

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kventiax EP 50 mg comprimate cu eliberare prelungită

Kventiax EP 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Kventiax EP 200 mg comprimate cu eliberare prelungită

Kventiax EP 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

Kventiax EP 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kventiax EP 50 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține quetiapină 50 mg (sub formă de hemifumarat de quetiapină).

Kventiax EP 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține quetiapină 150 mg (sub formă de hemifumarat de quetiapină).

Kventiax EP 200 mg comprimate cu eliberare prelungită

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

Kventiax EP 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

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

Kventiax EP 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Kventiax EP 50 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 119,44 mg și sodiu 8,44 mg.

Kventiax EP 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 37,57 mg și sodiu 14,53 mg.

Kventiax EP 200 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 50,09 mg și sodiu 19,38 mg.

Kventiax EP 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 75,15 mg și sodiu 29,06 mg.

Kventiax EP 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 14,73 mg și sodiu 23,46 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Kventiax EP 50 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, în formă de capsulă, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu „50” pe una dintre fețe. Dimensiuni: lungime 16,2 mm, grosime 4,0 – 5,2 mm.

Kventiax EP 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate filmate de culoare roz portocalie, rotunde, biconvexe, cu margini teșite. Dimensiuni: diametru 10 mm, grosime 4,6 – 6,0 mm.

Kventiax EP 200 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate filmate de culoare galben-brun, ovale, biconvexe. Dimensiuni: lungime 16 mm, grosime 5,6 – 7,1 mm.

Kventiax EP 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate filmate de culoare galben-brun deschis, în formă de capsulă, biconvexe. Dimensiuni: lungime 19,1 mm, grosime 5,9 – 7,4 mm.

Kventiax EP 400 mg

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, în formă de capsulă, biconvexe, marcate cu „400” pe una dintre fețe. Dimensiuni: lungime 18,7 – 19,5 mm, grosime 5,5 – 7,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kventiax EP este indicat în:

- tratamentul schizofreniei.
- tratamentul tulburării bipolare:
 - 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.
- tratamentul episoadelor depresive majore la pacienți cu tulburare depresivă majoră (TDM) ca terapie adjuvantă la pacienții care nu au prezentat răspuns optim la monoterapia cu antidepressive (vezi pct. 5.1). Înainte de inițierea tratamentului, medicii trebuie să ia în considerare profilul de siguranță al Kventiax EP (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 asociate tulburării afective bipolare

Kventiax EP 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 de doze eficiente 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 din tulburarea afectivă bipolară

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

Pentru prevenirea recurențelor în tulburarea afectivă bipolară

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale, mixte sau depresive în tulburarea afectivă bipolară, pacienții care au răspuns la Kventiax EP ca tratament acut al tulburării afective bipolare trebuie să continue tratamentul cu Kventiax EP în aceeași doză administrată seara la culcare. Doza de Kventiax EP 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 eficientă ca tratament de întreținere.

Ca terapie adjuvantă la tratamentul episoadelor depresive majore în TDM

Kventiax EP 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 antidepresiv a fost observat la dozele de 150 și 300 mg pe zi în studiile cu durată scurtă ca terapie adăugată (cu amitriptilină, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralină și venlafaxină – vezi pct. 5.1) și la doze de 50 mg pe zi în studiile pe termen scurt cu monoterapie. Există un risc crescut de evenimente adverse la doze mai mari. Ca urmare, medicii trebuie să se asigure că pentru tratament este utilizată cea mai mică doză eficientă, începând cu 50 mg pe zi. Necesitatea de a crește doza de la 150 la 300 mg pe zi trebuie să se facă evaluând fiecare pacient în parte.

Trecerea de la tratamentul cu Kventiax EP comprimate cu eliberare imediată

Pentru o administrare mai comodă, pacienții care urmează un tratament cu Kventiax EP comprimate cu eliberare imediată în mai multe prize zilnice, pot trece la tratamentul cu Kventiax EP comprimate cu eliberare prelungită utilizând o doză echivalentă cu doza zilnică totală de quetiapină conținută în Kventiax EP comprimate cu eliberare imediată, care să fie administrată o singură dată pe zi. Pot fi necesare ajustări individuale ale dozelor.

