

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TREKSTA 25 mg comprimate filmate

TREKSTA 100 mg comprimate filmate

TREKSTA 200 mg comprimate filmate

TREKSTA 300 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TREKSTA 25 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține quetiapină 25 mg sub formă de fumarat de quetiapină.

*Excipienți cu efect cunoscut:*

Un comprimat filmat conține lactoză 0,95 mg

TREKSTA 100 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține quetiapină 100 mg sub formă de fumarat de quetiapină.

*Excipienți cu efect cunoscut:*

Un comprimat filmat conține lactoză 3,8 mg

TREKSTA 200 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține quetiapină 200 mg sub formă de fumarat de quetiapină.

*Excipienți cu efect cunoscut:*

Un comprimat filmat conține lactoză 7,6 mg

TREKSTA 300 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține quetiapină 300 mg sub formă de fumarat de quetiapină.

*Excipienți cu efect cunoscut:*

Un comprimat filmat conține lactoză 11,4 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

*TREKSTA 25 mg comprimate filmate:*

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoarea piersicii.

*TREKSTA 100 mg comprimate filmate:*

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, prevăzute cu linie mediană pe una dintre fețe\*

*TREKSTA 200 mg comprimate filmate:*

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă.

*TREKSTA 300 mg comprimate filmate:*

Comprimate filmate sub formă de capsulă, de culoare albă, cu linie mediană pe una dintre fețe\*

\* Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul schizofreniei.
- Tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe asociate tulburării bipolare.
- Tratamentul episoadelor depresive majore din tulburarea bipolară.
- Prevenirea recurențelor episoadelor maniacale sau depresive, la pacienții cu tulburare bipolară, care au răspuns inițial la tratamentul cu quetiapină.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru fiecare indicație există scheme diferite de dozaj. Prin urmare, trebuie să vă asigurați că pacienții au primit informații clare, cu privire la dozele adecvate pentru afecțiunea lor.

##### Adulți

Pentru *tratamentul schizofreniei* Treksta trebuie administrată de două ori pe zi.

Doza zilnică totală 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).

Începând cu ziua 4 doza trebuie ajustată până la doza uzuală eficace cuprinsă între 300 și 450 mg quetiapină pe zi. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul cuprins între 150 și 750 mg quetiapină pe zi.

Pentru *tratamentul episoadelor maniacale asociate cu tulburarea bipolară* Treksta trebuie administrată de două ori pe zi. Doza zilnică totală pentru primele patru zile de tratament este de 100 mg quetiapină (ziua 1), 200 mg quetiapină (ziua 2), 300 mg quetiapină (ziua 3) și 400 mg quetiapină (ziua 4). Următoarele ajustări ale dozei de până la 800 mg quetiapină pe zi, până în ziua 6, trebuie

efectuate treptat, dar fără nu în trepte mai mari de 200 mg quetiapină pe zi. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea individuală a pacientului, în intervalul de doze de la 200 până la 800 mg quetiapină pe zi. Doza uzuală eficace este cuprinsă între 400 și 800 mg quetiapină pe zi.

*Pentru tratamentul episoadelor depresive majore în cadrul tulburării bipolare* Treksta trebuie administrată o dată pe zi, la culcare. Doza zilnică totală pentru primele patru zile de tratament este de 50 mg quetiapină (ziua 1), 100 mg quetiapină (ziua 2), 200 mg quetiapină (ziua 3) și 300 mg quetiapină (ziua 4). Doza zilnică recomandată este de 300 mg quetiapină. În studiile clinice, nu s-au observat beneficii suplimentare la grupul la care se administrează 600 mg față de grupul la care se administrează 300 mg (vezi pct. 5.1).

Unii pacienți pot beneficia de administrarea unei doze de 600 mg. Dozele mai mari de 300 mg quetiapină trebuie inițiate de medici cu experiență în tratamentul tulburării bipolare. Studiile clinice au indicat că la anumiți pacienți, la care există o preocupare privind toleranța, trebuie să se ia în considerare scăderea dozei până la un minim de 200 mg quetiapină.

*Pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare bipolară:* pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale, depresive sau mixte, la pacienții cu tulburare bipolară, pacienții care au răspuns la quetiapină în cadrul tratamentului episodului acut al tulburării bipolare, trebuie să continue tratamentul cu aceeași doză. Doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuală a pacientului, acestea situându-se în intervalul terapeutic de 300 – 800 mg/zi, și va fi administrată de două ori pe zi. Pentru tratamentul de întreținere, este important să fie utilizată cea mai mică doză eficace.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Similar altor antipsihotice quetiapina trebuie utilizată cu prudență la vârstnici, în special în decursul perioadei inițiale a tratamentului. Poate fi necesar ca ajustarea treptată a dozei să se facă mai lent, iar doza terapeutică zilnică să fie mai mică decât cea utilizată la pacienții mai tineri, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea fiecărui pacient. Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei este cu 30-50% mai scăzut la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri.

Eficacitatea și siguranța nu au fost evaluate la pacienții cu vârsta peste 65 ani cu episoade depresive în cadrul tulburării bipolare.

##### Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea quetiapinei la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani, datorită lipsei datelor care să susțină utilizarea la această grupă de vârstă. Datele disponibile din studiile placebo controlate sunt prezentate în secțiunile 4.4, 4.8 și 5.1

##### Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

##### Insuficiența hepatică

Quetiapina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Prin urmare, quetiapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică cunoscută, în special în timpul perioadei inițiale a tratamentului. Pacienții cu insuficiență hepatică cunoscută trebuie să inițieze tratamentul cu 25 mg quetiapină pe zi. Doza trebuie crescută zilnic în trepte de 25-50 mg până se obține o doză eficace, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea individuală a pacientului.

Mod de administrare  
Administrare orală

Treksta poate fi administrată cu sau fără alimente.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.
- Este contraindicată administrarea concomitentă de inhibitori ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450, cum sunt inhibitorii de protează HIV, medicamente antimicotice azolice, eritromicină, claritromicină și nefazodonă (vezi de asemenea pct. 4.5).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece quetiapina este folosită pentru mai multe indicații, profilul de siguranță trebuie luat în considerare ținând cont de diagnosticul individual al pacientului și de doza care urmează a fi administrată.

#### Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea quetiapinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei datelor clinice care să susțină utilizarea la această grupă de vârstă. Studiile clinice realizate cu quetiapină au demonstrat în plus că, față de profilul de siguranță cunoscut și identificat la adult (vezi secțiunea 4.8), unele reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți față de adult (creșterea apetitului alimentar, creșterea prolactinemiei, vărsături, rinită și sincopă sau pot avea implicații diferite la copii față de adulți (simptomele extrapiramidale și iritabilitate) și a fost identificată o reacție adversă care nu a fost observată anterior în studiile realizate la adult (creșterea tensiunii arteriale). Modificări ale testelor de laborator care investighează funcția tiroidei, au fost observate de asemenea la copii și adolescenți

În plus, implicațiile privind siguranța în administrare pe termen lung a tratamentului cu quetiapină asupra creșterii și maturizării nu au fost studiate mai mult de 26 de săptămâni. Nu sunt cunoscute implicațiile asupra siguranței pe termen lung referitoare la dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

În studiile clinice placebo controlate efectuate la copii și adolescenții, quetiapina a fost asociată cu o creștere a incidenței simptomelor extrapiramidale (SEP) comparativ cu placebo, la pacienții tratați pentru schizofrenie, manie bipolară și depresie bipolară (vezi secțiunea 4.8).

#### Suicid/ideație suicidară sau agravare a stării clinice

În tulburarea bipolară, depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unor semne consistente ale ameliorării clinice. Datorită posibilității ca starea să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale ameliorării clinice.

În plus, medicii trebuie să ia în considerare riscul potențial de suicid – evenimente legate de suicid, după întreruperea bruscă a tratamentului cu quetiapină, datorită factorilor de risc cunoscuți ai afecțiunii tratate. Și alte afecțiuni psihiatrice pentru care este prescrisă quetiapina pot de asemenea să fie asociate cu o creștere a riscului de apariție a evenimentelor legate de suicid. În plus, aceste afecțiuni pot însoți episoadele depresive majore. Prin urmare, aceleași precauții trebuie respectate

atunci când sunt tratați pacienții cu alte afecțiuni psihiatrice similar pacienților tratați pentru episoade depresive majore.

Pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid, sau cei care prezintă o incidență crescută a ideății suicidare înainte începerii tratamentului, sunt cunoscuți a avea un risc mai crescut de ideăție suicidară sau tentativă de suicid și trebuie să beneficieze de o monitorizare atentă pe parcursul tratamentului. O metaanaliză realizată pe baza studiilor placebo controlate efectuate cu medicamente antidepresive la pacienți cu afecțiuni psihiatrice a demonstrat că există un risc crescut de comportament suicidar pentru antidepresive comparativ cu placebo, la pacienții cu vârstă de sub 25 ani.

O monitorizare foarte atentă a pacienților, în special a celor cu risc crescut, trebuie însoțită de terapie medicamentoasă în special în faza inițială a tratamentului și după modificările de dozaj. Pacienții (și aparținătorii acestora) trebuie să fie avertizați în ceea ce privește necesitatea de a monitoriza orice agravare a simptomatologiei clinice, a comportamentului suicidar sau a ideății suicidare, a modificărilor neobișnuite de comportament, și să solicite imediat asistență medicală dacă aceste simptome sunt prezente.

În studiile clinice placebo controlate efectuate pe termen scurt, la pacienții cu episoade depresive majore în cadrul tulburării bipolare s-a observat o creștere a riscului de apariție a evenimentelor legate de suicid la adulții tineri cu vârsta mai mică de 25 de ani care au fost tratați cu quetiapină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,0%, respectiv 0%). Un studiu retrospectiv pe bază de populație privind quetiapina pentru tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră a arătat un risc crescut de auto-vătămare și de sinucidere 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

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 placebo controlate quetiapina a fost asociată cu o incidență crescută a simptomelor extrapiramidale (SEP) comparativ cu placebo la pacienții tratați pentru episoade depresive majore din cadrul tulburării bipolare (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Administrarea quetiapinei a fost asociată cu apariția akatiziei, caracterizată printr-o stare subiectiv neplăcută sau de neliniște stresantă și nevoia de mișcare, adesea însoțită de incapacitatea de a sta așezat sau de a sta nemișcat. Aceasta este cel mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă astfel de simptome, creșterea dozei poate fi dăunătoare.

#### Diskinezie tardivă

Diskinezia tardivă este un sindrom potențial ireversibil, cu mișcări involuntare, diskinetice care se poate dezvolta la pacienții tratați cu medicamente antipsihotice inclusiv quetiapină. Dacă apar semne și simptome de diskinezie tardivă trebuie luate în considerare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu Treksta. Aceste simptome de diskinezie tardivă se pot agrava sau chiar să apară după întreruperea tratamentului (vezi secțiunea 4.8)

### Somnolență și amețeală

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu somnolență și simptome asemănătoare, cum este sedarea (vezi pct. 4.8). În studiile clinice privind tratamentul pacienților cu depresie din cadrul tulburării bipolare, debutul acestor simptome a fost observat, de regulă, în decursul primelor 3 zile de tratament și a fost predominant de intensitate ușoară până la moderată. Pacienții care prezintă somnolență de intensitate severă pot necesita mai multă atenție pentru cel puțin 2 săptămâni de la debutul somnolenței sau până când simptomele se ameliorează și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

### Hipotensiune arterială ortostatică

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu hipotensiune arterială ortostatică și amețeli asociate acestei afecțiuni (vezi secțiunea 4.8) care similar somnolenței a debutat, de regulă, pe parcursul perioadei inițiale de creștere treptată a dozelor. Aceasta ar putea conduce la creșterea incidenței vătămărilor accidentale (căderi) în special la pacienții vârstnici. De aceea pacienții trebuie sfătuiți să fie prudenți până când se obișnuiesc cu efectele potențiale ale medicamentului.

Quetiapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiune cardiovasculară cunoscută sau antecedente familiale de sindrom de QT prelungit, de afecțiune cerebrovasculară sau alte afecțiuni care predispun la hipotensiune arterială. Trebuie luată în considerare scăderea dozei sau o creștere mai lentă a dozei dacă apare hipotensiune arterială ortostatică. la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiovasculare.

### Sindrom de apnee în somn

Sindromul de apnee în somn a fost raportat la pacienții care au folosit quetiapina. Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care primesc concomitent 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 a existat nicio diferență în ceea ce privește incidența convulsiilor la pacienții tratați cu quetiapină sau la cei cărora li s-a administrat placebo. Nu există date disponibile referitoare la incidența convulsiilor la pacienții cu antecedente de convulsii. Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență în cazul tratamentului administrat pacienților cu antecedente de convulsii (vezi pct. 4.8).

### Sindromul neuroleptic malign

Sindromul neuroleptic malign a fost asociat cu tratamentul cu medicamente antipsihotice, incluzând quetiapina (vezi de asemenea pct. 4.8). Manifestările clinice includ hipertermie, alterare a statusului mental, rigiditate musculară, instabilitate vegetativă și creștere a concentrației plasmatice a creatin fosfokinazei. În cazul unui astfel de eveniment, administrarea de quetiapină trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament medical adecvat.

### Neutropenie severă și agranulocitoză

Neutropenia severă (numărul neutrofilelor  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) a fost raportată în studiile clinice efectuate cu quetiapină. Cele mai multe cazuri de neutropenie severă au apărut la un interval de două luni de la începerea tratamentului cu quetiapină. Nu a existat o legătură evidentă cu doza administrată. În perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate câteva cazuri letale. Factorii de risc posibili pentru neutropenie includ numărul mic de leucocite (WBC) preexistent și antecedentele de neutropenie indusă de medicamente. Cu toate acestea, unele cazuri au apărut la pacienți fără factori de risc preexistenți

Administrarea quetiapinei trebuie întreruptă la pacienții cu un număr de neutrofile  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Pacienții trebuie ținuți sub observație pentru decelarea semnelor și simptomelor de infecție, iar numărul de neutrofile trebuie monitorizat (până când numărul de neutrofile 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 Seroquel. 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 pct. 4.5.

Administrarea concomitentă a quetiapinei cu un inductor puternic al enzimelor hepatice, cum este carbamazepina sau fenitoina scade semnificativ concentrațiile plasmatice de quetiapină, ceea ce poate influența eficacitatea tratamentului cu quetiapină. La pacienții cărora li se administrează un inductor al enzimelor hepatice, inițierea tratamentului cu quetiapina se poate face numai dacă medicul consideră că beneficiul administrării quetiapinei depășește riscul întreruperii inductorului enzimelor hepatice. Este important ca orice modificare a dozei inductorului să fie treptată și, dacă este necesar, acesta trebuie înlocuit cu un medicament non-inductor (de exemplu valproat de sodiu).

#### Greutate corporală

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

#### Hiperglicemie

Hiperglicemia și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat, asociate ocazional cu cetoacidoză sau comă au fost raportate rar, incluzând unele cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri s-a raportat creștere ponderală anterioară, care poate fi un factor predispozant. Se recomandă monitorizare clinică adecvată, în conformitate cu ghidurile referitoare la utilizarea antipsihoticelor. Pacienții tratați cu orice medicament antipsihotic, incluzând quetiapină trebuie monitorizați pentru semne și simptome de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și astenie), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat trebuie monitorizați regulat, pentru decelarea semnelor de deteriorare a controlului glicemic. Greutatea trebuie monitorizată regulat.

#### Profil lipidic

În studiile clinice cu quetiapină s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor, LDL-colesterolului și colesterolului total și scăderea concentrațiilor plasmatice ale HDL-colesterolului (vezi pct. 4.8). Modificările concentrațiilor plasmatice ale lipidelor trebuie abordate terapeutic, în funcție de starea clinică.

