

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Quetiapină Accord 200 mg comprimate cu eliberare prelungită

Quetiapină Accord 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

Quetiapină Accord 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pentru 200 mg:

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

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 40,70 mg și sodiu 3,5 mg.

Pentru 300 mg:

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

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 61,05 mg și sodiu 5,3 mg.

Pentru 400 mg:

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

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 81,40 mg și sodiu 7,1 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Pentru 200 mg:

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, având inscripționat „I2” pe una din fețe și plane pe cealaltă față. Diametrul comprimatelor de 200 mg este de aproximativ 9,6 mm.

Pentru 300 mg:

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben deschis, având inscripționat „Q300” pe una din fețe și plane pe cealaltă față. Diametrul comprimatelor de 300 mg este de aproximativ 11,2 mm.

Pentru 400 mg:

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare albă, având inscripționat „I4” pe una din fețe și plane pe cealaltă față. Diametrul comprimatelor de 400 mg este de aproximativ 12,8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită este indicat în:

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Adulți

Pentru tratamentul schizofreniei și al episoadelor maniacale moderate până la severe din tulburarea afectivă bipolară

Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte de masă. Doza zilnică la inițierea tratamentului este 300 mg în Ziua 1, 600 mg în Ziua 2. Doza zilnică recomandată este de 600 mg, dar în funcție de răspunsul clinic doza poate fi crescută și până la 800 mg zilnic. Doza zilnică poate fi ajustată în intervalul eficace de la 400 mg la 800 mg, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului. În cazul tratamentului de întreținere în schizofrenie, ajustarea dozelor nu este necesară.

Pentru tratamentul episoadelor depresive majore din tulburarea afectivă bipolară

Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat o dată pe zi, seara, la culcare. Doza zilnică pentru primele patru zile de tratament este de 50 mg (ziua 1), 100 mg (ziua 2), 200 mg (ziua 3) și 300 mg (ziua 4). Doza zilnică recomandată este de 300 mg pe zi. În studiile clinice, nu s-a observat un beneficiu suplimentar la grupul tratat cu doza de 600 mg, comparativ cu grupul tratat cu 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 cazul problemelor de tolerabilitate, studiile clinice au indicat faptul că se poate lua în considerare o reducere 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 **Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită** ca tratament acut al tulburării afective bipolare- trebuie să continue tratamentul cu **Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită** în aceeași doză. Doza de **Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită** poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuală în intervalul de doze 300 mg – 800 mg pe zi. Este important să fie utilizată cea mai mică doză eficace ca tratament de întreținere.

Ca terapie adăugată la tratamentul episoadelor depresive majore în TDM :

Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat seara, înainte de culcare. Doza zilnică la începutul tratamentului este de 50 mg în zilele 1 și 2 și de 150 mg în zilele 3 și 4. Efectul antidepressiv a fost observat la doze de 150 și 300 mg pe zi în studiile cu durată scurtă în cadrul cărora s-a utilizat terapie adăugată (cu amitriptilină, bupropion, citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralină și venlafaxină – vezi pct. 5.1) și la doza de 50 mg pe zi în studiile pe termen scurt în cadrul cărora s-a utilizat monoterapia. 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 la 300 mg pe zi trebuie să se facă evaluând fiecare 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 în mai multe prize zilnice, pot trece la tratamentul cu Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită cu administrare o singură dată pe zi, utilizând o doză echivalentă cu doza zilnică totală de quetiapină din Quetiapină cu eliberare imediată. Pot fi necesare ajustări individuale ale dozelor.

Vârstnici

Similar altor antipsihotice și antidepressive, **Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită** trebuie administrat cu prudență la vârstnici, mai ales în timpul perioadei de inițiere a tratamentului. Ritmul de creștere treptată a dozelor de Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită 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, în comparație 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 doza de 50 mg pe zi în zilele 1-3, crescând dozele la 100 mg/zi în ziua 4 și la 150 mg/zi în ziua 8. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, începând cu 50 mg/zi. În funcție de evaluarea fiecărui pacient în parte, dacă se impune creșterea dozei la 300 mg/zi, aceasta nu trebuie efectuată înainte de ziua 22 a tratamentului.

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

Copii și adolescenți

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

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență renală.

Insuficiența hepatică

Quetiapina este metabolizată în cantitate mare la nivel hepatic. De aceea, Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită 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.

Mod de administrare

Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat o dată pe zi, la un interval de timp față de aportul alimentar. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie împărțite, mestecate sau sfărâmate.

4.3 Contraindicații

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită are mai multe indicații, profilul de siguranță trebuie luat în considerare ținând cont de diagnosticul fiecărui pacient în parte și de doza care se administrează.

Eficacitatea pe termen lung și siguranța la pacienții cu TDM nu a fost evaluate în cazul terapiei adăugate, însă eficacitatea și siguranța pe termen lung au fost evaluate la pacienții adulți tratați cu monoterapie (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, comparativ cu adulții (creștere a apetitului alimentar, creșteri ale concentrației de prolactină serică, vărsături, rinită și sincopă) sau pot avea implicații diferite la 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 valorilor testelor funcției tiroidiene.

De asemenea, implicațiile pe termen lung privind siguranța administrării tratamentului 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 efectuate la pacienți copii și adolescenți, administrarea de quetiapină a fost asociată cu o creștere a incidenței simptomelor extrapiramidale (SEP) la pacienții tratați pentru schizofrenie, manie bipolară și depresie din tulburarea afectivă bipolară, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8).