Vârstnici

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

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

Copii și adolescenți

Kventiax EP nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor care să susțină administrarea la această grupă de vârstă. Datele disponibile din studiile placebo-controlate pentru Kventiax EP 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, Kventiax EP 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

Kventiax EP trebuie administrat o dată pe zi, fără alimente.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, fără să fie rupte, mestecate sau zdrobite.

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

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

Copii și adolescenți

Kventiax EP nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor care să susțină administrarea la această grupă de vârstă. Studiile clinice 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 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 placebo controlate efectuate la copii și adolescenții tratați cu quetiapină, quetiapina a fost asociată cu o creștere a incidenței simptomelor extrapiramidale (SEP) comparativ cu placebo, la pacienții tratați pentru schizofrenie și manie bipolară (vezi secțiunea 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. Dacă îmbunătățirea stării nu apare în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați atent, deoarece 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 au grijă de aceștia) 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 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 din grupul la care s-a administrat placebo (3% față de 0%). În studiile clinice efectuate la pacienți cu TDM, incidența evenimentelor legate de suicid observate la pacienții adulți tineri (cu vârsta sub 25 de ani) a fost de 2,1% (3/144) în grupul tratat cu quetiapină și de 1,3% (1/75) în grupul la care s-a administrat placebo. Un studiu populațional retrospectiv cu quetiapină administrată în tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră a arătat un risc crescut de auto-vătămare și suicid la pacienții cu vârsta cuprinsă între 25 și 64 de ani fără antecedente de auto-vătămare în timpul utilizării quetiapinei concomitent cu alte antidepresive.

Risc metabolic

Poate fi posibilă agravarea profilului de risc metabolic la unii pacienți, inclusiv modificări ale greutateii corporale, glicemiei (vezi hiperglicemie) și lipidemiei, observate în studiile clinice, de aceea, parametrii metabolici ai pacientului trebuie evaluați la inițierea tratamentului și, în mod regulat, pentru parcursul tratamentului. Agravarea acestor parametri trebuie tratată corespunzător, în funcție de starea 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 acatiziei, 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 nocivă.

Diskinezie tardivă

Dacă apar semne și simptome de diskinezie tardivă trebuie luate în considerare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu quetiapină. Aceste simptome de diskinezie tardivă se pot agrava sau chiar pot apărea după întreruperea tratamentului (vezi secțiunea 4.8).

Somnolență și amețelă

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 acestea au fost predominant de intensitate ușoară până la moderată. Pacienții cu depresie din cadrul tulburării bipolare 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 relaționate cu aceasta (vezi secțiunea 4.8) care, similar somnolenței, a debutat, de regulă, pe parcursul perioadei inițiale de creștere treptată a dozelor. Aceasta ar putea duce la creșterea incidenței vătămarilor 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 cu 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, în special la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare de fond.

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 deprimente ale sistemului nervos central și care au antecedente sau risc de apnee în 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, modificări ale statusului mental, rigiditate musculară, instabilitate neuro-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 mai puțin frecvent 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 existat cazuri de deces. Factorii de risc posibili pentru neutropenie includ numărul mic de leucocite (WBC) preexistent și antecedentele de neutropenie indusă de medicamente. Cu toate acestea, au apărut unele cazuri la pacienți fără factori de risc preexistent. 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).

Neutropenia trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă infecție sau febră, mai ales în lipsa unui factor/factori de risc evident/evidenți și trebuie instituit un tratament adecvat din punct de vedere clinic.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat apariția semnelor/simptomelor de agranulocitoză sau infecție (de exemplu, febră, slăbiciune, letargie, sau dureri în gât), în orice moment în timpul tratamentului cu quetiapină. La acești pacienți trebuie efectuate prompt teste ale numărului de leucocite și numărului absolut al neutrofilelor, mai ales în lipsa unor factori de risc.

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, de asemenea, 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 quetiapină 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

În studiile clinice și în timpul perioadei după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cardiomiopatie și miocardită (vezi pct. 4.8). Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții cu suspiciune de cardiomiopatie sau miocardită.

Reacții adverse cutanate severe

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA), eritem polimorf (EP) și reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, au fost raportate foarte rar cu tratament cu quetiapină.

