adverse la medicament (RAM) raportate în cazul quetiapinei sunt somnolență, amețeli, cefalee, xerostomie, simptome ale sindromului de întrerupere, creșterea valorilor trigliceridelor serice, creșterea valorilor colesterolului total (mai ales ale colesterolului LDL), scăderea valorilor colesterolului HDL, creșterea ponderală, scăderea valorilor hemoglobinei și simptomele extrapiramidale.

Incidența apariției RAM asociate cu tratamentul cu quetiapină este prezentată în tabelul de mai jos (Tabel 1) în conformitate cu formatul recomandat de către Consiliul pentru Organizațiile Internaționale ale Științelor Medicale (Grupul de lucru CIOMS III; 1995).

Tabel 1 Reacții adverse asociate cu tratamentul cu quetiapină

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Clasificare pe sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Scăderea valorilor hemoglobinei ²²	Leucopenie ^{1, 28} , Scăderea numărului de neutrofile, Creșterea eozinofilelor ²⁷	Neutropenie ¹ , Trombocitopenie, Anemie, Scăderea numărului trombocitelor ¹³	Agranulocitoză ²⁶		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Hipersensibilitate (inclusiv reacții alergice cutanate)		Reacție anafilactică ⁵	
<i>Tulburări endocrine</i>		Hiperprolactinemie ¹⁵ , Scăderea T ₄ total ²⁴ , Scăderea T ₄ liber ²⁴ , Scăderea T ₃ total ²⁴ , Creșterea TSH ²⁴	Scăderea T ₃ liber ²⁴ , Hipotiroidism ²¹		Secreția inadecvată a hormonului antidiuretic	
<i>Tulburări metabolice și de</i>	Creșterea nivelului de	Creșterea apetitului, Creșterea	Hiponatremie ¹⁹ , Diabet zaharat ^{1,5}	Sindrom metabolic ²⁹		

<i>nutriție</i>	trigliceride serice ^{10,30} Creșterea colesterolului total (predominant LDL colesterol) ^{11,30} Scăderea HDL colesterol ^{17,30} , Creștere ponderală ^{8,30}	glucozei sangvine la niveluri hiperglicemice ^{6,30}	Agravarea diabetului preexistent			
<i>Tulburări psihice</i>		Vise anormale și coșmaruri, Ideeație suicidară și comportament suicidar ²⁰		Somnambulism și reacții legate de acesta, cum ar fi vorbitul în somn și tulburări de alimentație legate de somn		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli ^{4,16} , Somnolență ^{2,16} , Cefalee, Simptome extrapiramidale ^{1,21}	Disartrie	Convulsii ¹ , Sindromul picioarelor neliniștite, Diskinezie tardivă ^{1,5} , Sincopă ^{4,16}			
<i>Tulburări cardiace</i>		Tahicardie ⁴ , Palpitații ²³	Prelungirea QT ^{1,12,18} Bradicardie ³²			Cardiomiopatie Miocardită
<i>Tulburări oculare</i>		Vedere încețoșată				
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială ortostatică ^{4,16}		Trombembolism venos ¹		Accident vascular cerebral ³³
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Dispnee ²³	Rinită			
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Xerostomie	Constipație, Dispepsie, Vărsături ²⁵	Disfagie ⁷	Pancreatită ¹ , Obstrucție intestinală/ileus		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		Creșterea alanin aminotransferazei serice (ALT) ³ ,	Creșterea aspartat aminotransferazei serice (AST) ³	Icter ⁵ Hepatită		

		Creșterea gamma-GT serice ³				
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					Angioedem ⁵ , Sindrom Stevens-Johnson ⁵	Necroliză epidermică toxică, Eritem polimorf, Pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA) Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice Q (RMESS) Vasculită cutanată
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>					Rabdomioliză	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Retenție urinară			
<i>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</i>						Sindrom neonatal de întrerupere ³¹
<i>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</i>			Disfuncție sexuală	Priapism, Galactoree, Umflarea sânilor, Tulburări ale ciclului menstrual		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Simptome de întrerupere a tratamentului ^{1,9}	Astenie ușoară, Edeme periferice, Iritabilitate, Febră		Sindrom neuroleptic malign ¹ , Hipotermie		
<i>Investigații diagnostice</i>				Creștere a concentrațiilor plasmatice ale		