#### Prelungire a intervalului QT

În studiile clinice și în cazul administrării în conformitate cu RCP, quetiapina nu a fost asociată cu o creștere persistentă, în valoare absolută, a intervalului QT. Ulterior punerii pe piață s-a raportat prelungirea intervalului QT în cazul administrării de quetiapină la doze terapeutice (vezi pct. 4.8) și în caz de supradozaj (vezi pct. 4.9). Similar altor antipsihotice trebuie să se manifeste prudență atunci când quetiapina este prescrisă la pacienți cu boli cardiovasculare sau antecedente heredocolaterale de prelungire a intervalului QT. De asemenea, sunt necesare măsuri de precauție atunci când quetiapina este prescrisă concomitent fie cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau cu neuroleptice, în special la vârstnici, la pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipokaliemie 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.

#### Sindrom de întrerupere

După întreruperea bruscă a quetiapinei au fost raportate simptome acute de întrerupere, cum sunt insomnie, greață, cefalee, diaree, vărsături, amețeli și iritabilitate. Se recomandă întreruperea treptată, pe parcursul unei perioade de cel puțin una sau două săptămâni (vezi pct. 4.8).

#### Pacienți vârstnici cu psihoză asociată demenței

Quetiapina nu este aprobată pentru tratamentul psihozei asociate demenței.

În studii clinice randomizate, placebo controlate, la pacienții cu demență s-a observat creșterea de aproximativ 3 ori a riscului apariției evenimentelor adverse cerebrovasculare în cazul tratamentului cu unele antipsihotice atipice. Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut. Un risc crescut nu poate fi exclus pentru alte antipsihotice sau la alte grupe de pacienți. Quetiapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu factori de risc pentru accident vascular cerebral.

În cadrul unei meta-analize a medicamentelor antipsihotice atipice s-a raportat că pacienții vârstnici cu psihoză asociată demenței prezintă un risc crescut de deces, comparativ cu placebo. În două studii placebo controlate cu quetiapină, cu durata de 10 săptămâni, efectuate la aceeași grupă de pacienți (n=710; vârsta medie: 83 ani; interval: 56-99 ani), incidența mortalității la pacienții tratați cu quetiapină a fost de 5,5%, comparativ cu 3,2% în grupul la care s-a administrat placebo. Pacienții din aceste studii au decedat din diverse cauze, care au fost de așteptat pentru această populație.

#### Pacienți vârstnici cu boală Parkinson (BP) / parkinsonism

Un studiu retrospectiv pe bază de populație 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 BP au fost eliminați din analiză. Este necesară prudență dacă se prescrie quetiapina la pacienții vârstnici cu BP.

#### Disfagie

Disfagia (vezi pct. 4.8 Reacții adverse) a fost raportată în cazul administrării de quetiapină. Quetiapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu risc pentru pneumonie de aspirație.



### Constipația și obstrucția 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 (TEV)

După administrarea medicamentelor antipsihotice au fost raportate cazuri de apariție a tromboembolismului venos (TEV). Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, înainte sau în timpul tratamentului cu quetiapina trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV și trebuie luate măsurile preventive necesare.

### Pancreatită

În timpul studiilor clinice precum și în perioada ulterioară punerii pe piață a fost raportată apariția de pancreatite, totuși o relație de cauzalitate cu administrarea quetiapinei nu a fost stabilită. Dintre raportările din timpul experienței clinice ulterioare punerii pe piață, mulți pacienți au avut factori de risc cunoscuți a fi asociați cu pancreatita cum ar fi creșterea trigliceridelor (vezi secțiunea 4.4 Profil lipidic), calculi biliari și consumul de alcool etilic.

### Informații suplimentare

Datele referitoare la administrarea de quetiapină în asociere cu divalproex sau litiu în episoadele maniacale moderate până la severe sunt limitate; totuși, tratamentul asociat a fost bine tolerat (vezi pct. 4.8 și 5.1). Datele au arătat un efect aditiv în săptămâna a 3-a.

### Lactoză

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

### Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe tabletă, adică substanțial "fără 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 droguri.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Având în vedere efectele principale ale quetiapinei asupra sistemului nervos central, quetiapina trebuie administrată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivelul sistemului nervos central și cu alcoolul etilic.

Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care primesc medicație cu efecte anticolinergice (muscarinice) (vezi pct. 4.4). Izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP) este responsabilă în principal pentru metabolizarea quetiapinei, mediată prin intermediul citocromului P450. Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de quetiapină (în doză de 25 mg) cu ketoconazol, un inhibitor CYP3A4, a determinat o creștere a ASC a quetiapinei de 5 până la 8 ori. Având în vedere acest lucru, utilizarea concomitentă a quetiapinei cu inhibitorii CYP3A4 este

contraindicată. De asemenea, nu se recomandă consumarea sucului de grepfruit în timpul tratamentului cu quetiapină.

Într-un studiu cu administrare de doze repetate la pacienți, efectuat pentru evaluarea farmacocineticii quetiapinei administrate înainte și în timpul tratamentului cu carbamazepină (un inductor cunoscut al enzimelor hepatice), utilizarea concomitentă de carbamazepină a crescut semnificativ clearance-ul quetiapinei. Această creștere a clearance-ului a scăzut expunerea sistemică la quetiapină (măsurată prin ASC) până la o medie de 13% din expunerea observată în timpul administrării de quetiapină, 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 de quetiapină, care ar putea afecta eficacitatea tratamentului cu quetiapina.

Administrarea concomitentă de quetiapină și fenitoină (un alt inductor al enzimelor microzomale) a determinat o creștere marcată a clearance-ului quetiapinei, cu aproximativ 450%.

La pacienții cărora li se administrează un inductor al enzimelor hepatice, tratamentul cu quetiapină trebuie efectuat numai dacă medicul consideră că beneficiile administrării quetiapinei depășesc riscurile întreruperii utilizării inductorului enzimelor hepatice. Este important ca orice modificare a dozei inductorului să se facă treptat și, dacă este necesar, acesta să fie înlocuit cu un non-inductor (de exemplu valproat de sodiu) (vezi de asemenea pct. 4.4).

Farmacocinetica quetiapinei nu a fost semnificativ influențată de administrarea concomitentă a antidepresivelor, imipramină (un inhibitor cunoscut al CYP 2D6) sau fluoxetină (un inhibitor cunoscut al CYP 3A4 și CYP 2D6).

Farmacocinetica quetiapinei nu a fost semnificativ modificată prin administrarea concomitentă a antipsihoticelor risperidonă sau haloperidol. Administrarea concomitentă de quetiapină și tioridazină a determinat o creștere a clearance-ului quetiapinei cu aproximativ 70%.

Farmacocinetica quetiapinei nu a fost modificată de administrarea concomitentă de cimetidină.

Farmacocinetica litiului nu a fost modificată de administrarea concomitentă de quetiapină.

Într-un studiu randomizat cu o durată de 6 săptămâni, în cadrul căruia s-a comparat administrarea concomitentă de litiu și quetiapina XR cu administrarea de placebo și quetiapina XR 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 căruia i s-a asociat litiu, comparativ cu grupul căruia i s-a administrat asociat placebo (vezi și pct. 5.1).

Farmacocinetica valproatului de sodiu și farmacocinetica quetiapinei nu au fost modificate într-o măsură care să aibă relevanță clinică, atunci când acestea au fost administrate concomitent.

Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu medicamente utilizate în mod obișnuit în boli cardiovasculare.

Este necesară prudență atunci când quetiapina este utilizată concomitent cu medicamente cunoscute că determină dezechilibru electrolitic sau prelungire a intervalului QT.

La pacienții care au utilizat quetiapină s-au raportat rezultate fals-pozitive ale testelor pentru metadonă și antidepresive triciclice efectuate prin metode imuno-enzimatice. Se recomandă confirmarea rezultatelor contestabile ale metodelor imuno-enzimatice 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). Prin urmare, quetiapina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile justifică riscurile potențiale.

###### **Trimestrul al treilea**

Nou-născuții expuși la antipsihotice (incluzând și quetiapina) pe parcursul trimestrului al treilea de sarcina prezintă riscul apariției reacțiilor adverse incluzând simptome extrapiramidale/sau simptomele sindromului de întrerupere care pot fi variabile ca severitate și durată, după naștere. Există raportări de simptome precum agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări legate de hrănire. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu deosebită 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 quetiapina, 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).