RACS se prezintă frecvent cu unul sau mai multe din următoarele simptome: erupții cutanate extinse, care pot fi pruriginoase sau asociate cu pustule, sau dermatită exfoliativă, febră, limfadenopatie și posibilă eozinofilie sau neutrofilie. Majoritatea acestor reacții au apărut după 4 săptămâni de la inițierea tratamentului cu quetiapină, iar unele reacții DRESS au apărut după 6 săptămâni de la inițierea tratamentului cu quetiapină. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții cutanate severe, administrarea quetiapinei trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Sindrom de întrerupere

După întreruperea bruscă a tratamentului cu quetiapină 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 reacțiilor adverse cerebrovasculare în cazul tratamentului cu unele antipsihotice atipice. Mecanismul de apariție 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 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 acest grup de pacienți.

Pacienți vârstnici cu boală Parkinson (BP)/parkinsonism

Un studiu clinic populațional retrospectiv cu quetiapină administrată în tratamentul pacienților cu TDM a evidențiat 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. Se recomandă prudență dacă se prescrie quetiapina la pacienții vârstnici cu BP.

Disfagie

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

Constipație și obstrucție intestinală

Constipația reprezintă un factor de risc pentru obstrucție intestinală. În cazul administrării quetiapinei au fost raportate constipație și obstrucție intestinală (vezi pct 4.8). Acestea includ cazurile de deces la pacienții cu risc crescut de obstrucție intestinală, inclusiv cei tratați concomitent cu medicamente care scad motilitatea intestinală și/sau cei care nu raportează simptome de constipație. Pacienții cu obstrucție intestinală/ileus trebuie tratați în regim de urgență și monitorizați atent.

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 quetiapină 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 sunt creșterea a trigliceridemie (vezi pct. 4.4), litiază biliară și consum 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.

Utilizare improprie și abuz

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.

Lactoză

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

Sodiu

Comprimate cu eliberare prelungită 50 mg

Acest medicament conține 8,44 mg sodiu per comprimat, echivalent cu 0,42% din doza zilnică de 2 g sodiu pentru adulți, recomandată de OMS.

Comprimate cu eliberare prelungită 150 mg

Acest medicament conține sodiu 14,53 mg pe comprimat, echivalentul a 0,73% din doza zilnică de 2 g sodiu pentru adulți, recomandată de OMS.

Comprimate cu eliberare prelungită 200 mg

Acest medicament conține 19,38 mg sodiu per comprimat, echivalentul a 0,97% din doza zilnică de 2 g sodiu pentru adulți, recomandată de OMS.

Comprimate cu eliberare prelungită 300 mg

Acest medicament conține 29,06 mg sodiu per comprimat, echivalentul a 1,45% din doza zilnică de 2 g sodiu pentru adulți, recomandată de OMS.

Comprimate cu eliberare prelungită 400 mg

Acest medicament conține sodiu 23,46 mg pe comprimat, echivalentul a 1,17% din doza zilnică de 2 g sodiu pentru adulți, recomandată de OMS.

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 grepfrut 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 plasmatice de quetiapină, care ar putea afecta eficacitatea tratamentului cu quetiapină. 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 Kventiax EP cu utilizarea placebo și Kventiax EP 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 cărui i s-a administrat litiu în asociere, comparativ cu grupul la care 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. Într-un studiu retrospectiv efectuat la copii și adolescenți tratați cu valproat, quetiapină sau terapie combinată, s-a observat o incidență mai mare a leucopeniei și neutropeniei la grupul cu terapia asociată, în comparație cu grupurile cu monoterapie.

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 dezechilibrul electrolitic sau prelungire a intervalului QT.

La pacienții care au utilizat quetiapină s-au raportat rezultate fals-pozitive ale testelor pentru metadonă și antidepressive 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). 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 Kventiax EP, 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

Rezumat al profilului de siguranță

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 trigliceridemie, creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total (predominant LDL colesterol), scădere a concentrațiilor plasmatice ale HDL colesterol, creștere în greutate, scădere a hemoglobinei și simptome extrapiramidale.

În asociere cu tratamentul cu quetiapină au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).