				creatinfosfokinazei ¹⁴		
--	--	--	--	-----------------------------------	--	--

1. Vezi pct. 4.4.
2. Poate să apară somnolență, frecvent în primele două săptămâni de tratament care, în general, se remite la continuarea tratamentului cu quetiapină.
3. S-au observat creșteri asimptomatice (de la valori normale la valori >3 X LSN la orice moment) ale valorilor transaminazelor serice (AST, ALT) sau ale γ - GT la anumiți pacienți la care s-a administrat quetiapină. Aceste creșteri au fost, în general, reversibile la continuarea tratamentului cu quetiapină.
4. Similar altor antipsihotice cu activitate de blocare a receptorilor alfa1 adrenergici, quetiapina poate induce frecvent apariția hipotensiunii arteriale ortostatice asociată cu amețeli, tahicardie și, la anumiți pacienți, sincopă, în special în cursul perioadei inițiale de ajustare a dozelor. (vezi pct. 4.4).
5. Frecvența acestor reacții adverse a fost calculată exclusiv pe baza datelor din perioada după punerea pe piață pentru quetiapină, forma farmaceutică cu eliberare imediată.
6. Glicemia în condiții de repaus alimentar $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) sau glicemie postprandială $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) cel puțin la o determinare.
7. S-a observat o creștere a frecvenței de apariție a disfagiei după administrarea de quetiapină, față de placebo, doar în studiile clinice la pacienți cu depresie în cadrul tulburării bipolare.
8. Pe baza unei creșteri peste >7% a greutateii corporale față de momentul inițial. Survine mai ales în timpul primelor săptămâni de tratament la adulți.
9. Următoarele simptome ale sindromului de întrerupere au fost observate cel mai frecvent în studiile clinice efectuate cu monoterapie, controlate cu placebo, care au evaluat simptomele sindromului de întrerupere: insomnie, greață, cefalee, diaree, vărsături, amețeli și iritabilitate. Incidența acestor reacții a scăzut semnificativ după 1 săptămână de la întreruperea tratamentului.
10. Trigliceridemie $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (pacienți ≥ 18 ani) sau $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (pacienți <18 ani) cel puțin o dată.
11. Colesterolemie $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (pacienți ≥ 18 ani) sau $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (pacienți <18 ani) cel puțin la o determinare. O creștere a LDL colesterolului de $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) a fost observată foarte frecvent. Modificarea medie în rândul pacienților care au avut această creștere a fost $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
12. A se vedea textul de mai jos.
13. Trombocite $\leq 100 \times 10^9/l$ la cel puțin o determinare.
14. Pe baza raportărilor evenimentelor adverse din studiile clinice de creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale creatin-fosfokinazei, neasociate cu sindromul neuroleptic malign.
15. Concentrații plasmatice de prolactină (pacienți >18 ani): >20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 pmol/l) la bărbați; >30 $\mu\text{g/l}$ (>1304,34 pmol/l) la femei, la oricare dintre determinări.
16. Poate duce la căderi din poziția de ortostatism.
17. HDL colesterol: <1,025 mmol/l (< 40 mg/dl) la bărbați; <1,282 mmol/l (< 50 mg/dl) la femei, la oricare dintre determinări.
18. Frecvența cazurilor cu prelungire a intervalului QTc de la <450 msec la ≥ 450 msec cu o variație ≥ 30 msec. În studiile clinice cu quetiapină controlate cu placebo, frecvența apariției cazurilor de prelungire a intervalului QTc cu semnificație clinică este similară pentru quetiapină și placebo.
19. Modificare de la >132 mmol/l la ≤ 132 mmol/l cel puțin o dată.
20. Au fost raportate cazuri de ideeație suicidară și comportament suicidar în timpul tratamentului cu quetiapină sau precoce după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.1).
21. Vezi pct. 5.1.
22. Scăderea hemoglobinei până la ≤ 130 g/l (8,07 mmol/l) bărbați, ≤ 120 g/l (7,45 mmol/l) femei, cel puțin o dată, a apărut la 11% dintre pacienții tratați cu quetiapină în cazul tuturor studiilor

- deschise. Pentru acești pacienți, scăderea maximă medie a hemoglobinei în orice moment a fost 15 g/l.
23. Aceste raportări au apărut adesea în contextul unor tahicardii, amețeli, hipotensiuni arteriale ortostatice și/sau afecțiuni cardiace/respiratorii subiacente.
 24. Bazate pe variațiile de la valorile normale de referință la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul tuturor studiilor. Variațiile semnificative clinic ale T₄ total, T₄ liber, T₃ total și T₃ liber sunt definite ca <math> < 0,8 \times \text{LIN} \text{ (pmol/l)} </math> și TSH > 5 mIU/l la orice determinare.
 25. Bazată pe creșterea frecvenței episoadelor de vărsături la pacienții vârstnici (cu vârstă ≥ 65 de ani).
 26. Bazate pe variații ale numărului neutrofilelor, de la valori inițiale $\geq 1,5 \times 10^9/l$ la valori $< 0,5 \times 10^9/l$, în orice moment al tratamentului și pe baza raportărilor provenite de la pacienți cu neutropenie severă ($< 0,5 \times 10^9/l$) și raportări de infecție în timpul tuturor studiilor clinice cu quetiapină (vezi pct. 4.4).
 27. Bazate pe variațiile de la valorile normale de referință la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul tuturor studiilor. Modificarea eozinofilelor este definită ca $> 1 \times 10^9$ celule/l în orice moment.
 28. Bazate pe variațiile de la valorile normale de referință la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul tuturor studiilor. Modificarea leucocitelor este definită ca $\leq 3 \times 10^9$ celule/l în orice moment.
 29. Bazat pe rapoartele de reacții adverse de sindrom metabolic din toate studiile clinice cu quetiapină.
 30. În studiile clinice, s-a observat la unii pacienți o agravare a mai mult de un factor metabolic ca greutatea, glicemia și lipidemia (vezi pct. 4.4).
 31. Vezi pct. 4.6.
 32. Poate apărea la inițierea tratamentului sau imediat după aceasta, și poate fi asociat cu hipotensiune arterială și/sau sincopă. Frecvența este bazată pe raportarea reacțiilor adverse de bradicardie și a evenimentelor asociate în toate studiile clinice cu quetiapină.
 33. Pe baza unui studiu epidemiologic retrospectiv non-randomizat.

Cazurile de prelungire a intervalului QT, aritmie ventriculară, moarte subită de cauză necunoscută, stop cardiac și torsada vârfurilor au fost raportate la utilizarea de neuroleptice și sunt considerate efecte de clasă.

Pe perioada tratamentului cu quetiapină au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS).

Copii și adolescenți

Aceleași reacții adverse la medicament (RAM) descrise mai sus pentru adulți trebuie avute în vedere și în cazul copiilor și adolescenților. Următorul tabel prezintă pe scurt reacțiile adverse care apar cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) decât la populația adultă sau RAM care nu au fost identificate la populația adultă.

Tabel 2 Reacții adverse asociate tratamentului cu quetiapină la copii sau adolescenți care au apărut cu o frecvență mai mare decât la pacienții adulți sau care nu au fost identificate la adulți

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Clasificare pe sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări endocrine	Creșterea prolactinei ¹	
Tulburări metabolice și de nutriție	Creșterea apetitului	
Tulburări ale	Simptome extrapiramidale ^{3, 4}	Sincopă

<i>sistemului nervos</i>		
<i>Tulburări vasculare</i>	Creșterea tensiunii arteriale ²	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Rinită
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Vărsături	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Iritabilitate ³

- (1) Concentrații plasmatiche de prolactină (pacienți < 18 ani): >20 μg/l (>869,56 pmol/l) la băieți; >26 μg/l (>1130,428 pmol/l) la fete, la oricare dintre determinări. Mai puțin de 1% din pacienți au prezentat o creștere a valorilor prolactinei > 100 μg/l.
- (2) Pe baza modificărilor clinice peste valorile prag semnificative (adaptate după criteriile Institutului Național de Sănătate) sau creșterea > 20 mmHg pentru valoarea tensiunii arteriale sistolice sau > 10 mmHg pentru valoarea tensiunii arteriale diastolice la orice moment în 2 studii pe termen scurt (3-6 săptămâni) controlate cu placebo la copii și adolescenți.
- (3) Notă: Frecvența este concordantă cu cea observată la adulți, dar iritabilitatea poate avea implicații clinice diferite la copii și adolescenți, în comparație cu adulții.
- (4) Vezi pct. 5.1.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

În general, semnele și simptomele raportate au fost cele care rezultă dintr-o exagerare a efectelor farmacologice cunoscute ale substanței active, și anume somnolență și sedare, tahicardie și hipotensiune arterială și efecte anticolinergice.