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

Având în vedere efectele sale principale asupra sistemului nervos central, quetiapina poate interfera cu activitățile care necesită stare de vigilență. De aceea, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până când nu se cunoaște sensibilitatea individuală la administrarea de quetiapină.

#### **4.8 Reacții adverse**

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

Frecvențele RA asociate cu tratamentul cu quetiapină sunt prezentate în tabelul de mai jos ( Tabelul 1), conform formatului recomandat de 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: ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Mai puțin frecvente: ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

Rare: ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )

Foarte rare: ( $< 1/10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Clasificare pe aparate sisteme și organe	<u>Foarte frecvente</u>	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări hematologice și limfatic</u>	Scăderea valorilor hemoglobinei <sup>22</sup>	Leucopenie <sup>28</sup> Scăderea numărului de neutrofile creșterea numărului de eozinofile <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> Trombocitopenie, anemie Scăderea numărului de trombocite <sup>13</sup>	Agranulocitoză <sup>29</sup>		<sup>1</sup>
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>			Hipersensibilitate (incluzând reacții alergice cutanate)		Reacție anafilactică <sup>5</sup>	
Tulburări endocrine		Hiperprolactinemie <sup>15</sup> scăderi ale concentrației T <sub>4</sub> <sup>24</sup> totale, scăderi ale concentrației T <sub>4</sub> <sup>24</sup> libere, scăderi ale concentrației T <sub>3</sub> <sup>24</sup> totale Creșteri ale concentrației TSH <sup>24</sup>	Scăderi în concentrația T <sub>3</sub> <sup>24</sup> libere, hipotiroidism <sup>21</sup>		Secreția inadecvată a hormonului antidiuretic	
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>	Creșteri ale concentrației plasmatice a trigliceridelor <sup>10,30</sup> , creșteri ale concentrației plasmatice a colesterolului total (predominant LDL-colesterol) <sup>11,30</sup> scăderea HDL colesterolului <sup>17,30</sup> , creștere ponderală <sup>8,30</sup>	Apetit crescut creșterea glicemiei la valori hiperglicemice <sup>6,30</sup>	Hiponatriemie <sup>20</sup> diabet zaharat <sup>1,5</sup> , Exacerbare a unui diabet zaharat preexistent	Sindrom metabolic <sup>29</sup>		

Tulburări psihice		Vise anormale și coșmaruri ideație suicidală și comportament suicidar <sup>21</sup>		Somnambulism și reacții legate de acesta cum ar fi vorbitul în somn și tulburări de alimentație în somn		
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli <sup>4,16</sup> , sommolență <sup>2,1</sup> <sup>6</sup> , cefalee simptome extrapiramidale <sup>1, 21</sup>	dizartrie	Convulsii epileptice <sup>1</sup> , sindromul picioarelor neliniștite diskinezie tardivă <sup>1,5</sup> sincopă <sup>4, 16</sup>			
Tulburări oculare		Vedere încețoșată				
Tulburări cardiace		Tahicardie <sup>4</sup> palpitații <sup>23</sup>	Prelungire a intervalului QT <sup>1,12,18</sup>  Bradycardie <sup>32</sup>			Cardiomiopatie Miocardită
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială ortostatică <sup>4,16</sup>		Tromboembolism venos <sup>1</sup>		accident vascular cerebral <sup>33</sup>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee <sup>23</sup>	Rinită			
Tulburări gastro-intestinale	Xerostomie	Constipație, Dispepsie Vărsături <sup>25</sup>	Disfagie <sup>7</sup>	Pancreatită <sup>1</sup> Obstrucție intestinală /Ileus		

Tulburări hepatobiliare		Creșteri ale valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALT) <sup>3</sup> Creșteri ale concentrațiilor plasmatică a gama-GT <sup>3</sup>	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) <sup>3</sup>	Icter <sup>5</sup> Hepatiită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					Angioedem <sup>5</sup> , Sindrom Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Necroliză epidermică toxică Eritem multiform Erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) Vasculită cutanată
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv					Rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară			
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală						Sindrom de întrerupere neonatal <sup>31</sup>
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Disfuncție sexuală	Priapism, Galactoree, Umflarea sânilor, Tulburări ale ciclului menstrual		

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Simptome de întrerupere a tratamentului <sup>1, 9</sup>	Astenie ușoară, edeme periferice, iritabilitate, febră		Sindrom neuroleptic malign <sup>1</sup> , hipotermie		
<i>Investigații diagnostice</i>				Creșterea concentrațiilor plasmatiche ale creatinofosfokinazei <sup>14</sup>		

(1) Vezi pct. 4.4.

(2) Poate apărea somnolență, în special în timpul primelor două săptămâni de tratament și, în general, aceasta se rezolvă la continuarea administrării quetiapinei.

(3). Creșteri asimptomatice (de la normal până la de 3 ori valoarea normală, în orice moment) ale concentrației plasmatiche a transaminazelor hepatice (ALT, AST) sau ale concentrațiilor plasmatiche ale gama-GT au fost observate la unii pacienți la care s-a administrat quetiapină. Aceste creșteri au fost, de obicei, reversibile la continuarea tratamentului cu quetiapină.

(4) Similar altor antipsihotice cu activitate de blocare alfa<sub>1</sub>-adrenergică, quetiapina poate să inducă frecvent hipotensiune arterială ortostatică, asociată cu amețeli, tahicardie și, la anumiți pacienți, sincopă, în special în timpul perioadei inițiale de creștere treptată a dozei (vezi pct. 4.4).

(5)  
Calcularea frecvenței acestor reacții adverse la medicament provine numai din datele obținute ulterior punerii pe piață.

(6) Glicemia în condiții de repaus alimentar  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) sau glicemia postprandială  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l), în cel puțin o situație.

(7) O creștere a incidenței disfagiei la administrarea de quetiapină, comparativ cu placebo a fost observată numai în studiile clinice în depresia din cadrul tulburării bipolare.

(8) Pe baza creșterii ponderale cu 7% față de valoarea bazală. Apare predominant în timpul primelor săptămâni de tratament, la adulți.

(9) Următoarele simptome de întrerupere au fost observate cel mai frecvent în studiile clinice cu administrare în monoterapie, placebo controlate, care au evaluat simptomele de întrerupere: insomnie, greață, cefalee, diaree, vărsături, amețeli și iritabilitate. Incidența acestor reacții a scăzut semnificativ după o săptămână de la întrerupere.

(10) Valori ale trigliceridelor  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani) sau  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pacienți cu vârsta  $< 18$  ani), cel puțin într-o situație.



(11) Valori ale colesterolului  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani) sau  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pacienți cu vârsta  $< 18$  ani), cel puțin într-o situație. O creștere a valorilor LDL-colesterolului de  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) a fost foarte frecvent observată. Variația medie la pacienții care au avut această creștere a fost 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).

(12) Vezi textul de mai jos.

(13) Obținerea unor valori ale trombocite  $\leq 100 \times 10^9/l$ , cel puțin o dată.

(14) Pe baza reacțiilor adverse raportate din studiile clinice, creșterea concentrațiilor plasmatice ale creatin fosfokinazei nu a fost asociată cu sindromul neuroleptic malign.

(15) Valorile prolactinemiei (pacienți cu vârsta  $> 18$  ani):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) la bărbați;  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1304,34$  pmol/l) la femei, în orice moment.

(16) Poate determina căderi accidentale.

(17) Valori ale HDL colesterolului:  $< 40$  mg/dl (1,025 mmol/L) la bărbați;  $< 50$  mg/dl (1,282 mmol/l) la femei, în orice moment.

(18) Incidența pacienților care au o modificare a QTc de la  $< 450$  msec la  $\geq 450$  msec cu o creștere  $\geq 30$  msec. În studiile cu quetiapină, placebo controlate, variația medie și incidența pacienților care au prezentat o modificare la valori semnificative clinic sunt similare între quetiapină și placebo.

(19) Variație de la  $> 132$  mmol/l la  $\leq 132$  mmol/l, cel puțin într-o situație.