Suicid/ideația suicidară sau agravarea 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. Deoarece îmbunătățirea stării poate să nu apară în primele săptămâni de tratament sau mai târziu, pacienții trebuie monitorizați atent până când aceasta apare. Experiența clinică generală arată 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 ca în cazul tratării pacienților cu episoade depresive majore 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 gânduri suicidare sau de tentative de suicid, și trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului. O meta analiză a studiilor clinice placebo controlate efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți

cu tulburări psihice a evidențiat un risc crescut de comportament suicidar în cazul antidepresivelor comparativ cu placebo la pacienți 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 persoanele care îngrijesc pacienții) 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 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 comparativ cu cei 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 2,1% (3/144) pentru quetiapină și 1,3% (1/75) pentru placebo. Un studiu de populație al quetiapinei, retrospectiv, pentru tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră, a arătat un risc crescut de automutilare și suicid la pacienții cu vârste cuprinse între 25 și 64 de ani fără antecedente de automutilare în timpul utilizării quetiapinei împreună cu alte antidepresive.

Risc metabolic

Ținând cont de riscul agravării profilului metabolic, observat la pacienții din studiile clinice, parametrii metabolici cum sunt greutatea, glicemia (vezi „Hiperglicemie”) și lipidemia, trebuie evaluați la inițierea tratamentului, iar modificările acestor parametri trebuie controlate regulat în cursul tratamentului. Modificările acestor parametri trebuie tratate corespunzător, în funcție de simptomatologia clinică (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 akatiziei, 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 dăunătoare.

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 în special de intensitate medie sau moderată. Pacienții la care apare 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; 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 și de creștere 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. În cazul în care apare hipotensiunea arterială ortostatică, în special în perioada inițială de creștere treptată a dozei, trebuie luată în considerare reducerea dozelor sau o creștere mai lentă a acestora, în special la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare de fond.

Sindrom de apnee în somn

Sindromul de apnee în somn a fost raportat la pacienții tratați cu quetiapină. Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați concomitent cu deprimante ale sistemului nervos central și care au antecedente sau risc de apnee de somn, cum sunt persoanele supraponderale/obeze sau bărbații.

Convulsii

În studiile clinice controlate nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește incidența convulsiilor la pacienții tratați cu quetiapină, față de cei la care s-a administrat placebo. Nu sunt disponibile date referitoare la incidența convulsiilor la pacienții cu istoric 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, alterare a stării de conștiință, rigiditate musculară, distonie vegetativă și creștere a valorilor creatin-fosfokinazei. În cazul apariției acestui sindrom, tratamentul cu quetiapină trebuie întrerupt și 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 dintre aceste cazuri de neutropenie severă au apărut în interval de 2 luni de la inițierea tratamentului cu quetiapină. Nu a existat aparent o relație cu doza administrată. În experiența de după punerea pe piață au fost raportate câteva cazuri letale. Posibili factori de risc pentru neutropenie includ pre-existența unui număr scăzut 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 monitorizat permanent (până când depășește $1,5 \times 10^9/l$) (vezi pct 5.1).

Posibilitatea apariției neutropeniei trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă o infecție sau febră, în special în absența unui/unor factor(i) de risc predispozant(ți) și aceasta trebuie tratată corespunzător în funcție de simptomatologia clinică.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat apariția unor semne / simptome caracteristice pentru agranulocitoză sau infecție (de exemplu febră, slăbiciune, letargie sau durere în gât) la orice moment în timpul tratamentului cu quetiapină. La acești pacienți, numărul de neutrofile trebuie monitorizat permanent și trebuie determinată imediat valoarea absolută a numărului de neutrofile, în special în absența factorilor predispozanți.

Efecte anticolinergice (muscarinice)

Norquetiapina, un metabolit activ al quetiapinei, are o afinitate moderată spre mare pentru câteva subtipuri de receptori muscarinici. Aceasta contribuie la apariția RAM ce reflectă efecte anticolinergice când quetiapina este utilizată la doze recomandate, când este utilizată concomitent cu alte medicamente cu efecte anticolinergice și în caz de supradozaj. Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care primesc medicație cu efecte anticolinergice (muscarinice). Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu un diagnostic curent sau cu antecedente de retenție urinară, hipertrofie prostatică semnificativă clinic, obstrucție intestinală sau afecțiuni asociate, presiune intraoculară crescută 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 de tipul carbamazepinei sau fenitoinii conduce la o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de quetiapină, fapt care poate afecta eficacitatea terapiei cu quetiapină. Inițierea terapiei cu **Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită** 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 gradat și ca aceștia să fie înlocuiți, dacă este necesar, cu medicamente care nu au efect inductor (de exemplu, valproat de sodiu).

Greutate

La pacienții tratați cu quetiapină s-a raportat creștere în greutate 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 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 creșterea anterioară a greutății corporale, 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 slăbiciunea), 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 plasmatice ale trigliceridelor, LDL colesterolului și colesterolului total, și scăderea concentrațiilor plasmatice ale HDL colesterolului au fost observate în studiile clinice cu quetiapină (vezi și pct. 4.8.). Creșterea lipidemiei va fi tratată în funcție de starea clinică

Prelungire a intervalului QT

În cursul studiilor clinice și al administrării conform cu recomandările de dozaj, utilizarea quetiapinei nu a fost asociată cu o prelungire persistentă, în valoare absolută, a intervalului QT. După punerea pe piață, s-a constatat prelungirea intervalului QT la doze terapeutice (vezi pct. 4.8) 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 QT 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:

Cardiomiopatia și miocardita au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață (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

Reacțiile adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, au fost raportate foarte rar în asociere cu tratamentul cu quetiapină. RACS se prezintă frecvent ca o combinație a următoarelor simptome: erupție cutanată extensivă sau dermatită exfoliativă, febră, limfadenopatie și, posibil, eozinofilie. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții cutanate severe, administrarea quetiapinei trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Sindrom de întrerupere a tratamentului

Simptomele acute de întrerupere a tratamentului cum sunt greață, cefalee, diaree, amețeli, iritabilitate, vărsături și insomnie au fost descrise după întreruperea bruscă a acestuia. Din acest motiv se recomandă întreruperea treptată pe o perioadă de cel puțin 1 sau 2 săptămâni (vezi pct. 4.8).