Supradozajul poate duce la prelungire a intervalului QT, crize convulsive, status epilepticus, rabdomioliză, deprimare respiratorie, retenție urinară, confuzie, delir și/sau agitație, comă și deces.

Pacienții cu boală cardiacă pre-existentă severă pot avea un risc mai mare de apariție a efectelor supradozajului. (vezi pct. 4.4: Hipotensiune arterială ortostatică).

Tratamentul supradozajului

Nu există nici un antidot specific pentru quetiapină. În cazul manifestărilor severe, posibilitatea implicării mai multor medicamente trebuie să fie luată în considerare și sunt recomandate proceduri de terapie intensivă, inclusiv eliberarea și menținerea permeabilității căilor respiratorii, asigurându-se oxigenarea și ventilația corespunzătoare, monitorizarea și întreținerea funcțiilor aparatului cardiovascular.

Conform literaturii de specialitate, pacienții cu delir și agitație și un sindrom anticolinergic clar pot fi tratați cu fizostigmină în doză de 1-2 mg (cu monitorizare continuă a ECG). Acesta nu este un tratament standard recomandat, din cauza efectelor negative potențiale ale fizostigminei asupra

conducerii cardiace. Fizostigmina poate fi utilizată dacă nu există modificări ECG. Nu se utilizează fizostigmină în caz de aritmie, orice grad de bloc cardiac sau creștere a QRS.

Deși nu a fost studiat efectul prevenirii absorbției în caz de supradozaj, lavajul gastric poate fi indicat în intoxicațiile severe și efectuat în interval de o oră de la ingestie, dacă este posibil. Trebuie avută în vedere și administrarea de cărbune activat.

În cazul supradozajului cu quetiapină, hipotensiunea arterială refractară trebuie tratată prin măsuri adecvate, ca: administrarea intravenoasă de lichide și/sau agenți simpatomimetici. Administrarea de adrenalină și dopamină trebuie evitată, întrucât beta stimularea poate agrava hipotensiunea arterială, în condițiile alfa blocadei induse de quetiapină.

În cazul supradozajului cu quetiapină cu eliberare prelungită, există o întârziere a perioadei de sedare maximă și a perioadei cu puls maxim, precum și prelungirea perioadei de recuperare, comparativ cu supradozajul cu quetiapină cu eliberare imediată.

În cazul supradozajului cu quetiapină cu eliberare prelungită, a fost raportată formarea unui bezoar gastric și se recomandă examene imagistice în scop diagnostic care să conducă tratamentul ulterior. Este posibil ca lavajul gastric de rutină să nu fie eficient în îndepărtarea bezoarului datorită consistenței lipicioase asemănătoare unei gume.

În unele cazuri a fost efectuată cu succes îndepărtarea endoscopică a bezoarului de cauză medicamentoasă.

Supravegherea medicală atentă și monitorizarea pacientului vor fi continuate până la recuperarea acestuia.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice; diazepine, oxazepine și tiazepine, codul ATC: N05AH04

Mecanism de acțiune:

Quetiapina este un antipsihotic atipic. Quetiapina și metabolitul ei activ plasmatic, norquetiapina, interacționează cu un spectru larg de receptori ai neurotransmițătorilor. Quetiapina și norquetiapina au o afinitate mai mare pentru receptorii serotonergici (5HT₂) cât și pentru cei dopaminergici (D₁ și D₂), de la nivel central. Se consideră că această acțiune mixtă de antagonism față de receptori, cu selectivitate mai mare pentru receptorii serotonergici 5HT₂, decât pentru receptorii D₂, stă atât la baza proprietăților antipsihotice ale quetiapinei cât și a manifestării reduse a simptomelor extrapiramidale (SEP), în comparație cu antipsihotice tipice.

Quetiapina și norquetiapina nu au o afinitate semnificativă pentru receptorii benzodiazepinici, dar au o afinitate mare pentru receptorii histaminergici și adrenergici alfa 1 și o afinitate moderată pentru receptorii adrenergici alfa 2. Quetiapina are, de asemenea, o afinitate scăzută sau deloc pentru receptorii muscarinici, în timp ce norquetiapina are afinitate moderată până la ridicată pentru mai mulți receptori muscarinici, ceea ce poate explica efectele anti-colinergice (efecte muscarinice). Inhibarea TNE și acțiunea parțială de agonist la nivelul receptorilor 5HT_{1A} prin intermediul norquetiapinei, pot contribui la eficacitatea terapeutică de tip antidepresiv a quetiapinei.

Efecte farmacodinamice:

Quetiapina este activă în testele pentru activitatea antipsihotică, cum este evitarea condiționată. De asemenea, blochează acțiunea agonștilor dopaminergici, ce poate fi măsurată atât comportamental cât și electrofiziologic, crește concentrația metaboliților dopaminei, un index neurochimic al blocării receptorilor D₂.

Rezultatele studiilor preclinice la animale, predictive pentru sindromul extrapiramidal (SEP), au arătat că quetiapina este diferită față de antipsihoticele tipice și are un profil atipic. Quetiapina nu determină stimularea excesivă a receptorilor D₂-dopaminergici după administrarea cronică. Quetiapina determină doar o ușoară catalepsie, la doze care blochează eficace receptorul dopaminergic D₂. Quetiapina acționează selectiv la nivelul sistemului limbic, determinând blocarea depolarizării neuronilor mezolimbici, dar nu a neuronilor dopaminergici de la nivel nigrostriat, după administrarea pe termen lung. Quetiapina prezintă un potențial minim de apariție a distoniei la maimuțele Cebus cu sensibilitate la haloperidol sau căroră nu li s-a administrat anterior medicamentul, după administrare pe termen scurt și lung (vezi pct. 4.8).