(20) Cazurile de ideație suicidară și comportament suicidar au fost raportate în timpul fazei inițiale de tratament cu quetiapină sau după întreruperea tratamentului (vezi secțiunea 4.4 și 5.1)

(21) Vezi secțiunea 5.1

(22) Valoarea hemoglobinei scăzută la  $\leq 13$  g/dl (8.07 mmol/l) la bărbați, la  $\leq 12$  g/dl (7.45 mmol/l) la femei, cel puțin într-o situație, a apărut la 11% din pacienții tratați cu quetiapină în toate studiile clinice, incluzând extensiile deschise. Pentru acești pacienți, media scăderii maxime a valorii hemoglobinei a fost în orice moment  $-1.50$  g/dl.

(23) Aceste raportări apar adesea cu ocazia diagnosticului de tahicardie, amețeli, hipotensiune arterială ortostatică, și/sau afecțiuni de bază cardiace/respiratorii

(24) Pe baza modificărilor de la valorile normale inițiale până la valorile semnificative din punct de vedere clinic, în orice moment de după cel inițial, în timpul tuturor studiilor clinice. Modificările  $T_4$  total, ale fracțiunii libere a  $T_4$ , a  $T_3$  total sunt definite ca fiind de  $< 0.8$  x valorile limită normale ( pmol/l) și variația valorii TSH  $> 5$  mIU/L, în orice moment.

(25) Pe baza incidenței crescute a vărsăturilor la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  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) Pe baza modificărilor de la valorile normale inițiale până la valorile semnificative din punct de vedere clinic, în orice moment de după cel inițial, în timpul tuturor studiilor clinice. Modificări ale numărului eozinofilelor sunt definite ca  $>1 \times 10^9$  celule/L, în orice moment.

(28) Modificări ale numărului de neutrofile de la  $\geq 1.5 \times 10^9$ /L la inițierea tratamentului până la  $<0.5 \times 10^9$ /L în orice moment pe parcursul tratamentului.

(29) Pe baza reacțiilor adverse de tip sindrom metabolic din toate studiile clinice cu quetiapină.

(30) La unii pacienți din studiile clinice, a fost observată o agravare a mai mult decât un factor metabolic cum ar fi greutatea corporală, glicemia și profilul lipidic (vezi secțiunea 4.4)

(31) Vezi punctul 4.6.

(32) Poate apărea la inițierea tratamentului sau imediat după aceasta, și poate fi asociat cu hipotensiune 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.

Cazuri de prelungire a intervalului QT, aritmie ventriculară, moarte subită neexplicabilă, stop cardiac și torsada vârfurilor au fost raportate la utilizarea neurolepticelor și sunt considerate efecte de clasă.

Pe perioada tratamentului cu quetiapină au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

#### Copii și adolescenți

Aceleași reacții adverse descrise anterior la adulți trebuie luate în considerare și la copii și adolescenți. Următorul tabel prezintă pe scurt reacțiile adverse (RA) care au apărut cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți (cu vârsta între 10 – 17 ani) comparativ cu cele de la pacienții adulți, sau RA care nu au fost identificate la pacienții adulți.

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 clasificată 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 ( $<1/10000$ ).

(CSO)	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări endocrine	Creștere a prolactinemiei <sup>1</sup>	
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar crescut	
Tulburări ale sistemului nervos	Simptome extrapiramidale <sup>3, 4</sup>	Sincopă

Tulburări vasculare	Creșterea presiunii sângelui <sup>2</sup>	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Rinită
Tulburări gastrointestinale	Vărsături	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Iritabilitate <sup>3</sup>

(1) Valorile prolactinemiei (pacienți cu vârsta < 18 ani): > 20 μg/l (> 869,56 pmol/l) la bărbați; > 26 μg/l (> 1130,428 pmol/l) la femei în orice moment. Mai puțin de 1% dintre pacienți au avut o creștere până la o concentrație a prolactinemiei > 100 μg/l.

(2) Pe baza modificărilor clinice peste valorile prag semnificative (adaptate după criteriile Institutelor Naționale de Sănătate) sau a creșterilor > 20 mm Hg pentru tensiunea arterială sistolică sau > 10 mm Hg pentru tensiunea arterială diastolică în orice moment, în două studii clinice, placebo controlate, efectuate la copii și adolescenți în tratamentul acut (3-6 săptămâni).

(3) Notă: frecvența este în concordanță cu cea observată la adulți, dar poate fi asociată cu 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

În general, semnele și simptomele raportate au fost cele determinate de agravarea efectelor farmacologice cunoscute ale substanței active, de exemplu somnolență 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 moarte.

Pacienții cu boală cardiovasculară severă preexistentă pot avea o creștere a riscului de apariție a efectelor supradozajului (vezi pct. 4.4 Hipotensiune ortostatică).

### Tratamentul supradozajului

Nu există antidot specific pentru quetiapină. În caz de semne severe, trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente și sunt recomandate măsuri de terapie intensivă,

incluzând eliberarea și menținerea permeabilității căilor respiratorii, asigurarea unei oxigenări și ventilații adecvate și monitorizarea și susținerea funcției aparatului cardiovascular.

Conform literaturii de specialitate, pacienții cu delirium și agitație și un sindrom anticolinergic clar pot fi tratați cu fizostigmină, 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 în absența anomaliilor ECG. A nu se utiliza fizostigmina în prezența aritmiilor, a blocului cardiac de orice grad sau a prelungirii complexului QRS.

Deoarece prevenirea absorbției în caz de supradozaj nu a fost investigată, trebuie luate în considerare lavajul gastric (după intubare, dacă pacientul nu este conștient) și administrarea de cărbune activat, împreună cu un laxativ.

În cazurile de supradozaj cu quetiapină, hipotensiunea arterială refractară trebuie tratată prin măsuri adecvate cum ar fi administrarea intravenoasă de fluide/agenți simpatomimetici. Adrenalina și dopamina trebuie evitate deoarece betastimularea adrenergică ar putea agrava hipotensiunea arterială din blocada alfa indusă realizată de quetiapină.

Supravegherea și monitorizarea medicală atentă trebuie continuate până când pacientul își revine.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antipsihotice; diazepine, tiazepine oxazepine și oxepine, codul ATC: N05AH04.

#### Mecanism de acțiune

Quetiapina este un antipsihotic atipic. Quetiapina și metabolitul plasmatic activ la om, norquetiapină, interacționează cu un spectru larg de receptori ai neurotransmițătorilor. Quetiapina și norquetiapina au o afinitate mai mare pentru receptorii serotoninergici (5HT<sub>2</sub>) cât și pentru cei dopaminergici (D<sub>1</sub> și D<sub>2</sub>), de la nivel central. Se consideră că această acțiune mixtă de antagonism față de receptori, cu selectivitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5HT<sub>2</sub>, decât pentru receptorii D<sub>2</sub>, 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 alfa<sub>1</sub>-adrenergici și o afinitate moderată față de receptorii alfa<sub>2</sub>-adrenergici. Quetiapina are 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<sub>1A</sub> a norquetiapinei poate contribui la eficacitatea terapeutică a Seroquel ca antidepresiv.

#### Efecte farmacodinamice

Quetiapina este activă în teste pentru activitate antipsihotică, cum este evitarea condiționată. De asemenea, blochează acțiunea agoniștilor dopaminergici, evaluată comportamental sau electrofiziologic și crește concentrațiile metabolitului dopaminergic, un indice neurochimic de blocare a receptorilor D<sub>2</sub>.

În testele predictive preclinice pentru reacții adverse extrapiramidale, quetiapina este diferită de antipsihoticele tipice și are un profil atipic. Quetiapina nu determină hipersensibilitatea receptorilor D<sub>2</sub> dopaminergici după administrarea cronică. Quetiapina determină doar catalepsie ușoară la dozele eficiente de blocare a receptorilor D<sub>2</sub> dopaminergici. După administrarea cronică, quetiapina a demonstrat selectivitate pentru sistemul limbic, determinând blocarea selectivă a descărcărilor neuronilor dopaminergici mezolimbici, dar nu și a neuronilor nigrostriari. Quetiapina determină reacții minime de tip distonic la maimuțele *Cebus* cărora nu li s-a administrat anterior medicamentul sau sensibilizate la haloperidol, după administrare acută și cronică (vezi pct. 4.8).