Pacienți vârstnici cu psihoză în cadrul demenței

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

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

În cadrul unei meta-analize 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. În două studii 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), rata mortalității la pacienții tratați cu quetiapină a fost de 5,5% comparativ cu 3,2% la grupa la care s-a administrat placebo. În cadrul acestui studiu pacienții au decedat din cauze variate specifice acestei grupe de vârstă.

Pacienți vârstnici cu boala Parkinson (PD)/parkinsonism

Un studiu de populație retrospectiv privind quetiapina, pentru tratamentul pacienților cu MDD, a arătat un risc crescut de deces în timpul utilizării quetiapinei la pacienții cu vârsta >65 de ani. Această asociere nu a fost prezentă atunci când pacienții cu PD au fost eliminați din analiză. Trebuie să se manifeste prudență dacă quetiapina este prescrisă pacienților vârstnici cu PD.

Disfagie

Disfagia (vezi pct. 4.8) a fost raportată la administrarea de quetiapină. Quetiapină trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Constipație și obstrucție intestinală

Constipația reprezintă un factor de risc pentru obstrucția intestinală. Constipația și obstrucția intestinală au fost raportate la administrarea quetiapinei (vezi pct. 4.8 Reacții adverse). Aceasta include și raportări de cazuri letale la pacienți care prezentau un risc mai crescut de obstrucție intestinală, incluzându-i pe cei care utilizau concomitent mai multe medicamente care scad motilitatea intestinală și/sau nu prezentau simptome de constipație. Pacienții cu obstrucție intestinală / ileus trebuie monitorizați atent și îngrijiți urgent.

Tromboembolism venos (TV)

La pacienții tratați cu medicamente antipsihotice au fost raportate cazuri de tromboembolism venos. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc pentru tromboembolism venos, 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 după punerea pe piață. Deși nu toate cazurile au fost însoțite de factori de risc, printre raportările de după punerea pe piață, mulți pacienți au prezentat factori de risc care sunt cunoscuți ca fiind asociați pancreatitei, cum sunt valori crescute ale trigliceridelor (vezi pct. 4.4.), litiază biliară și consum de alcool.

Informații suplimentare

Datele privitoare la administrarea de quetiapină în asociere cu valproat de sodiu sau litiu în episoadele maniacale 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

Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită conține lactoză. Ca urmare, 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.

Quetiapina Accord conține sodiu

Quetiapina Accord comprimate cu eliberare prelungită conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică, în esență, „nu conține sodiu”.

Utilizare greșită și abuz

Au fost raportate cazuri de utilizare greșită și abuz. Este necesară prudență 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), trebuie administrată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central sau cu alcoolul.

Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați concomitant cu medicamente cu efecte anticolinergice (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 privind interacțiuni efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de quetiapină (doze de 25 mg) și ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4, a provocat o creștere a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) 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 sucul de grapefruit.

Într-un studiu clinic cu doze repetate, efectuat pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale quetiapinei administrate înainte 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 în monoterapie de quetiapină; cu toate acestea la unii pacienți s-a observat un efect mai puternic. Ca o consecință a acestei interacțiuni, poate apărea scăderea concentrațiilor plasmatice, ceea ce ar putea afecta eficacitatea tratamentului cu **Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită**. 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, 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 antidepressive: imipramină (un inhibitor cunoscut al CYP 2 D6) 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 și 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.

Într-un studiu randomizat cu o durată de 6 săptămâni, în cadrul căruia s-a comparat administrarea concomitentă de litiu și Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită cu utilizarea de placebo și Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită la pacienți adulți cu manie acută, a fost observată o incidență mai mare a evenimentelor extrapiramidale (în special tremor), somnolenței și creșterii în greutate în grupul la care s-a administrat litiu în asociere, comparativ cu grupul căruia la care s-a administrat asociat placebo (vezi și 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 tratați cu valproat, quetiapină sau ambele, a arătat o incidență crescută a leucopeniei și neutropeniei în grupul la care s-a administrat terapia combinată comparativ cu grupul la care s-a utilizat monoterapia.

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 care pot influența balanța hidro-electrolitică sau pot prelungi intervalul QT.

Au fost raportate rezultate fals pozitive ale determinărilor imunoenzimaticice pentru metadonă și antidepresivele triciclice la pacienții tratați cu quetiapină. Este recomandată confirmarea rezultatelor fals pozitive de screening printr-o tehnică cromatografică adecvată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Primul trimestru

Cantitatea moderată de date publicate din evoluția sarcinilor expuse (între 330-1000 de sarcini duse la termen), colectate atât de la cazuri individuale cât și din studii observaționale, nu sugerează un risc crescut de malformații cauzate de tratament. Totuși, pe baza datelor disponibile, nu se poate trage o concluzie definitivă. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere. (vezi pct. 5.3). De aceea, quetiapina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile justifică riscurile potențiale.

Trimestrul al treilea

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 alimentare. Nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Pe baza unor date foarte limitate ce provin din rapoarte publice cu privire la excreția quetiapinei în laptele matern, se pare că la doze terapeutice excreția quetiapinei este inconstantă. În lipsa unor date ferme, trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau a tratamentului cu Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită, luând în considerare beneficiile alăptării la sân pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul quetiapinei asupra fertilității nu a fost evaluat la om. Efecte referitoare la creșterea prolactinemiei au fost observate la șoareci, deși acestea nu sunt relevante la om (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 activități 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

Reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate cel mai frecvent în cazul quetiapinei ($\geq 10\%$) sunt somnolență, amețeli, xerostomie, cefalee, simptome ale sindromului de întrerupere, creșteri ale nivelului trigliceridelor serice, creșteri ale colesterolului total (colesterol predominant LDL), scăderea colesterolului HDL, creștere în greutate, scăderea hemoglobinei și simptome extrapiramidale.