Eficacitate clinică:

Schizofrenie

Eficacitatea quetiapinei în tratamentul schizofreniei a fost demonstrată într-un studiu de 6 săptămâni placebo-controlat la pacienți care întruneau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie și într-un studiu activ-controlat, de trecere de la quetiapină forma farmaceutică cu eliberare imediată la quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită la pacienți cu schizofrenie tratați în ambulatoriu, stabili din punct de vedere clinic.

Principala variabilă rezultată în studiul placebo-controlat a fost modificarea scorului total PANSS la evaluarea finală, față de valoarea sa inițială la debutul studiului. Administrarea de quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită în doze de 400 mg pe zi, 600 mg pe zi și 800 mg pe zi a fost asociată cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ale simptomelor psihotice, în comparație cu placebo. Efectul a fost mai important în cazul administrării a 600 mg pe zi și 800 mg pe zi, în comparație cu 400 mg pe zi.

Într-un studiu de schimbare a medicației de 6 săptămâni, controlat activ, principala variabilă rezultată a fost proporția pacienților la care medicamentul nu era eficace, adică cei care întrerupeau tratamentul din cauza lipsei eficacității sau al căror scor PANSS creștea cu 20% sau mai mult între vizite. În cazul pacienților stabili care urmau tratament cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare imediată cu concentrația de 400 mg în doze de până la 800 mg, eficacitatea s-a menținut și după ce pacienții au fost trecuți pe tratament cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită într-o doză echivalentă, administrată o singură dată pe zi.

Într-un studiu pe termen lung la pacienți schizofrenici stabilizați clinic care au urmat un tratament de întreținere cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită timp de 16 săptămâni, s-a dovedit că quetiapina forma farmaceutică cu eliberare prelungită a fost mai eficace decât placebo în prevenirea recăderilor. Riscul estimat de recădere după 6 luni de tratament a fost de 14,3% pentru quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită, comparativ cu 68,2% pentru placebo. Doza medie a fost de 669 mg. Nu au existat observații adiționale cu privire la siguranță asociate tratamentului cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită timp de până la 9 luni (medie de 7 luni). În mod particular, s-au raportat evenimente adverse corelate cu SEP și creșterea în greutate, dar acestea nu s-au accentuat cu prelungirea tratamentului cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită.

Tulburare afectivă bipolară

În două studii cu quetiapină administrată în monoterapie, quetiapina a demonstrat o eficacitate superioară față de placebo în tratamentul episoadelor de manie moderate până la severe prin reducerea simptomelor maniacale evaluată la 3 și la 12 săptămâni. Eficacitatea quetiapinei forma farmaceutică cu eliberare prelungită a fost demonstrată comparativ cu placebo într-un studiu adițional, cu durata de 3 săptămâni. Quetiapina forma farmaceutică cu eliberare prelungită s-a administrat în doze de 400 până la 800 mg pe zi, doza medie fiind de aproximativ 600 mg pe zi. Datele privitoare la administrarea quetiapinei în asociere cu valproat de sodiu sau litiu în episoadele de maniemoderate până la severe la 3 și 6 săptămâni sunt limitate; cu toate acestea, terapia asociată a fost bine tolerată. Datele au evidențiat un efect aditiv în săptămâna 3. Un al doilea studiu nu a evidențiat un efect aditiv în săptămâna 6.

Într-un studiu clinic, la pacienți cu episoade depresive din tulburarea afectivă bipolară tip I sau tip II, quetiapina forma farmaceutică cu eliberare prelungită administrată în doză de 300 mg pe zi, a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în ceea ce privește reducerea scorului MADRS total.

În alte 4 studii clinice efectuate cu quetiapină, cu durata de 8 săptămâni, la pacienți cu episoade depresive moderate până la severe în cadrul tulburării afective bipolare tip I sau II, quetiapina forma farmaceutică cu eliberare imediată în doze de 300 mg și 600 mg a fost semnificativ superioară față de placebo în ceea ce privește criteriile de evaluare relevante: ameliorarea medie a scorului MADRS și răspunsul la tratament definit ca o îmbunătățire cu cel puțin 50 % față de valorile inițiale ale scorului total MADRS. Nu s-a înregistrat nicio diferență în ce privește amplitudinea efectelor între pacienții tratați cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare imediată 300 mg față de cei tratați cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare imediată 600 mg.

În faza de continuare a două dintre aceste studii, a fost demonstrat faptul că tratamentul pe termen lung, la pacienții ce au răspuns la terapia cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare imediată la doze de 300 mg sau 600 mg a fost eficace, în comparație cu placebo, în cazul simptomelor depresive, dar nu și în cazul simptomelor maniacale.

În două studii de prevenire a recurenței ce au evaluat quetiapina în asociere cu stabilizatorii de dispoziție, la pacienții cu episoade de manie, depresie sau episoade mixte, asocierea cu quetiapina a fost superioară monoterapiei cu stabilizatori ai dispoziției, în ceea ce privește prelungirea timpului până la prima recădere a oricărui tip de episod (manie, mixt sau depresiv). Quetiapina a fost administrată de două ori pe zi, în doză totală cuprinsă între 400 mg și 800 mg pe zi, în asociere cu litiu sau valproat.

În cadrul unui studiu cu durata de 6 săptămâni care a evaluat litiul și quetiapina comprimate cu eliberare prelungită în comparație cu placebo și quetiapină comprimate cu eliberare prelungită în tratamentul pacienților adulți cu episoade acute de manie, diferența între îmbunătățirile medii ale scorului YRMS la grupul cu litiu ca adjuvant față de cel cu placebo ca adjuvant a fost de 2,8 puncte iar diferența procentuală a numărului celor care au răspuns la tratament (definită ca îmbunătățire a scorului YRMS cu 50% față de valorile inițiale) a fost de 11% (79% la grupul cu litiu ca adjuvant față de 68% la grupul cu placebo ca adjuvant).