### Eficacitate clinică

#### *Schizofrenie*

În trei studii clinice placebo controlate, efectuate la pacienții cu schizofrenie, care au utilizat doze variabile de quetiapină, nu au existat diferențe semnificative între grupul de tratament cu quetiapină și grupul la care s-a administrat placebo, referitor la incidența reacțiilor adverse extrapiramidale sau utilizarea concomitentă a anticolinergicilor. Un studiu placebo controlat care a evaluat administrarea de doze fixe de quetiapină în intervalul 75 mg și 750 mg pe zi nu s-au observat diferențe cu privire la frecvența simptomelor extrapiramidale sau la utilizarea concomitentă de anticolinergice. Eficacitatea pe termen lung a quetiapinei în prevenirea recurențelor de schizofrenie nu a fost verificată în studii clinice de tip orb. În studii clinice deschise, la pacienți cu schizofrenie, quetiapina a fost eficientă în menținerea îmbunătățirii clinice în timpul terapiei de continuare la pacienți care au arătat un răspuns la tratamentul inițial, sugerând ceva eficacitate pe termen lung.

#### *Tulburarea afectivă bipolară*

În patru studii clinice placebo controlate, care au evaluat administrarea de doze de quetiapină de până la 800 mg pe zi pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe, două dintre ele cu utilizare în monoterapie și două cu tratament asociat cu litiu sau divalproex, nu au existat diferențe între grupurile de tratament cu quetiapină și grupurile la care s-a administrat placebo privind incidența reacțiilor adverse extrapiramidale și utilizarea concomitentă a anticolinergicilor.

În tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe, în două studii efectuate cu quetiapină administrată în monoterapie a fost demonstrată eficacitatea superioară comparativ cu placebo în scăderea incidenței simptomelor maniacale, la 3 și 12 săptămâni. Nu există date din studiile pe termen lung care să demonstreze eficacitatea quetiapinei în prevenirea episoadelor maniacale sau depresive consecutive. Datele privind asocierea quetiapinei cu divalproex sau litiu în episoadele maniacale acute moderate până la severe la 3 și 6 săptămâni sunt limitate; cu toate acestea, tratamentul asociat a fost bine tolerat. Datele obținute au evidențiat un efect aditiv în timpul săptămânii 3. Un studiu secundar nu a demonstrat un efect suplimentar în săptămâna 6. Doza medie de quetiapină administrată în ultima săptămână la care s-a obținut răspuns a fost de 600 mg pe zi și la aproximativ 85% dintre pacienții care au răspuns la tratament li s-a administrat o doză cuprinsă între 400-800 mg pe zi.

În 4 studii clinice, cu durata de 8 săptămâni, efectuate la pacienți cu episoade depresive moderate până la severe din cadrul tulburării bipolare tip I sau II, administrarea de quetiapină cu eliberare imediată în doză de 300 mg și 600 mg a fost semnificativ superioară privind următorii indicatori, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo: ameliorarea medie a simptomelor evaluate pe scala SDRMA (Scala pentru Depresie Montgomery- Asberg) și răspunsul definit ca cel puțin 50% ameliorare a scorului SDRMA total, comparativ cu valoarea inițială. Nu au existat diferențe privind magnitudinea efectului între pacienții cărora li s-a administrat 300 mg quetiapină cu eliberare imediată și cei cărora li s-a administrat o doză de 600 mg.

În faza de continuare, în două din aceste studii s-a demonstrat că tratamentul de lungă durată, la pacienții care au răspuns la quetiapină cu eliberare imediată administrat în doze de 300 mg sau 600 mg a fost eficace comparativ cu placebo privind simptomele depresive, dar nu a avut efect asupra simptomelor maniacale.

În două studii de prevenire a recurențelor care au evaluat administrarea de quetiapină în asociere cu stabilizatori ai dispoziției, la pacienții cu episoade maniacale, depresive sau mixte, terapia asociată cu quetiapină a fost superioară tratamentului în monoterapie cu stabilizatori ai dispoziției, în ceea ce privește creșterea perioadei până la apariția recurenței oricărui eveniment referitor la dispoziție (maniacal, mixt sau depresiv). Quetiapina a fost administrată de două ori pe zi în doză totală de 400 mg până la 800 mg pe zi, ca terapie asociată la tratamentul cu litiu sau valproat.

Într-un studiu randomizat cu durată de 6 săptămâni cu litiu și quetiapina XR comparativ cu placebo și quetiapina XR la pacienți adulți cu manie acută, diferența în îmbunătățirea medie a YMRS între grupul tratat cu litiu și quetiapina XR și grupul tratat cu placebo și quetiapina XR a fost de 2,8 puncte, iar diferența privind 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 de lungă durată (până la 2 ani de tratament) de evaluare a prevenirii recurenței la pacienții cu episoade maniacale, depresive sau mixte, administrarea de quetiapină a fost superioară față de placebo în ceea ce privește creșterea perioadei până la apariția recurenței oricărui eveniment legat de dispoziție (maniacal, mixt sau depresiv), la pacienții cu tulburare bipolară tip I. Numărul pacienților cu eveniment legat de dispoziție a fost 91 (22,5%) în grupul de tratament cu quetiapină, 208 (51,5%) în grupul la care s-a administrat placebo și, respectiv, 95 (26,1%) în grupul tratat cu litiu. La pacienții care au răspuns la quetiapină, la compararea tratamentului continuu cu quetiapină cu schimbarea tratamentului de la quetiapină la tratamentul cu litiu, rezultatele au indicat că o schimbare la tratamentul cu litiu nu pare să fie asociată cu o creștere a perioadei până la apariția recurenței evenimentului legate de dispoziție.

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea quetiapinei când este administrată de două ori pe zi, deși quetiapina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 7 ore. Acest lucru este dovedit în plus, de datele furnizate de studiul efectuat cu tomografie cu emisie de pozitroni (PET), care a identificat că pentru quetiapină, blocarea receptorilor 5HT<sub>2</sub> și D<sub>2</sub> se menține până la 12 ore. Siguranța și eficacitatea utilizării dozelor mai mari de 800 mg pe zi nu au fost evaluate.

#### Siguranța clinică

În studii clinice placebo controlate pe termen scurt, pentru schizofrenie și mania din cadrul bolii bipolare, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost similară cu placebo (schizofrenia: 7,8% pentru quetiapină și 8,0% pentru placebo; mania bipolară: 11,2% pentru quetiapină și 11,4% pentru placebo). În studiile clinice placebo controlate, pe termen scurt realizate în tulburarea depresivă majoră (TDM) și depresia din cadrul tulburării bipolare, la pacienții tratați cu quetiapină a fost observate o frecvență mai ridicată a simptome extrapiramidale comparativ cu cei tratați cu placebo. Incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 8,9% pentru quetiapină comparativ cu 3,8% pentru placebo în studiile placebo controlate de scurtă durată din depresia din cadrul tulburării bipolare. Incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 5,4% pentru quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare prelungită și de 3,2% pentru placebo în tulburarea depresivă majoră în studiile clinice în monoterapie placebo-controlate de scurtă durată. Într-un studiu clinic placebo-controlat de scurtă durată în monoterapie la pacienți vârstnici cu tulburarea depresivă majoră, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 9% pentru quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare prelungită și de 2,3% pentru placebo. În ambele depresia din cadrul tulburării bipolare și tulburarea depresivă majoră, incidența reacțiilor adverse individuale (de ex. akatisia,

tulburare extrapiramidală, tremurături, diskinezie, distonie, neliniște, contracții musculare involuntare, hiperactivitate psihomotorie și rigiditate musculară) nu au depășit 4% în orice grup de tratament.