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

Tabelul 1 RAM asociate cu tratamentul cu quetiapină

Frecvențele evenimentelor adverse sunt clasificate astfel: 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 din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente:	Rare	Foarte Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Scădere a valorii hemoglobinei ²²	Leucopenie ^{1,28} , scădere a numărului de neutrofile, creștere a numărului de eozinofile ²⁷	Neutropenie ¹ , trombocitopenie, anemie, scădere a numărului de trombocite ¹³ ,	Agranulocitoză ²⁶		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Hipersensibilitate (incluzând reacții alergice la nivelul pielii)		Reacție anafilactică ⁵	
<i>Tulburări endocrine</i>		Hiperprolactinemie ¹⁵ , scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T ₄ ²⁴ , scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T ₄ ²⁴ liber, scăderi ale T ₃ ²⁴ total, creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale TSH ²⁴	Scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T ₃ ²⁴ liber, Hipotiroidism ²¹		Secreție inadecvată a hormonului antidiuretic	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente:	Rare	Foarte Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creșteri ale concentrațiilor serice de trigliceride ^{10,30} Creșteri ale colesterolemiei totale (predominant LDL colesterol) ^{11, 30} Scădere a concentrațiilor plasmaticice ale HDL colesterol ^{17,30} , Creștere ponderală ^{8,30} ,	Apetit alimentar crescut, creștere a valorii glucozei în sânge până la valori hiperglicemice ^{6, 30}	Hiponatremie ¹⁹ , Diabet zaharat ^{1,5} Exacerbare a unui diabet zaharat preexistent	Sindrom metabolic ²⁹		
<i>Tulburări psihice</i>		Vise anormale și coșmaruri, Ideeație suicidară și comportament suicidar ²⁰		Somnambuli sm și simptomatologie asociată ca vorbit în somn sau tulburări alimentare în somn		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli ^{4, 16} , somniațență ^{2, 16} , cefalee, Simptome extrapiramidale ^{1, 21}	Dizartrie	Convulsii ¹ , Sindromul picioarelor neliniștite, Dischinezie tardivă ^{1,5} , Sincopă ^{4, 16} Stare de confuzie			
<i>Tulburări cardiace</i>		Tahicardie ⁴ , Palpitații ²³	Prelungire a intervalului QT ^{1,12,18} Bradycardie ³²			<i>Cardiomiopatie, Miocardită</i>
<i>Tulburări oculare</i>		Vedere încețoșată				
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială ortostatică ^{4, 16}		Tromboembolism venos ¹		Atac Vascular Cerebral ³⁴
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Dispnee ²³	Rinită			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Xerostomie	Constipație, dispepsie, vomă ²⁵	Disfagie ⁷	Pancreatită ¹ , Obstrucție intestinală/Il eus		

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente:	Rare	Foarte Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		Creșteri ale valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALT) ³ Creșteri ale concentrațiilor plasmatică a gama-GT ³	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) ³	Icter ⁵ , Hepatită		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					Angioedem ⁵ , sindrom Stevens-Johnson ⁵	Necroliză epidermică toxică, Eritem polimorf, Erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), Vasculită cutanată
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>					Rabdomioliză	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Retenție urinară			
<i>Sarcină, afecțiuni puerperale și perinatale</i>						Sindrom de întrerupere la nou născut ³¹
<i>Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sânului</i>			Disfuncție sexuală	Priapism, galactoree, mărire de volum a sânilor, tulburări menstruale		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Simptome de întrerupere ^{1,9}	Astenie ușoară, edem periferic, iritabilitate, febră		Sindrom neuroleptic malign ¹ , hipotermie		
<i>Investigații diagnostice</i>				Creșteri ale concentrației plasmatică a creatin fosfokinazei 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 $> 3X$ LSVN 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 ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) sau glicemie postprandială ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/l) cel puțin o dată.
- (7) S-a observat o creștere a frecvenței de apariție a disfagiei după administrarea de quetiapină față de placebo doar în studiile clinice efectuate 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.
- (9) Următoarele simptome ale sindromului de întrerupere au fost observate cel mai frecvent în studiile clinice cu monoterapie , controlate 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 ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacienți ≥ 18 ani) sau ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacienți < 18 ani) cel puțin o dată.
- (11) Colesterolemie ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacienți cu vârsta ≥ 18 ani) sau ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacienți cu vârsta < 18 ani) cel puțin o dată. O creștere a LDL colesterol ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) a fost

observată frecvent. Modificarea medie la pacienții care prezintă această creștere a fost de 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/).