Într-un studiu pe termen lung (cu durată de până la 2 ani de tratament) care a evaluat prevenirea recurenței la pacienți tratați pentru un episod afectiv maniacal, depresiv sau mixt, quetiapina a fost superioară față de placebo în ceea ce privește durata de timp până la apariția unui nou eveniment de tulburare bipolară (maniacal, mixt sau depresiv) la pacienții cu tulburare bipolară de tip I. Numărul de pacienți cu un eveniment de tulburare bipolară a fost de 91 (22,5%) în grupul de tratament cu quetiapină, 208 (51,5%) în grupul la care s-a administrat placebo și 95 (26,1%) în grupul de tratament cu litiu. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu quetiapină, când s-a comparat continuarea tratamentului cu quetiapină cu trecerea la tratamentul cu litiu, rezultatele au indicat faptul că o trecere la tratamentul cu litiu nu pare să se asocieze cu o creștere a duratei de timp până la recurența unui eveniment de tulburare bipolară.

Episoade depresive majore în cadrul TDM

Două studii cu durată scurtă (6 săptămâni) au inclus pacienți care au prezentat un răspuns inadecvat la cel puțin un antidepresiv. Administrarea de quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită în doze de 150 mg și 300 mg pe zi, ca terapie adăugată la un tratament curent cu un antidepresiv (amitriptilină, bupropion, citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralină sau venlafaxină) a demonstrat superioritate față de monoterapia cu antidepresiv în ceea ce privește ameliorarea simptomelor de depresie, evaluată prin îmbunătățirea scorului total MADRS (modificare medie a CMMP comparativ cu placebo de 2-3,3 puncte).

Eficacitatea și siguranța tratamentului pe termen lung la pacienții cu TDM nu au fost evaluate în cazul terapiei adăugate, însă acestea au fost evaluate la pacienții adulți tratați cu monoterapie (vezi mai jos).

Următoarele studii au fost efectuate cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită administrată ca monoterapie; totuși quetiapina forma farmaceutică cu eliberare prelungită este indicată numai pentru utilizarea ca și terapie adăugată:

În cadrul a 3 din 4 studii cu durată scurtă (de până la 8 săptămâni) cu monoterapie, la pacienții cu tulburare depresivă majoră, quetiapina forma farmaceutică cu eliberare prelungită în doze de 50 mg, 150 mg și 300 mg pe zi a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în ceea ce privește ameliorarea simptomelor de depresie, evaluată prin îmbunătățirea scorului total MADRS (Scala de evaluare a depresiei Montgomery-Åsberg) (modificare medie a CMMP comparativ cu placebo de 2-4 puncte).

În cadrul unui studiu asupra prevenției recăderii efectuat cu monoterapie, pacienții cu episoade depresive stabilizate cu tratament în regim deschis cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită administrată timp de cel puțin 12 săptămâni au fost randomizați în grupul de tratament cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită o dată pe zi, fie în grupul placebo timp de până la 52 de săptămâni. Doza medie de quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită în timpul fazei randomizate a fost de 177 mg pe zi. Incidența recăderii a fost de 14,2% la pacienții tratați cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită și de 34,4% la pacienții din grupul placebo.

În cadrul unui studiu de scurtă durată (9 săptămâni) efectuat la pacienți vârstnici fără demență (cu vârsta cuprinsă între 66 și 89 de ani) cu tulburare depresivă majoră, quetiapina forma farmaceutică cu eliberare prelungită administrată în doză variabilă în intervalul 50 mg - 300 mg pe zi a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în ceea ce privește ameliorarea simptomelor de depresie, evaluată prin îmbunătățirea scorului total MADRS (modificare medie a CMMP comparativ cu placebo -7,54). În cadrul acestui studiu, pacienților repartizați randomizat în grupul de tratament cu quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită li s-au administrat 50 mg pe zi în zilele 1-3, doza a putut fi crescută la 100 mg pe zi în ziua 4, 150 mg pe zi în ziua 8 și până la 300 mg pe zi în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuală. Doza medie de quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită a fost de 160 mg pe zi. Cu excepția incidenței simptomelor extrapiramidale (vezi pct. 4.8 și „Siguranța clinică” de mai jos), tolerabilitatea pacienților vârstnici la administrarea de quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită o dată pe zi a fost comparabilă cu cea observată la adulți (cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani). Procentul de pacienți randomizați, cu vârsta peste 75 de ani a fost de 19%.

Siguranța clinică

În studiile clinice pe termen scurt, placebo-controlate, la pacienți cu schizofrenie și episoade maniacale din tulburarea afectivă bipolară, incidența totală a simptomelor extrapiramidale a fost similară cu cea pentru placebo (schizofrenie: 7,8% pentru quetiapină și 8% pentru placebo; episoade maniacale din tulburarea afectivă bipolară: 11,2% pentru quetiapină și 11,4% pentru placebo). În studii clinice de scurtă durată, placebo controlate, efectuate la pacienți cu TMD și depresie bipolară, au fost observate incidente mai mari ale simptomelor extrapiramidale la pacienții tratați cu quetiapină comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice pe termen scurt, placebo-controlate la pacienți cu episoade depresive din tulburarea afectivă bipolară, incidența totală a simptomelor extrapiramidale a fost de 8,9% pentru quetiapină comparativ cu 3,8% pentru placebo. În studiile clinice de scurtă durată, controlate placebo, cu monoterapie, efectuate la pacienți cu tulburare depresivă majoră, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 5,4% în cazul quetiapinei forma farmaceutică cu eliberare prelungită și de 3,2% în cazul placebo. În cadrul unui studiu clinic de scurtă durată, controlat placebo, cu monoterapie, efectuat la pacienți vârstnici cu tulburare depresivă majoră, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 9,0% în cazul quetiapinei forma farmaceutică cu eliberare prelungită și 2,3% în cazul placebo. Atât în cazul depresiei bipolare, cât și în cazul TDM incidența reacțiilor adverse individuale (de exemplu acatizie, tulburări extrapiramidale, tremor, diskinezie, distonie, neliniște, contracții musculare involuntare, hiperactivitate psihomotorie și rigiditate musculară) nu a depășit 4% în nici un grup de tratament.