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>	scăderea hemoglobinei ²²	leucopenie ^{1, 28} , scăderea numărului de neutrofile ¹ , creșterea numărului de eozinofile ²⁷	neutropenie ¹ , scăderea numărului de trombocite ¹³ , anemie ¹³ , scăderea numărului de plachete sanguine	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 total, 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	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	creșteri ale trigliceridemie ^{10,30} , creșteri ale colesterolemiei totale (predominant LDL colesterol) ^{11, 30} , scădere a concentrațiilor plasmatice ale HDL	apetit alimentar crescut, creșterea glucozei în sânge până la valori hiperglicemice ^{6,30}	hiponatremie ¹⁹ , diabet zaharat ^{1,5} , exacerbare a unui diabet zaharat preexistent	sindrom metabolic ²⁹		

	colesterol ^{17,30} , creștere ponderală ^{8,30}					
<i>Tulburări psihice</i>		visе anormale și coșmaruri, ideație suicidară și comportament suicidar ²⁰		somnambulism și simptomatologie asociată ca vorbit în somm sau tulburări alimentare în somm		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	amețeli ^{4,16} , cefalee, sommolență ^{2,16} , simptome extrapiramidale ^{1,2}	disartrie	convulsii ¹ , sindromul picioarelor neliniștite, dischinezie tardivă ^{1,5} , sincopă ^{4,16}			
<i>Tulburări oculare</i>		vedere încețoșată				
<i>Tulburări cardiace</i>		tahicardie ⁴ , palpitații ²³	prelungire a intervalului QT ^{1,12,18} , bradicardie ³²			cardiomiopatie, miocardită
<i>Tulburări vasculare</i>		hipotensiune arterială ortostatică ^{4,16}		tromboembolism venos ¹		accident vascular cerebral ³³
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		dispnee ²³	rinită			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	xerostomie	dispepsie, constipație, vărsături ²⁶	disfagie ⁷	pancreatită ¹ , obstrucție intestinală /ileus		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		creșteri ale concentrațiilor plasmaticе ale alanin-amino- transferazei (ALT) ³ , creșteri ale concentrațiilor plasmaticе ale gama- GT ³ .	creșteri ale concentrațiilor plasmaticе ale aspartat- amino- transferazei (AST) ³	icter ⁵ , hepatită		

<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					angioedem ⁵ , sindrom Stevens-Johnson ⁵	necroliză epidermică toxică, eritem polimorf, pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA), reacție la medicament 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>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</i>						sindrom de întrerupere la nou născut ³¹
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			disfuncție sexuală	priapism, galactoree, congestie mamară, tulburări menstruale		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	simptome de sevraj (întrerupere) ^{1,9}	astenie ușoară, edem periferic, iritabilitate, febră			sindrom neuroleptic malign ¹ , hipotermie.	
<i>Investigații diagnostice</i>				creștere a concentrațiilor plasmatice ale creatinfosfokinazei ¹⁴		

1. Vezi pct. 4.4.

2. Poate să apară somnolență, frecvent în primele două săptămâni de tratament care, în general, se remite la continuarea tratamentului cu quetiapină.

3. S-au observat creșteri asimptomatice (de la valori normale la valori > 3X LSVN la orice moment) ale valorilor serice ale transaminazelor (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 greutății 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/l).
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 plasmatiche ale creatin fosfokinazemiei neasociate cu sindromul neuroleptic malign.
15. Concentrații plasmatiche de prolactină (la 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, 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 ideeați 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 (8,07 mmol/l) la bărbați și ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/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 plasmatiche ale T4 total, T4 liber, T3 total și T3 liber sunt definite ca $< 0,8 \times \text{LLN}$ (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 numărului eozinofilelor este definită 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 parametru 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. Frecvență bazată pe un studiu epidemiologic retrospectiv non-randomizat.

Cazurile de prelungire a intervalului QT, aritmie ventriculară, moarte subită cardiacă, stop cardiac și torsada vârfurilor, 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 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).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
<i>Tulburări endocrine</i>	Creștere a prolactiniei 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 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 sunt determinate de exacerbarea efectelor farmacologice cunoscute, de exemplu amețeli și sedare, tahicardie, hipotensiune arterială și efecte anticolinergice. În cazul supradozajului cu quetiapină în forma farmaceutică cu eliberare prelungită, există o întârziere a sedării maxime, timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime este prelungit iar recuperarea este prelungită, comparativ cu supradozajul cu quetiapină în forma farmaceutică cu eliberare imediată.