- (12) A se vedea textul de mai jos
- (13) Trombocite $\leq 100 \times 10^9/l$ cel puțin o dată
- (14) Pe baza raportărilor evenimentelor adverse din studiile clinice de creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale creatin fosfokinazemiei neasociate cu sindromul neuroleptic malign
- (15) Concentrații plasmatice de prolactină (la pacienți cu vârsta >18 ani): $>20 \mu g/l$ ($>869,56$ pmol/l) la bărbați; $>30 \mu g/l$ ($>1304,34$ pmol/l) la femei, la oricare dintre determinări.
- (16) Poate duce la căderi din poziția de ortostatism.
- (17) HDL-colesterol: < 40 mg/dL (1,025 mmol/l) la bărbați; < 50 mg/dL (1,282 mmol/l) la femei în orice moment
- (18) Frecvența cazurilor cu prelungire a intervalului QTc de la < 450 msec la ≥ 450 msec cu o variație ≥ 30 msec. În studiile clinice placebo-controlate cu quetiapină, frecvența apariției cazurilor de prelungire a intervalului QTc cu semnificație clinică este similară pentru quetiapină și placebo.
- (19) Modificări de la >132 mmol/l la ≤ 132 mmol/l la cel puțin o determinare
- (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) Scădere a valorii hemoglobinei ≤ 13 g/dl (8.07mmol/l) la bărbați și ≤ 12 g/dl (7.45mmol/l) la femei la cel puțin o determinare s-a înregistrat la 11% dintre pacienții cărora li s-a administrat quetiapină, în toate studiile deschise. Pentru acești pacienți, scăderea medie maximă a valorii hemoglobinei a fost de -1,5 g/dl.
- (23) Aceste raportări au apărut adesea în contextul unor tahicardii, amețeli, hipotensiuni arteriale ortostatice și/sau afecțiuni cardiace/respiratorii preexistente.
- (24) Bazate pe variațiile de la valorile normale de referință la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul studiului. Variațiile semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice ale T4 total, T4 liber, T3 total și T3 liber sunt definite ca $<0.8 \times LLN$ (pmol/l) și TSH > 5 mUI/l la orice determinare.
- (25) Bazată pe creșterea frecvenței episoadelor de vărsături la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani).
- (26) Bazată pe scăderi ale 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 cazurile pacienților cu neutropenie severă ($<0.5 \times 10^9/l$) și infecție în timpul tuturor studiilor clinice cu quetiapină (Vezi pct. 4.4).
- (27) Bazată pe variațiile de la valori normale la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul tuturor studiilor. Creșterea eozinofilelor sunt definite ca $>1 \times 10^9$ celule/l în orice moment.
- (28) Bazată pe variațiile de la valori normale la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul tuturor studiilor. Scăderea numărului de leucocite 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 modificare în sensul agravării a mai mult de un factor metabolic, cum sunt greutatea, glicemia și lipidemia (Vezi pct. 4.4).
- (31) Vezi pct. 4.6.
- (32) Poate apărea la sau la scurt timp după inițierea tratamentului și poate fi asociată cu hipotensiune arterială și/sau sincopă. Frecvență bazată pe raportările de evenimente adverse tip bradicardie și evenimente asociate din toate studiile cu quetiapină.
- (33) Pe perioada tratamentului cu quetiapină au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică, erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
- (34) Bazat pe un studiu epidemiologic retrospectiv și non-randomizat.

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

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 ce apar cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) decât la populația adultă sau RAM ce nu au fost identificate la populația adultă.

Tabelul 2. RAM asociate cu tratamentul cu quetiapină la copii și adolescenți care apar cu o frecvență mai mare decât la adulți sau care nu au fost identificate la populația adultă.

Frecvența reacțiilor adverse a fost ierarhizată astfel: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100, <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/1000) și foarte rare (<1/10000).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
<i>Tulburări endocrine</i>	Creștere a prolactinemiei ¹	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creștere a apetitului alimentar	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Simptome extrapiramidale ^{3,4}	Sincopă
<i>Tulburări vasculare</i>	Creștere a tensiunii arteriale ²	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Rinită
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Vărsături	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Iritabilitate ³

- (1) Concentrațiile plasmatiche ale prolactinei (pacienți < 18 ani): > 20 μg/l (> 869,56 pmol/l) la băieți; > 26 μg/l (> 1130,428 pmol/l) la fete la orice moment. Mai puțin de 1% din pacienți au prezentat o creștere a valorii de prolactină > 100 μg/l.
- (2) Pe baza modificărilor clinice peste valorile prag semnificative (adaptate după criteriile Institutului Național de Sănătate) sau creșterea > 20 mm Hg pentru valoarea tensiunii arteriale sistolice sau > 10 mm Hg pentru valoarea tensiunii arteriale diastolice la orice moment în 2 studii pe termen scurt (3-6 săptămâni) placebo controlate 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, comparativ 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 se datorează exacerbării efectelor farmacologice cunoscute, de exemplu amețeli și sedare, tahicardie, hipotensiune arterială și efecte anticolinergice.

Supradozajul poate duce la prelungirea intervalului QT, convulsii, status epilepticus, rabdomioliză, depresie respiratorie, retenție urinară, confuzie, delir și/sau agitație, comă și deces. Pacienții cu boală cardiacă severă pre-existentă pot avea un risc mai mare de apariție al efectelor supradozajului (vezi și pct. 4.4. Hipotensiune arterială ortostatică).

Abordarea terapeutică a supradozajului

Nu există un antidot specific al quetiapinei. În cazurile de intoxicație severă, trebuie luată în considerare posibilitatea administrării mai multor medicamente și se recomandă tratament de susținere a funcțiilor vitale, eliberarea și menținerea permeabilității căilor respiratorii și asigurarea unei oxigenări și ventilații adecvate și monitorizarea și susținerea sistemului cardiovascular.

Pe baza datelor publicate, pacienții cu delir și agitație și sindrom anticolinergic diagnosticat pot fi tratați cu fiziostigmină, 1-2 mg (sub monitorizarea continuă a EKG). Aceasta nu este recomandată ca un tratament standard, din cauza potențialului efect negativ al fiziostigminei asupra conductibilității cardiace. Fiziostigmina poate fi folosită dacă nu există modificări ale EKG. A nu se utiliza fiziostigmină în cazul aritmiilor sau oricărui grad de bloc cardiac sau lărgire a QRS.

Deoarece nu a fost investigat modul de prevenire a absorbției în caz de supradozaj, lavajul gastric poate fi indicat în intoxicația severă, dacă este posibil, la maximum o oră după ingestie. Administrarea de cărbune activat trebuie avută în vedere.

În cazul supradozajului cu quetiapină, hipotensiunea arterială refractară trebuie tratată prin măsuri adecvate, cum sunt: administrarea intravenoasă de lichide și/sau medicamente simpatomimetice . Trebuie evitată administrarea de adrenalină și dopamină 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 îndepărteze eficient bezoarul din cauza consistenței masei lipicioase similare gumei.