În cadrul studiilor clinice de scurtă durată, placebo controlate (cu durata de la 3 până la 8 săptămâni), cu doză fixă (50 până la 800 mg pe zi), valoarea medie a creșterii în greutate la pacienții tratați cu quetiapină a variat între 0,8 kg în cazul dozei de 50 mg pe zi, și 1,4 kg în cazul dozei zilnice de 600 mg (cu o creștere mai mică în cazul dozei zilnice de 800 mg), comparativ cu 0,2 kg în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo. Procentul pacienților tratați cu quetiapină a căror greutate a crescut cu $\geq 7\%$ a

variat de la 5,3% pentru doza zilnică de 50 mg, până la 15,5% pentru doza zilnică de 400 mg (cu o creștere în greutate mai mică pentru dozele zilnice de 600 și de 800 mg), comparativ cu 3,7% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Un studiu randomizat cu durata de 6 săptămâni care a evaluat tratamentul cu litiu și quetiapină comprimate cu eliberare prelungită comparativ cu placebo și quetiapină comprimate cu eliberare prelungită la pacienți adulți cu episoade acute de manie a indicat că asocierea de quetiapină comprimate cu eliberare prelungită și litiu duce la mai multe reacții adverse (63% față de 48% în cazul quetiapinei comprimate cu eliberare prelungită asociate cu placebo). Rezultatele privind siguranța au demonstrat o incidență mai mare a simptomelor extrapiramidale, raportate la 16,8% dintre pacienții din grupul cu litiu ca adjuvant și la 6,6% dintre cei din grupul cu placebo ca adjuvant, majoritatea acestor simptome constând în tremor, raportat la 15,6% dintre pacienții din grupul cu litiu adjuvant și la 4,9% dintre cei din grupul cu placebo adjuvant.

Incidența somnolenței a fost mai mare în grupul tratat cu quetiapină comprimate cu eliberare prelungită și litiu adjuvant (12,7%) față de cel cu quetiapină comprimate cu eliberare prelungită și placebo adjuvant (5,5%). Suplimentar, un procentaj mai mare de pacienți din grupul cu litiu adjuvant (8,0%) au prezentat creștere ponderală ($\geq 7\%$) la finalul tratamentului comparativ cu pacienții din grupul cu placebo adjuvant (4,7%).

Studiile de lungă durată referitoare la prevenția recăderii au avut o perioadă deschisă (de la 4 la 36 de săptămâni) pe durata căreia pacienții au fost tratați cu quetiapină, urmată de o perioadă randomizată pe durata căreia pacienții au fost alocați în grupul de tratament cu quetiapină sau grupul placebo. În cazul pacienților randomizați în grupul de tratament cu quetiapină, creșterea în greutate medie pe durata perioadei deschise a fost de 2,56 kg și, la săptămâna 48 a perioadei randomizate, creșterea în greutate medie a fost de 3,22 kg, comparativ cu valorile inițiale din perioada deschisă. În cazul pacienților randomizați în grupul placebo, creșterea în greutate medie pe durata perioadei deschise a fost de 2,39 kg, iar la săptămâna 48 a perioadei randomizate, creșterea în greutate medie a fost de 0,89 kg, comparativ cu valorile inițiale din perioada deschisă.

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienții vârstnici cu psihoze în cadrul demenței, incidența evenimentelor cerebrovasculare la 100 pacienți ani nu a fost mai mare decât la pacienții tratați cu quetiapină față de cei tratați cu placebo.

În toate studiile clinice de scurtă durată placebo-controlate în monoterapie la pacienții cu număr de neutrofile la intrarea în studiu $\geq 1,5 \times 10^9/l$, incidența de apariție a cel puțin unei modificări a numărului de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ a fost de 1,9% la pacienții tratați cu quetiapină față de 1,3% la pacienții tratați cu placebo. Incidența modificării numărului de neutrofile de la $> 0,5$ la $< 1,0 \times 10^9/l$ a fost aceeași (0,2%) la pacienții tratați cu quetiapină și la pacienții tratați cu placebo. În toate studiile clinice (controlate cu placebo, deschise, cu comparator activ, la pacienții cu un număr de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$ la intrarea în studiu), incidența de apariție a cel puțin unei modificări a numărului de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ a fost de 2,9% iar pentru valori de $< 0,5 \times 10^9/l$ a fost de 0,21% la pacienții tratați cu quetiapină.

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu scăderi dependente de doză ale valorilor hormonilor tiroidieni. Incidența modificărilor TSH a fost de 3,2 % pentru quetiapină, față de 2,7 % pentru placebo. Incidența modificărilor reciproce cu potențială semnificație clinică a T_3 și T_4 sau a TSH în aceste studii a fost rară, iar modificările observate ale valorilor hormonilor tiroidieni nu au fost asociate cu hipotiroidism clinic simptomatic. Scăderea valorilor T_4 total și liber a fost maximă în primele șase săptămâni de tratament cu quetiapină, fără alte scăderi pe durata tratamentului pe termen lung. În circa 2/3 din cazuri, întreruperea tratamentului cu quetiapină a fost asociată cu reversibilitatea efectului asupra T_4 total și liber, indiferent de durata tratamentului.

Cataracta/opacifierea cristalinului

Într-un studiu clinic pentru a evalua potențialul cataractogen al quetiapinei (200-800 mg/zi) comparativ cu risperidonă (2-8 mg/zi) la pacienții cu schizofrenie sau tulburări schizoafective, procentul de pacienți cu grad crescut de opacifierea cristalinului nu a fost mai mare în tratamentul cu quetiapină (4%), comparativ cu risperidonă (10%), pentru pacienții cu cel puțin 21 de luni de la expunere.

Copii și adolescenți

Eficacitate clinică

Eficacitatea și siguranța quetiapinei a fost evaluată într-un studiu de 3 săptămâni controlat cu placebo pentru tratamentul maniei (n = 284 pacienți din SUA, în vârstă de 10-17 ani). Aproximativ 45% din pacienți au avut diagnosticul suplimentar de ADHD. În plus, a fost efectuat un studiu de 6 săptămâni, controlat cu placebo, pentru tratamentul schizofreniei (n = 222 pacienți, cu vârstă 13-17). În ambele studii au fost excluși pacienții despre care se știa că nu răspund la tratamentul cu quetiapină. Tratamentul cu quetiapină a fost inițiat la 50 mg/zi și în ziua 2 a crescut la 100 mg/zi, ulterior doza a fost crescută treptat până la o doză țintă (manie 400-600 mg / zi; schizofrenie 400-800 mg/zi), folosind creșteri de 100 mg/zi, administrate de două sau trei ori pe zi.