Supradozajul poate duce la prelungirea intervalului QT, convulsii, status epilepticus, rabdomioliză, deprimare respiratorie, retenție urinară, confuzie, delir și/sau agitație, comă și moarte. 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 pentru quetiapină. 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 precum și monitorizarea și susținerea sistemului cardiovascular.

Pe baza datelor publicate, la pacienții cu delir și agitație și sindrom anticolinergic diagnosticat se poate administra fizostigmină 1-2 mg (sub monitorizarea continuă a EKG). Aceasta nu este recomandată ca un tratament standard, din cauza potențialului efect negativ al fizostigminei asupra conductibilității cardiace. Fizostigmina poate fi utilizată dacă nu există modificări ale EKG. A nu se utiliza fizostigmină 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 caz de supradozaj cu quetiapină cu eliberare prelungită există o sedare de vârf întârziată și puls maxim și recuperare prelungită comparativ cu supradozajul cu quetiapină cu eliberare imediată.

În cazul unui supradozaj cu quetiapină sub forma farmaceutică eliberare prelungită a fost raportată apariția unui bezoar gastric și se recomandă un diagnostic imagistic adecvat pentru abordarea terapeutică ulterioară a pacientului. Este posibil ca lavajul gastric de rutină să nu fie eficient pentru îndepărtarea bezoarului, datorită consistenței lipicioase a acestuia.

Îndepărtarea endoscopică a bezoarului a fost efectuată cu succes în unele cazuri.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice; diazepine, oxazepine, tiazepine și oxepine, 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 serotoninergici (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 serotoninergici 5HT₂, decât pentru receptorii D₂, stă la baza atât a 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 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 quetiapinei 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 efectuate 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 quetiapinei cu eliberare prelungită în tratamentul schizofreniei a fost demonstrată într-un studiu clinic controlat cu placebo, cu durata de 6 săptămâni, efectuat la pacienții care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru schizofrenie, și într-un studiu clinic controlat activ cu comutare de la administrarea de quetiapină cu eliberare imediată la utilizarea de quetiapină cu eliberare prelungită la pacienții din ambulatoriu cu schizofrenie, stabili clinic.

Criteriul principal de evaluare din studiul controlat cu placebo a fost modificarea în scorul total PANSS, de la valoarea inițială până la evaluare finală. Quetiapina cu eliberare prelungită, administrată în doze de 400 mg pe zi, 600 mg pe zi și 800 mg pe zi, a fost asociată cu îmbunătățiri semnificative statistice ale simptomelor psihotice, comparativ cu placebo. Efectul dozelor de 600 mg și 800 mg a fost mai mare decât al dozei de 400 mg.

În cadrul studiului de comutare, controlat activ, cu durata de 6 săptămâni, criteriul principal de evaluare a fost proporția pacienților la care s-a observat lipsa eficacității, de exemplu, cei care au întrerupt tratamentul din studiu din cauza lipsei de eficacitate sau cei al căror scor total PANSS a crescut cu 20% sau mai mult de la randomizare la orice alt consult. La pacienții stabilizați terapeutic cu quetiapină cu eliberare imediată în doză de 400 mg până la 800 mg pe zi, eficacitatea a fost menținută atunci când au fost trecuți la administrarea unei doze zilnice echivalente de quetiapină cu eliberare prelungită.

Într-un studiu pe termen lung efectuat la pacienții cu schizofrenie stabilă clinic, care au efectuat tratament de întreținere cu quetiapină cu eliberare prelungită timp de 16 săptămâni, quetiapina cu eliberare prelungită a fost mai eficace decât placebo în prevenirea recidivei. Riscurile de recidivă estimate după o perioadă de tratament de 6 luni au fost de 14,3% pentru grupul tratat cu quetiapină cu eliberare prelungită, comparativ cu 68,2% pentru placebo. Doza medie a fost de 669 de mg. Nu au existat date suplimentare cu privire la siguranța tratamentului cu quetiapină cu eliberare prelungită de

până la 9 luni (în medie 7 luni). În special, frecvența raportărilor de reacții adverse asociate simptomelor extrapiramidale și creștere în greutate nu a crescut în cazul tratamentului pe termen lung cu quetiapină cu eliberare prelungită.