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

Se va continua supravegherea medicală și monitorizarea atentă până la recuperarea pacientului.

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 serotoninerfici (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 serotoninerfici 5HT₂, decât pentru receptorii D₂, stă atât la baza proprietăților antipsihotice ale quetiapinei cât și a manifestării reduse a simptomelor extrapiramidale (SEP) comparativ cu antipsihotice tipice. Quetiapina și norquetiapina nu au afinitate ridicată pentru receptorii benzodiazepinici, însă au o afinitate mare pentru receptorii histaminergici și alfa₁-adrenergici, o afinitate moderată față de receptorii alfa₂-adrenergici. Quetiapina are de asemenea afinitate mică sau nu are afinitate pentru receptorii muscarinici, pe când norquetiapina are afinitate moderată spre ridicată pentru unii receptori muscarinici, ceea ce poate explica efectele anticolinergice (muscarinice). Inhibarea NET și acțiunea parțial agonistă asupra receptorilor 5HT_{1A} a norquetiapinei poate contribui la eficacitatea terapeutică a Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită ca antidepresiv.

Efecte farmacodinamice

Quetiapina este activă în testele pentru activitatea antipsihotică, cum ar fi evitarea condiționată. De asemenea, blochează acțiunea agoniștilor 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 A9 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 cărora nu li s-a administrat anterior medicamentul, după administrare pe termen scurt și lung. (vezi pct. 4.8).

Eficacitate clinică

Schizofrenie

Eficacitatea Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită 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 cu eliberare imediată la Quetiapină comprimate 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 comprimate 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, comparativ cu placebo. Efectul a fost mai important în cazul administrării a 600 mg pe zi și 800 mg pe zi, comparativ 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, de exemplu, 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 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 comprimate cu eliberare prelungită într-o doză echivalentă, administrată însă o singură dată pe zi.

Într-un studiu pe termen lung la pacienți schizofrenici stabili clinic care au urmat un tratament de întreținere cu Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită timp de 16 săptămâni, s-a dovedit că Quetiapină comprimate 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 comprimate cu eliberare prelungită, comparativ cu 68,2% pentru placebo. Doza medie a fost de 669 mg. Nu au existat reacții adverse noi asociate tratamentului cu Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită timp de până la 9 luni (medie de 7 luni). În mod particular, s-au raportat reacții adverse corelate cu SEP și creșterea în greutate, dar acestea nu s-au accentuat cu prelungirea tratamentului cu Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită.

Tulburare afectivă bipolară

În două studii cu quetiapină în monoterapie, Quetiapină 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 Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită a fost demonstrată comparativ cu placebo într-un studiu diferit, cu durata de 3 săptămâni. Quetiapină comprimate 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 moderat – severe de manie 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, Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită în doză de 300 mg pe zi, a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în scăderea scorului MADRS total.

În alte 4 studii clinice cu durată de 8 săptămâni, la pacienți cu episoade depresive moderate până la severe în cadrul tulburării afective bipolare tip I sau II, Quetiapină 300 mg și 600 mg a fost semnificativ superior față de placebo în: îmbunătățirea medie a scorului MADRS total, răspunsul terapeutic definit ca îmbunătățire cu minim 50% a MADRS total, în comparație cu scorul inițial. Nu s-a înregistrat nicio diferență de mărime a efectului la pacienții tratați cu 300 mg Quetiapină față de cei tratați cu 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 Quetiapină 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 de dispoziție, în prelungirea timpului până la prima recădere a oricărui tip de episod (manie, mixt sau depresiv). Quetiapina a fost administrată de 2 ori pe zi, până la o doză totală de 400-800 mg, în asociere cu litiu sau valproat.

Într-un studiu randomizat cu durată de 6 săptămâni cu litiu și Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită comparativ cu placebo și Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită la pacienți adulți cu manie acută, diferența în îmbunătățirea medie a YMRS între grupul tratat cu litiu și Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită și grupul tratat cu placebo și Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită a fost de 2,8 puncte, iar rata de răspuns terapeutic (definit ca îmbunătățirea cu 50% pe scala YMRS comparativ cu valoarea inițială a fost de 11% (79% în grupul cu terapie asociată cu litiu comparativ cu 68% în grupul cu terapie asociată cu placebo).

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 cu quetiapină, 208 (51,5%) în grupul cu placebo și 95 (26,1%) în grupul cu litiu. La pacienții care au răspuns la quetiapină, când s-a comparat continuarea tratamentului cu quetiapină cu trecerea la 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 Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită 150 mg și 300 mg/zi, ca terapie adjuvantă 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 adjuvante, însă acestea au fost evaluate la pacienții adulți tratați cu monoterapie (vezi mai jos).

Următoarele studii au fost efectuate cu Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită administrat ca monoterapie; totuși Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită este indicat numai pentru utilizarea ca și terapie adjuvantă:

În cadrul a 3 din patru studii cu durată scurtă (de până la 8 săptămâni) cu monoterapie, la pacienții cu tulburare depresivă majoră, Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită 50 mg, 150 mg și 300 mg/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 stabilizați cu tratament în regim deschis cu Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită administrat timp de cel puțin 12 săptămâni au fost randomizați în grupul de tratament cu Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi, fie în grupul placebo timp de până la 52 de săptămâni. Doza medie de Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită în timpul fazei randomizate a fost de 177 mg/zi. Incidența recăderii a fost de 14,2% la pacienții tratați cu Quetiapină comprimate 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, Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită administrat în doză variabilă în intervalul 50 mg -300 mg/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 comprimate cu eliberare prelungită li s-au administrat 50 mg/zi în zilele 1-3, doza a putut fi crescută la 100 mg/zi în ziua 4, 150 mg/zi în ziua 8 și până la 300 mg/zi în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuală. Doza medie de Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită a fost de 160 mg/zi. Cu excepția incidenței simptomelor extrapiramidale (vezi pct. 4.8 și „Siguranța clinică” de mai jos), tolerabilitatea pacienților vârstnici la administrarea Quetiapină comprimate 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, controlate cu placebo, 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 incidențe 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, controlate cu placebo 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 Quetiapină comprimate 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 Quetiapină comprimate 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, controlate cu placebo (cu durata de la 3 până la 8 săptămâni), cu doză fixă (50 până la 800 mg/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 durată de 6 săptămâni cu litiu și Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită versus placebo și Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită la pacienți adulți cu manie acută a arătat că asocierea Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită cu litiu conduce la mai multe reacții adverse (63% versus 48% în cazul asocierii Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită cu placebo). Rezultatele referitoare la siguranță au arătat o incidență mai mare a simptomelor extrapiramidale, raportate la 16,8% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu litiu și 6,6% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo, majoritatea constând în tremor, raportat la 15,6% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu litiu și 4,9% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo. Incidența somnolenței a fost mai mare în grupul cu terapie asociată Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită cu litiu (12,7%) comparativ cu grupul cu terapie asociată Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită cu placebo (5,5%). În plus, un procent mai mare de pacienți tratați în grupul cu terapie asociată cu litiu (8,0%) au prezentat creștere ponderală ($\geq 7\%$) la sfârșitul tratamentului, comparativ cu pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo (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 controlate cu placebo 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 la care s-a administrat placebo.

În toate studiile clinice de scurtă durată controlate cu placebo în monoterapie efectuate la pacienții cu număr de neutrofile la intrarea în studiu $\geq 1,5 \times 10^9/l$, incidența de apariție a cel puțin unei determinări de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ a fost de 1,9% la pacienții tratați cu quetiapină față de 1,5% la pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența unui număr de neutrofile $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ a fost de 0,2% la pacienții tratați cu quetiapină și 0,2% la pacienții la care s-a administrat placebo. În toate studiile clinice (placebo-controlate, 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 determinări 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 legate de doză, ale concentrațiilor plasmatice ale hormonilor tiroidieni, dependente de doză. Incidența modificărilor TSH a fost de 3,2% pentru quetiapină față de 2,7% pentru placebo. Incidența scăderilor reciproce potențial semnificative clinic ale T_3 sau- T_4 și TSH în aceste studii clinice a fost foarte redusă, iar modificările observate ale concentrațiile plasmatice ale hormonilor tiroidieni nu au fost asociate cu hipotiroidism clinic simptomatic. Reducerea concentrațiilor plasmatice ale T_4 total și T_4 liber a fost maximă în primele șase săptămâni ale tratamentului cu quetiapină, fără alte scăderi în timpul tratamentului de lungă durată. În 2/3 din toate cazurile, întreruperea tratamentului cu quetiapină a fost asociată cu reversibilitatea efectului asupra concentrațiilor plasmatice ale T_4 total și T_4 liber indiferent de durata terapiei.

Cataractă/opacifierea cristalinului

Într-un studiu clinic destinat evaluării potențialului cataractogenic al Quetiapină (200 – 800 mg pe zi) comparativ cu risperidonă (2-8 mg pe zi) la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă, procentul de pacienți ce au prezentat creșterea gradului de opacifiere a cristalinului nu a fost mai mare în cazul Quetiapină (4%), comparativ cu risperidona (10%) la pacienții cu cel puțin 21 de luni de expunere.

Copii și adolescenți

Eficacitate clinică

Eficacitatea și siguranța Quetiapină au fost evaluate într-un studiu controlat cu placebo, de 3 săptămâni pentru tratamentul maniei (n = 284 pacienți din SUA cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani). Aproximativ 45% din populația de pacienți a fost diagnosticată și cu ADHD. În plus, a fost efectuat un studiu controlat cu placebo de 6 săptămâni pentru tratamentul schizofreniei (n = 222 pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani). Din ambele studii au fost excluși pacienții despre care se cunoștea că nu răspund la terapia cu Quetiapină. Tratamentul cu Quetiapină a fost inițiat cu doza de 50 mg pe zi iar în ziua a doua a fost crescută la 100 mg la zi; apoi doza a fost ajustată treptat până la o doză dorită (400-600 mg pe zi în manie și 400-800 mg pe zi în schizofrenie), prin creșterea cu 100 mg pe zi în două sau trei prize zilnice.

În studiul efectuat la pacienți cu manie, variația medie a scorului YMRS total la finalul studiului față de valorile inițiale (tratament cu substanță activă comparativ cu administrare de placebo) a fost de -5,21 pentru Quetiapină 400 mg pe zi și -6,56 pentru Quetiapină 600 mg pe zi. Rata de răspuns terapeutic (definit ca ameliorarea YMRS \geq 50%) a fost de 64% pentru Quetiapină 400 mg/zi, de 58% pentru 600 mg pe zi și 37% în grupul la care s-a administrat placebo.

Într-un studiu efectuat la pacienții cu schizofrenie, variația medie a scorului PANSS total la finalul studiului față de valorile inițiale (tratament cu substanță activă comparativ cu administrare de placebo) a fost de -8,16 pentru Quetiapină 400 mg/zi și -9,29 pentru Quetiapină 800 mg/zi. Nici schema terapeutică cu quetiapină utilizată în doză mică (400 mg/zi), nici cel în doză mare (800 mg/zi) nu a fost superior față de placebo în ceea ce privește procentajul de pacienți care au obținut un răspuns, definit drept o reducere \geq 30% din valoarea de la debut a scorului total PANSS. Atât în manie, cât și în schizofrenie, dozele mai ridicate au determinat rate de răspuns mai reduse.