Într-un studiu asupra maniei, modificarea medie a CMMP față de nivelul de bază, calculată conform scorului YMRS total (activ minus placebo) a fost de -5,21 pentru quetiapină 400 mg/zi și -6,56 pentru quetiapină 600 mg/zi. Ratele celor care au răspuns (ameliorare conform YMRS \geq 50%) au fost 64% pentru quetiapină 400 mg/zi, 58% pentru 600 mg/zi și 37% în grupul placebo.

Într-un studiu asupra schizofreniei, modificarea medie a CMMP față de nivelul de bază, calculată conform scorului PANSS total (activ minus placebo), a fost de -8,16 pentru quetiapină 400 mg/zi și -9,29 pentru quetiapină 800 mg/zi. Nici doza scăzută (400 mg/zi), nici doza ridicată (800 mg/zi) de quetiapină nu a fost superioară placebo în ceea ce privește procentul pacienților care au răspuns, definit ca o reducere cu \geq 30% față de nivelul de bază, calculată conform scorului PANSS total. Dozele mai ridicate, atât în cazul maniei cât și al schizofreniei, au produs rate ale răspunsului mai scăzute numeric.

Într-un al treilea studiu pe termen scurt, placebo-controlat, de tip monoterapie cu Uniquet, la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de 10 - 17 ani) cu depresie bipolară, eficacitatea nu a fost demonstrată.

Nu sunt disponibile date privind menținerea efectului sau prevenirea recidivelor la această grupă de vârstă.

Siguranța clinică

În studiile pediatrice cu quetiapină pe termen scurt, descrise mai sus, procentul SEP în brațul activ versus placebo a fost de 12,9% versus 5,3% în studiul la pacienții cu schizofrenie, 3,6% versus 1,1% în studiul la pacienții cu manie bipolară, și 1,1% versus 0% în studiul la pacienții cu depresie bipolară. Rata creșterii în greutate \geq 7% față de valorile inițiale în brațul activ față de placebo a fost de 17% versus 2,5% în studiul la pacienți cu schizofrenie și manie bipolară, și de 13,7% versus 6,8% în studiul la pacienții cu depresie bipolară. Incidența evenimentelor asociate suicidului în grupul activ comparativ cu placebo a fost de 1,4% versus 1,3% în studiul la pacienții cu schizofrenie, 1,0% versus 0% în studiul la pacienții cu manie bipolară și de 1,1% versus 0% în studiul cu depresie bipolară. În timpul fazei extinse de monitorizare post-tratament a studiului la pacienții cu depresie bipolară, au apărut două evenimente asociate suicidului la doi pacienți; unul dintre pacienți urma tratament cu quetiapină la producerea evenimentului.

Siguranța pe termen lung

Un studiu deschis, cu durata de 26 săptămâni, de extensie a studiilor pe termen scurt (n = 380 pacienți), cu quetiapină în doze variabile cuprinse între 400 și 800 mg pe zi, a oferit date de siguranță suplimentare. Creșteri ale tensiunii arteriale au fost raportate la copii și adolescenți, iar creșterea apetitului alimentar, simptome extrapiramidale și creșteri ale valorilor prolactinei serice au fost raportate cu frecvență mai mare la copii și adolescenți decât la pacienții adulți (vezi pct. 4.4 și 4.8).

În legătură cu creșterea în greutate, după efectuarea ajustării variațiilor greutății cu ritmul normal de creștere pe termen lung s-a considerat că o creștere a greutății cu cel puțin 0,5 deviație standard față de valoarea inițială a IMC (indicielui de masă corporală) reprezintă o creștere semnificativă clinic a greutății; 18,3% din pacienții tratați cu quetiapină au întrunit acest criteriu după cel puțin 26 săptămâni de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Quetiapina are o absorbție bună după administrarea orală. Quetiapina forma farmaceutică cu eliberare prelungită atinge concentrațiile plasmatice maxime pentru quetiapină și norquetiapină la aproximativ 6 ore după administrare (T_{max}). Valoarea maximă a concentrației molare la starea de echilibru a metabolitului activ norquetiapina este de 35% din cea a quetiapinei.

Farmacocinetica quetiapinei și a norquetiapinei sunt liniare și proporționale cu doza pentru doze unice de până la 800 mg pe zi. În cazul în care quetiapina forma farmaceutică cu eliberare prelungită este administrată o dată pe zi și comparată cu aceeași doză de quetiapină fumarat forma farmaceutică cu eliberare imediată administrată în două prize zilnice, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) este echivalentă, dar concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este cu 13% mai mică la starea de echilibru. Când este comparată quetiapina forma farmaceutică cu eliberare prelungită cu quetiapina forma farmaceutică cu eliberare imediată, ASC a metabolitului norquetiapină este cu 18% mai mică.

Într-un studiu referitor la efectele alimentelor asupra biodisponibilității quetiapinei, s-a observat faptul că o masă hiperlipidică produce creșteri semnificative statistice ale C_{max} și ASC de aproximativ 50% și respectiv 20%. În cazul administrării de quetiapinei forma farmaceutică cu eliberare prelungită, nu poate fi exclus faptul că efectul unei mese hiperlipidice poate fi mai mare. Prin comparație, o masă ușoară nu a avut nici un efect semnificativ asupra C_{max} sau ASC ale quetiapinei. Se recomandă ca quetiapina sub forma farmaceutică cu eliberare prelungită să se administreze o dată pe zi, fără aport alimentar.

Distribuire

Quetiapina se leagă în proporție de 83% de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Quetiapina se metabolizează în cantitate mare la nivel hepatic, mai puțin de 5% din doză se excretă în formă nemodificată în urină sau materiile fecale, fapt demonstrat prin administrarea de quetiapină marcată radioactiv.

În studiile *in vitro* s-a stabilit că CYP3A4 este principala enzimă a citocromului P450 responsabilă pentru metabolizarea quetiapinei. Norquetiapina se formează și se elimină în principal prin CYP3A4.