Tulburarea afectivă bipolară

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.

Eficacitatea semnificativă statistic a quetiapinei cu eliberare prelungită a fost demonstrată în continuare, comparativ cu placebo, într-un studiu suplimentar de 3 săptămâni. Quetiapina cu eliberare prelungită a fost administrată într-un interval de doze de 400 mg până la 800 mg pe zi, cu o doză medie de aproximativ 600 mg pe zi. Datele privitoare la administrarea quetiapinei în asociere cu divalproex sau litiu în episoadele de manie acute, moderat – severe la 3-6 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 efectuat la pacienți cu episoade depresive în cadrul tulburării afective bipolare tip I sau II, quetiapina cu eliberare prelungită administrată în doză de 300 mg pe zi a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în reducerea scorului total SDRMA.

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 administrarea de quetiapină cu eliberare imediată 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 care a comparat utilizarea asocierii litiu și quetiapină cu eliberare prelungită cu administrarea de placebo și quetiapină cu eliberare prelungită la pacienți adulți cu manie acută, diferența în îmbunătățirea medie a YMRS între grupul tratat cu litiu și quetiapină cu eliberare prelungită și grupul la care s-a administrat placebo și quetiapină 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 la care s-a administrat asociat 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.

Episoade depresive majore la pacienți cu tulburare depresivă majoră (TDM)

Două studii pe termen scurt (6 săptămâni) au fost efectuate la pacienți cu răspuns inadecvat la cel puțin un antidepresiv. Quetiapina cu eliberare prelungită administrată în doză de 150 mg și 300 mg pe zi ca tratament adjuvant la terapia continuă cu antidepresive (amitriptilină, bupropion, citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralină sau venlafaxină) a demonstrat superioritate față de tratamentul în monoterapie cu antidepresive în reducerea simptomelor depresive, determinată prin ameliorarea scorului SDRMA total (modificarea medie LS comparativ cu placebo de 2-3,3 puncte).

Eficacitatea pe termen lung și siguranța la pacienții cu TDM nu au fost evaluate în cadrul unei terapii adjuvante, însă eficacitatea pe termen lung și siguranța au fost evaluate în monoterapie la pacienți adulți (vezi mai jos).

Următoarele studii au fost efectuate cu quetiapină cu eliberare prelungită ca monoterapie, însă quetiapina cu eliberare prelungită are indicație oficială aprobată numai pentru utilizare ca tratament adjuvant:

În trei din patru studii clinice pe termen scurt (până la 8 săptămâni) cu monoterapie, la pacienți cu tulburare depresivă majoră, quetiapina cu eliberare prelungită în doză de 50 mg, 150 mg și 300 mg pe zi a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în reducerea simptomelor depresive, demonstrată prin îmbunătățirea scorului SDRMA total (modificarea medie LS comparativ cu placebo, de 2-4 puncte).

Într-un studiu clinic cu monoterapie de prevenire a recăderilor, pacienții cu episoade depresive, care au fost stabiliți clinic o perioadă de cel puțin 12 săptămâni cu quetiapină cu eliberare prelungită, au fost randomizați în grupul de tratament cu quetiapină cu eliberare prelungită o dată pe zi sau în grupul la care s-a administrat placebo, timp de până la 52 de săptămâni. Doza medie de quetiapină cu eliberare prelungită în timpul fazei de randomizare a fost de 177 mg pe zi. Incidența recăderilor a fost de 14,2% pentru pacienții tratați cu quetiapină cu eliberare prelungită și de 34,4% pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Într-un studiu clinic pe termen scurt (9 săptămâni) la pacienți vârstnici fără demență (în vârstă de 66 ani până la 89 ani) cu tulburare depresivă majoră, quetiapina cu eliberare prelungită, administrată în interval de doze flexibil de la 50 mg până la 300 mg pe zi, a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în reducerea simptomelor depresive, măsurată prin îmbunătățirea scorului SDRMA total (modificarea medie LS față de placebo, de -7,54 puncte). În acest studiu, la pacienții randomizați în grupul de tratament cu quetiapină cu eliberare prelungită s-a administrat doza de 50 mg pe zi în zilele 1-3, iar doza a putut fi crescută la 100 mg pe zi în ziua 4, la 150 mg pe zi în ziua 8 și apoi până la 300 mg pe zi, în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate. Doza medie de quetiapină cu eliberare prelungită a fost de 160 mg pe zi.