În studii placebo-controlate (variind de la 3 la 8 săptămâni) de scurtă durată, în doze fixe (50 mg/zi la 800 mg/zi), media creșterii ponderale pentru pacienții tratați cu quetiapină a variat de la 0,8 kg pentru doza de 50 mg zilnic la 1,4 kg pentru doza zilnică de 600 mg (cu o creștere mai mică pentru doza zilnică de 800 mg) comparativ cu 0,2 kg pentru pacienții tratați cu placebo. Procentul pacienților tratați cu quetiapină care au obținut o creștere a greutatei corporale  $\geq 7\%$  a variat de la 5,3% pentru doza zilnică de 50 mg la 15,5% pentru doza zilnică de 400 mg (cu o creștere mai mică pentru doze zilnice de 600 și 800 mg), comparativ cu 3,7% pentru pacienții tratați cu placebo.

Un studiu randomizat cu durată de 6 săptămâni care a comparat utilizarea asociată de litiu și quetiapina XR comparativ cu placebo și quetiapina XR la pacienți adulți cu manie acută a arătat că asocierea quetiapina XR cu litiu determină mai multe reacții adverse (63% comparativ cu 48% în cazul administrării de quetiapina XR și 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 la 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 la 4,9% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo. Incidența somnolenței a fost mai mare în grupul cu terapie asociată quetiapina XR cu litiu (12,7%) comparativ cu grupul cu terapie asociată quetiapina XR 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 prevenire a recidivei pe termen mai lung au avut o perioadă deschisă (variind de la 4 la 36 de săptămâni) timp în care pacienții erau tratați cu quetiapină, urmată de o perioadă de așteptare randomizată, timp în care pacienții erau randomizați în vederea distribuirii în grupuri de tratament cu quetiapină sau placebo. Pentru pacienții care erau randomizați pentru tratamente cu quetiapină, creșterea medie a greutatei corporale în timpul perioadei deschise a fost de 2,56 kg, și până în săptămâna 48 a perioadei de randomizare, creșterea medie a greutatei corporale a fost de 3,22 kg comparativ cu valoarea de bază a perioadei deschise. Pentru pacienții care erau randomizați pentru tratamentul cu placebo, creșterea medie a greutatei corporale în timpul perioadei deschise a fost de 2,39 kg, și până în săptămâna 48 a perioadei de randomizare, creșterea medie a greutatei a fost de 0,89 kg comparativ cu valoarea de bază a perioadei deschise.

În studiile placebo-controlate la pacienții vârstnici cu psihoză asociată demenței, incidența reacțiilor adverse cerebrovasculare la 100 pacienți-ani nu a fost mai ridicată la pacienții tratați cu quetiapină decât la pacienții tratați cu placebo.

În toate studiile de scurtă durată, placebo-controlate cu administrare în monoterapie la pacienții cu numărul neutrofilelor în condiții bazale  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , incidența unui episoade de modificare a numărului neutrofilelor până la valori  $< 1,5 \times 10^9/L$ , a fost de 1,9% la pacienții tratați cu quetiapină comparativ cu 1,5% la pacienții tratați cu placebo. Incidența modificării neutrofiliei de la  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$  a fost aceeași (0,2%) la pacienții tratați cu quetiapină față de pacienții tratați cu placebo. În toate studiile clinice (placebo-controlate, deschise cu comparator activ) la pacienții cu un număr al neutrofilelor în condiții bazale  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , incidența unui episoade de modificare a numărului de neutrofile la valori  $< 1,5 \times 10^9/L$ , a fost de 2,9% și de  $< 0,5 \times 10^9/L$  a fost de 0,21% la pacienții tratați cu quetiapină.

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu scăderea valorilor hormonilor tiroidieni în funcția de doză administrată. Incidența modificărilor valorilor TSH a fost de 3,2 % pentru quetiapină comparativ cu 2,7 % pentru placebo. Incidența modificărilor reciproce, potential clinic semnificative pentru ambii hormoni T<sub>3</sub> sau T<sub>4</sub> și TSH în aceste studii clinice a fost rară, și modificările observate pentru valorile hormonilor tiroidieni nu au fost asociate cu hipotiroidism clinic simptomatic.

Scăderea fracțiunii libere și totale a T<sub>4</sub> a fost maximă pe parcursul primelor șase săptămâni de tratament cu quetiapină, fără scăderi suplimentare în timpul tratamentului de lungă durată. Pentru aproape 2/3 din totalul cazurilor, întreruperea tratamentului cu quetiapină a fost asociat cu o revenire a efectelor asupra T<sub>4</sub> total și liber, indiferent de durata tratamentului.

#### Cataractă/opacifiere a cristalinului

Într-un studiu clinic pentru evaluarea potențialului de inducere a cataractei de către quetiapină (200 - 800 mg pe zi) comparativ cu risperidona (2 - 8 mg/zi), efectuat la pacienți cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă, procentul pacienților cu grad crescut de opacifiere a cristalinului nu a fost mai mare în grupul de tratament cu quetiapină (4%) comparativ grupul de tratament cu risperidonă (10%), la pacienții cu cel puțin 21 de luni de expunere.

#### Copii și adolescenți

##### Eficacitate clinică

Eficacitatea și siguranța utilizării quetiapinei au fost studiate într-un studiu placebo controlat pentru tratamentul episoadelor maniacale (n = 284 pacienți din SUA, cu vârsta între 10 – 17 ani). Aproximativ 45% din populația de studiu a avut un diagnostic suplimentar de ADHD. În plus, s-a efectuat un studiu placebo controlat cu durata de 6 săptămâni, pentru tratamentul schizofreniei (n = 222 pacienți, cu vârsta între 13 – 17 ani). Din ambele studii au fost excluși pacienții cunoscuți ca non-respondenți la quetiapină. Tratamentul cu quetiapină a fost inițiat cu doza de 50 mg pe zi și în ziua 2 doza a fost crescută la 100 mg pe zi; apoi, doza a fost ajustată până la o doză țintă (manie 400 - 600 mg pe zi; schizofrenie 400 - 800 mg pe zi) utilizând creșteri cu câte 100 mg pe zi, administrată de două sau de trei ori pe zi.

În studiul efectuat la pacienții cu manie, diferența medie a valorilor mediei geometrice față de momentul inițial, a scorului YMRS total (activ minus placebo) a fost -5,21 pentru doza de quetiapină 400 mg pe zi și de -6,56 pentru doza de quetiapină 600 mg pe zi. Frecvențele de apariție a răspunsului la tratament (îmbunătățire a scorului YMRS  $\geq$  50%) au fost de 64% pentru doza de quetiapină 400 mg pe zi, 58% pentru doza de quetiapină 600 mg pe zi și de 37% pentru brațul la care s-a administrat placebo.

În studiul efectuat la pacienții cu schizofrenie, diferența medie a valorilor mediei geometrice față de momentul inițial, a scorului total PANSS (activ minus placebo) a fost -8,16 pentru doza de quetiapină 400 mg pe zi și de -9,29 pentru doza de quetiapină 800 mg pe zi. Nici schema terapeutică cu doze mici de quetiapină (400 mg pe zi) și nici schema terapeutică cu doze mari de quetiapină (800 mg pe zi) nu au fost superioare administrării placebo în ceea ce privește procentul de pacienți care au prezentat răspuns terapeutic, definit ca o scădere  $\geq$  30% față de momentul inițial a scorului total PANSS. Atât în cadrul studiului privind mania cât și în cel pentru schizofrenie, administrarea de doze mari a determinat incidențe mai scăzute ale răspunsului la tratament.

Într-un al treilea studiu de scurtă durată placebo controlat în monoterapie care a evaluat utilizarea quetiapinei XR la copii și adolescenți (vârsta între 10 și 17 ani) cu depresie bipolară, eficacitatea nu a fost demonstrată.



Nu există informații referitoare la menținerea efectului sau prevenirea recidivei la acest grup de vârstă.

### Siguranța clinică

În studiile clinice descrise mai sus care au evaluat quetiapina, incidențele cumulate ale simptomelor extrapiramidale în brațul activ față de placebo au fost de 12,9% față de 5,3% în studiul privind schizofrenia, de 3,6% față de 1,1% în studiul privind mania în boala bipolară și de 1,1% față de 0% în studiul privind depresia în boala bipolară. Ratele creșterii în greutate  $\geq 7\%$  față de greutatea corporală inițială în brațul activ față de placebo au fost de 17% față de 2,5% în studiile privind schizofrenia și mania în boala bipolară și de 13,7% față de 6,8% în studiul privind depresia în boala bipolară. Ratele evenimentelor suicidare în brațul activ față de placebo au fost de 1,4% față de 1,3% în studiul privind schizofrenia, de 1,0% față de 0% în studiul privind mania în boala bipolară și de 1,1% față de 0% în studiul privind depresia în boala bipolară. Într-o extensie de supraveghere post-tratament a studiului privind depresia în boala bipolară, au fost raportate două cazuri suplimentare de evenimente suicidare la doi pacienți: unul dintre pacienți era tratat cu quetiapină în acel moment.