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

Nu sunt disponibile date referitoare la tratamentul de întreținere sau de prevenire a recurențelor la acest grup de vârstă.

Siguranța clinică

La copiii și adolescenți, în studiile cu quetiapină pe termen scurt, descrise mai sus, procentul SEP în brațul de tratament cu substanță activă comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo a fost de 12,9% comparativ cu 5,3% în studiul efectuat la pacienții cu schizofrenie, de 3,6% comparativ cu 1,1% în studiul efectuat la pacienții cu manie bipolară, și de 1,1% comparativ cu 0% în studiul efectuat 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% comparativ cu 2,5% în studiul efectuat la pacienți cu schizofrenie și manie bipolară, și de 13,7% comparativ cu 6,8% în studiul efectuat la pacienții cu depresie bipolară. Incidența evenimentelor asociate suicidului în grupul de tratament cu substanță activă comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo a fost de 1,4% comparativ cu 1,3% în studiul efectuat la pacienții cu schizofrenie, 1,0% comparativ cu 0% în studiul efectuat la pacienții cu manie bipolară și de 1,1% comparativ cu 0% în studiul efectuat la pacienții cu depresie bipolară. În timpul fazei extinse de monitorizare post-tratament a studiului efectuat 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, 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. Creșterea tensiunii arteriale a fost raportată la copiii și adolescenți în timp ce creșterea apetitului alimentar, simptomele extrapiramidale și creșterea prolactinei serice, au fost raportate cu o frecvență mai mare la copiii și adolescenți față de 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 variația greutății cu cel puțin 0,5 deviație standard față de valoarea inițială a IMC (indiciului 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. În cazul administrării de Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită, concentrațiile plasmatice maxime pentru quetiapină și norquetiapină se ating 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 norquetiapinei sunt liniare pentru doze de până la 800 mg pe zi. În cazul în care Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită este administrat o dată pe zi și comparat cu aceeași doză de quetiapină fumarat în forma farmaceutică cu eliberare imediată (Quetiapină IR) 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 Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită este comparat cu Quetiapină IR, ASC a metabolitului norquetiapină este cu 18% mai mică.

În cazul utilizării de Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită, într-un studiu ce a evaluat efectele alimentelor asupra biodisponibilității quetiapinei, s-a arătat că o masă hiperlipidică determină o creștere semnificativă a C_{max} de aproximativ 50% și a ASC de 20%. Nu se poate exclude faptul că efectul meselor hiperlipidice asupra acestei forme farmaceutice cu eliberare prelungită poate fi și mai mare. În schimb, mesele cu conținut redus de lipide nu au un efect semnificativ asupra C_{max} sau ASC ale quetiapinei. Se recomandă ca Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită să se administreze o dată pe zi, fără alimente.

Distributie

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

Metabolizare

Quetiapina se metabolizează în proporție 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.

Investigațiile *in vitro* au stabilit că CYP 3A4 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea quetiapinei mediată de citocromul P450. Norquetiapina se formează și se elimină în principal prin intervenția CYP3A4.

Quetiapina și mai mulți dintre metaboliții 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 oameni. 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. În urma studiilor efectuate la animale, se pare că quetiapina poate induce enzimele citocromului P450. Într-un studiu de interacțiune specifică la pacienți psihotici nu s-a înregistrat, însă, nici o 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 mai mic cu aproximativ 25% la subiecții cu insuficiență renală severă (cu clearance-ul creatininei mai scăzut de 30 ml/min și 1,73m²), 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 plasmatiche 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 doza de 400 mg quetiapină de două ori pe zi. La atingerea stării de echilibru, concentrațiile plasmatiche 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 avut valori mai mari, 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 comprimate 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 reacții adverse, care nu au fost încă confirmate și de studiile pe termen lung

La șobolan, s-a observat depunerea de pigment la nivelul glandei tiroide; la maimuțele *Cynomolgus* s-a observat hipertrofia celulelor foliculare tiroidiene, o scădere a valorii plasmatiche a T₃, scăderea concentrației hemoglobinei și scăderea numărului de eritrocite și leucocite; iar la câini s-a observat opacifierea cristalinului și cataractă. (Pentru cataractă/ opacifierea cristalinului vezi pct. 5.1).

Într-un studiu privind toxicitatea embriofetală la iepure, incidența flexurii carpo/tarsale a fost crescută. Acest efect a apărut concomitent cu efecte materne evidente, precum o creștere redusă a greutatei corporale. Aceste efecte au apărut la valori de expunere cele obținute după administrarea dozei terapeutice maxime la om. La om, relevanța acestei constatări nu este cunoscută.

Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolan, s-au observat reducerea limitată a fertilității la masculi și sarcini false, durată prelungită a stresului, creșterea intervalului precoalital, reducerea frecvenței perioadelor de gestație. Aceste efecte sunt asociate prolactinemiei crescute și nu sunt relevante în mod direct pentru om, datorită diferențelor interspecii în controlul hormonal al reproducerii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Hipromeloză
Clorură de sodiu
Povidona K-30
Talc
Stearat de magneziu

Film:

200mg:

Compoziția unității de opadry 03B52117 galben
Hipromeloză 6 cP (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 400 (E 553b)
Oxid galben de fer (E 172)

300mg:

Compoziția unității de opadry 03B82929 galben
Hipromeloză 6 cP (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 400 (E 553b)
Oxid galben de fer (E 172)

400mg:

Compoziția unității de opadry 03B58900 alb
Hipromeloză 6 cP (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 400 (E 553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită 200mg/300mg/400mg sunt ambalate
Blistere din PVC-PVdC/Al. Cutie cu 10, 30, 50, 60, 100 comprimate cu eliberare prelungită.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa, Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9925/2017/01-05
9925/2017/01-05
9925/2017/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației – Mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023