Quetiapina și mai mulți dintre metabolizii săi (inclusiv norquetiapina) s-au dovedit a fi inhibitori slabi ai activității *in vitro* a izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4 ale citocromului P450. Inhibarea *in vitro* a citocromului P450 se observă doar la concentrații de aproximativ 5 până la 50 ori mai mari decât cele observate în urma administrării unor doze terapeutice între 300 și 800 mg pe zi la om. Pe baza acestor rezultate *in vitro*, este puțin probabil că în urma administrării quetiapinei concomitent cu alte medicamente să rezulte o inhibiție semnificativă din punct de vedere clinic a citocromului P450, care să afecteze metabolizarea celui alt medicament. Studiile efectuate la animale au arătat că quetiapina poate induce enzimele citocromului P450. Într-un studiu de interacțiune specifică la pacienți psihotici nu s-a înregistrat, însă, nicio creștere a activității citocromului P450 după administrarea de quetiapină.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al quetiapinei și norquetiapinei este de aproximativ 7 ore, respectiv 12 ore. Aproximativ 73% din substanța activă radio-marcată se excretă în urină și 21% în materiile fecale; mai puțin de 5% din totalul substanței active radio-marcate se elimină nemodificată. Frația molară medie de quetiapină liberă și metabolitul plasmatic activ uman norquetiapina se excretă în proporție de < 5% în urină.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Farmacocinetica quetiapinei nu diferă între bărbați și femei.

Vârstnici

Clearance-ul mediu al quetiapinei la vârstnici este cu aproximativ 30% până la 50% mai scăzut decât la adulții cu vârste cuprinse între 18 și 65 ani.

Insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei a fost redus cu aproximativ 25% la subiecții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min/1,73 m²), dar valorile clearance-ului individual au fost în limite normale pentru subiecții fără această afecțiune.

Insuficiență hepatică

Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei scade cu aproximativ 25% în cazul persoanelor cu insuficiență hepatică cunoscută (ciroză hepatică alcoolică compensată). Deoarece quetiapina are o metabolizare hepatică intensă, la pacienții cu insuficiență hepatică este de așteptat să apară concentrații plasmatice crescute ale acesteia. Pot fi necesare ajustări ale dozelor în cazul acestor pacienți (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice au fost colectate de la un eșantion de 9 copii cu vârsta între 10 și 12 ani și 12 adolescenți, care urmau un tratament de menținere cu 400 mg quetiapină de două ori pe zi. La atingerea stării de echilibru, concentrațiile plasmatice ale quetiapinei, la copii și adolescenți (10-17 ani), au fost în general asemănătoare cu cele de la adulți, deși C_{max} la copii a fost la limita superioară a intervalului observat la adulți. ASC și C_{max} pentru metabolitul activ, norquetiapina, au fost mai ridicate, aproximativ 62%, respectiv 49% la copii (10-12 ani) și 28%, respectiv 14% la adolescenți (13-17 ani), în comparație cu adulții.

Nu sunt disponibile informații pentru quetiapină forma farmaceutică cu eliberare prelungită la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În urma unor studii de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo* nu s-a evidențiat efect genotoxic. În studiile efectuate la animale de laborator care au fost expuse la valori clinic relevante s-au observat următoarele modificări, care nu au fost încă confirmate și de studiile pe termen lung:

La șobolani, s-a observat depunerea de pigment la nivelul glandei tiroide;

la maimuțele cynomolgus s-a observat hipertrofia celulelor foliculare tiroidiene, o scădere a valorii plasmatice a T₃, scăderea concentrației hemoglobinei și scăderea numărului de eritrocite și leucocite; iar la câini s-a observat opacifierea cristalinului și cataractă (vezi pct. 5.1 cu privire la cataractă/opacifiere a cristalinului).

Într-un studiu privind toxicitatea embrio-fetală la iepuri, incidența fetală a flexurii carpiene/tarsiene a crescut. Acest efect a apărut în prezența efectelor materne evidente, cum ar fi reducerea creșterii în greutate. Aceste efecte au apărut la valori ale expunerii materne similare sau ușor peste dozele maxime terapeutice de la om. Nu este cunoscută relevanța acestor descoperiri pentru oameni.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolani, au fost observate reducerea marginală a fertilității la masculi și sarcini false, perioade de diestru prelungite, interval precoital mărit și reducere a ratei sarcinilor. Aceste efecte sunt legate de valori crescute ale prolactinei și nu sunt relevante în mod direct pentru oameni din cauza diferențelor dintre specii în ce privește controlul hormonal al reproducerii.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Uniquet 50 mg:

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (K4M și K100 Premium LV CR))
Clorură de sodiu
Povidonă K-30
Celuloză microcristalină silicifiată (celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal anhidru)
Talc
Stearat de magneziu (E470b)

Uniquet 200/300/400 mg:

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (K4M)
Clorură de sodiu
Povidonă K-30
Talc
Stearat de magneziu (E470b)

Film:

Uniquet 50 mg:

Opadry II 85F540003 roz:

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)

Uniquet 200 mg:

Opadry 03B52117 galben:

Hipromeloză 6 cP (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 400 (E1521)
Oxid galben de fer (E 172)

Uniquet 300 mg:

Opadry 03B82929 galben:

Hipromeloză 6 cP (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 400 (E1521)
Oxid galben de fer (E 172)

Uniquet 400 mg:

Opadry 03B58900 alb:

Hipromeloză 6 cP (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 400 (E1521)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Pentru Uniquet 50 mg comprimate cu eliberare prelungită: 30 de luni
Pentru Uniquet 200 mg / 300 mg / 400 mg comprimate cu eliberare prelungită: 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Uniquet 50 mg comprimate cu eliberare prelungită este disponibil fie în cutie cu blistere din PVC-PVDC/Al de culoare alb opac, fie în cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al. Fiecare cutie conține 10, 30, 50, 60 sau 100 de comprimate.

Uniquet 200 mg comprimate cu eliberare prelungită/Uniquet 300 mg comprimate cu eliberare prelungită/Uniquet 400 mg comprimate cu eliberare prelungită este disponibil în cutii cu blistere din PVC-PVDC/Al, de culoare alb opac. Fiecare cutie conține 10, 30, 50, 60 sau 100 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca
România

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11604/2019/01-10
11605/2019/01-05
11606/2019/01-05
11607/2019/01-05

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iunie 2015
Reînnoirea autorizației – Martie 2019

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023