### Siguranța pe termen lung

O extensie deschisă, cu durata de 26 de săptămâni, a studiilor clinice de fază acută (n = 380 pacienți) în cadrul căreia s-a administrat quetiapină în doze variabile, cuprinse în intervalul 400-800 mg pe zi, a evidențiat date de siguranță suplimentare. La copii și adolescenți au fost raportate cu o frecvență mai mare decât la adulți creșteri ale tensiunii arteriale, precum și creștere a apetitului alimentar, simptome extrapiramidale și creșteri ale prolactinemiei (vezi pct. 4.4 și 4.8).

În privința creșterii ponderale, atunci când s-a făcut ajustarea pentru o creștere ponderală normală de-a lungul unei perioade mai lungi de timp, s-a considerat, ca măsură a unei modificări semnificative din punct de vedere clinic, o creștere de cel puțin 0,5 deviații standard față de momentul inițial a Indicelui de Masă Corporală (IMC); 18,3% dintre pacienții tratați cu quetiapină timp de cel puțin 26 săptămâni au îndeplinit acest criteriu.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală, quetiapina este bine absorbită și este metabolizată în proporție mare.

Biodisponibilitatea quetiapinei nu este semnificativ influențată de administrarea de alimente. Concentrațiile plasmatice molare maxime la starea de echilibru ale metabolitului activ norquetiapină sunt de 35% din cele ale quetiapinei.

Farmacocinetica quetiapinei și a norquetiapinei este liniară în intervalul de doze recomandate.

### Distribuție

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

### Metabolism

Quetiapina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, substanța activă nemodificată reprezentând mai puțin de 5% din cantitatea totală eliminată în urină și materiile fecale, după administrarea de quetiapină marcată cu izotop radioactiv. Investigațiile *in vitro* au stabilit că CYP3A4 este enzima principală responsabilă pentru metabolizarea quetiapinei, mediată prin intermediul citocromului P450. Norquetiapina se formează în principal și se elimină prin intermediul CYP3A4.

Aproximativ 73% din substanța activă marcată radioactiv este excretată în urină și 21% în materiile fecale.

S-a descoperit că *in vitro*, quetiapina și mai mulți dintre metaboliții acesteia (inclusiv norquetiapina) sunt inhibitori slabi ai izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4 ale citocromului uman P450. La om, se observă inhibarea *in vitro* a CYP numai la concentrații plasmatiche de aproximativ 5 până la 50 de ori mai mari decât cele obținute după administrarea unei doze cuprinse între 300 până la 800 mg pe zi. Pe baza acestor rezultate *in vitro*, este puțin probabil ca administrarea concomitentă de quetiapină cu alte medicamente să aibă ca rezultat inhibarea semnificativă din punct de vedere clinic a metabolizării prin intermediul citocromului P450 a celui alt medicament. Din studiile efectuate la animale se pare că quetiapina poate să inducă enzimele citocromului P450. Cu toate acestea, într-un studiu specific de interacțiune, ce a inclus pacienți cu psihoză, nu s-a demonstrat nicio creștere a activității citocromului P450 după administrarea quetiapinei.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al quetiapinei și norquetiapinei este de aproximativ 7 și respectiv, 12 ore. Frația medie molară a dozei de quetiapină liberă și a metabolitului activ din plasma umană, norquetiapină este excretată în proporție de <5% în urină.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Sex*

Cinetica quetiapinei nu diferă între femei și bărbați.

#### *Vârstnici*

Clearance-ul mediu al quetiapinei la vârstnici este cu aproximativ 30-50% mai mic decât cel observat la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani.

#### *Insuficiență renală*

Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei a scăzut cu aproximativ 25% la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), dar valorile individuale ale clearance-ului se situează între limitele valorilor normale.

#### *Insuficiență hepatică*

Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei scade cu aproximativ 25% la persoanele cu insuficiență hepatică cunoscută (ciroză alcoolică stabilă). Deoarece quetiapina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, la pacienții cu insuficiență hepatică sunt de așteptat concentrații plasmatiche crescute. La acești pacienți poate fi necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2).

### Copii și adolescenți

Au fost colectate date farmacocinetice de la 9 copii cu vârsta de 10-12 ani și de la 12 adolescenți tratați cu doze constante de quetiapină de 400 mg, de două ori pe zi. La starea de echilibru, la copii și adolescenți (vârsta 10-17 ani), concentrațiile plasmatiche normalizate pentru doză ale substanței nemodificate, quetiapina, au fost, în general, similare celor observate la adulți, cu toate că C<sub>max</sub> la copii a fost la nivelul superior al valorilor observate la adulți. ASC și C<sub>max</sub> pentru metabolitul activ, norquetiapina au fost mai mari, aproximativ 62% și 49% la copii (vârsta 10-12 ani) și, respectiv, 28% și 14% la adolescenți (vârsta 13-17 ani) în comparație cu adulții.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu a existat nicio dovadă de genotoxicitate într-o serie de studii de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo*. La animalele de laborator, la o valoare a expunerii cu relevanță clinică, au fost observate următoarele modificări, care până în prezent nu au fost confirmate în studii clinice de lungă durată:

La șobolani, s-a observat depunere pigmentară la nivelul glandei tiroide, la maimuțe *cynomolgus* s-a observat hipertrofia celulei foliculare tiroidiene, o scădere a concentrațiilor plasmatice ale T<sub>3</sub>, scăderea valorii hemoglobinemiei și o scădere a numărului de eritrocite și leucocite, iar la câini, opacifierea cristalinului și cataractă (pentru cataractă/opacifiere a cristalinului vezi pct. 5.1).

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 om.

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

#### TREKSTA 25 mg comprimate filmate

##### Nucleu:

Hidrogenofosfat de calciu  
Lactoză  
Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Povidonă K 27 - 32  
Stearat de magneziu

##### Film:

Hipromeloză  
Dioxid de titan  
Macrogol 400  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)

#### TREKSTA 100 mg comprimate filmate

##### Nucleu:

Hidrogenofosfat de calciu  
Lactoză  
Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Povidonă K 27 - 32  
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză  
Dioxid de titan  
Macrogol 400  
Oxid galben de fer (E172)

TREKSTA 200 mg comprimate filmate

Nucleu:

Hidrogenofosfat de calciu  
Lactoză  
Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Povidonă K 27 - 32  
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză  
Dioxid de titan  
Macrogol 400

TREKSTA 300 mg comprimate filmate

Nucleu:

Hidrogenofosfat de calciu  
Lactoză  
Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Povidonă K 27 - 32  
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză  
Dioxid de titan )  
Macrogol 400

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

### **Treksta 25 mg comprimate filmate**

Blistere de PVC-PE-PVDC/Aluminiu:

Cutie cu blistere cu 6, 10, 20, 30, 50, 60 și 100 de comprimate filmate

### **Treksra 100 mg comprimate filmate**

Blistere de PVC-PEP-VDC/Aluminiu:

Cutie cu blistere cu 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 și 180 de comprimate filmate

### **Treksta 200 mg comprimate filmate**

Blistere de PVC-PE-PVDC/Aluminiu:

Cutie cu blistere cu 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 și 180 de comprimate filmate

### **Treksta 300 mg comprimate filmate**

Blistere de PVC-PE-PVDC/Aluminiu:

Cutie cu blistere cu 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 și 180 de comprimate filmate

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**

STADA Hemofarm S.r.l.

Calea Torontalului, km. 6

300633 Timisoara

România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5154/2012/01-02-03-04-05-06-07

5155/2012/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10

5156/2012/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10

5157/2012/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare - Noiembrie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2022