Suplimentar față de incidența simptomelor extrapiramidale (vezi pct 4.8 și paragraful "Siguranța clinică" de mai jos), tolerabilitatea quetiapinei cu eliberare prelungită administrată o dată pe zi la pacienții vârstnici, a fost comparabilă cu cea observată la adulți (cu vârsta cuprinsă între 18-65 de ani). Proporția de pacienți randomizați cu vârsta peste 75 de ani a fost de 19%.

Siguranța clinică

În studiile clinice placebo controlate pe termen scurt, pentru schizofrenie și mania din cadrul bolii bipolare, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost similară cu placebo (schizofrenie: 7,8% pentru quetiapină și 8,0% pentru placebo; manie bipolară: 11,2% pentru quetiapină și 11,4% pentru placebo). O incidență mai mare a simptomelor extrapiramidale a fost observată la pacienții tratați cu quetiapină, în comparație cu cei la care s-a administrat placebo, în studiile pe termen scurt, controlate cu placebo la pacienți cu tulburare depresivă majoră și depresie bipolară. 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 mare a simptomelor extrapiramidale, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale la pacienții cu depresie bipolară a fost de 8,9% pentru quetiapină, comparativ cu 3,8% pentru grupul la care s-a administrat placebo. 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, cu monoterapie, efectuat la pacienți vârstnici cu tulburare 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 cazuri depresia din cadrul tulburării bipolare și tulburarea depresivă majoră, incidența reacțiilor adverse individuale (de exemplu acatizia, tulburare extrapiramidală, tremurături, dischinezie, distonie, neliniște, contracții musculare involuntare, hiperactivitate psihomotorie și rigiditate musculară) nu a depășit 4% în niciun grup de tratament.

În studii placebo-controlate (variind de la 3 la 8 săptămâni) de scurtă durată, cu administrare de doze fixe (50 mg pe zi la 800 mg pe 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 la care s-a administrat 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 la care s-a administrat placebo.

Un studiu clinic randomizat cu durată de 6 săptămâni care a comparat utilizarea asociată de litiu și quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare prelungită comparativ cu placebo și quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare prelungită la pacienți adulți cu manie acută a arătat că asocierea quetiapinei sub formă de comprimate cu eliberare prelungită cu litiu determină mai multe reacții adverse (63% comparativ cu 48% în cazul administrării de quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare prelungită 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 quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare prelungită și litiu (12,7%) comparativ cu grupul cu terapie asociată quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare prelungită și 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 administrare de placebo. Pentru pacienții care erau randomizați pentru tratamentul 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 administrarea de 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 mare la pacienții tratați cu quetiapină decât la pacienții la care s-a administrat placebo.

În toate studiile de scurtă durată, placebo-controlate, cu administrare în monoterapie la pacienții cu numărul neutrofilelor la momentul inițial $\geq 1,5 \times 10^9/l$, incidența unui episod 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 1,3% la pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența modificării numărului neutrofilelor de la $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ a fost aceeași (0,2%) la pacienții tratați cu quetiapină față de pacienții la care s-a administrat placebo. În toate studiile clinice (placebo-controlate, deschise cu comparator activ) la pacienții cu un număr al neutrofilelor la momentul inițial $\geq 1,5 \times 10^9/l$ tratați cu quetiapină, incidența unui episod de modificare a numărului de neutrofile la valori $< 1,5 \times 10^9/l$ a fost de 2,9% iar la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ a fost de 0,21%.

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu scăderea valorilor hormonilor tiroidieni în funcție de doza administrată. Incidența modificărilor valorilor TSH a fost de 3,2 % pentru quetiapină comparativ cu 2,7 % pentru placebo. Incidența modificărilor reciproce, potențial clinic semnificative pentru ambii hormoni T₃ sau T₄ 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 T₄ 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 asociată cu o revenire a efectelor asupra T₄ 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), 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 cu 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 în modificarea medie a LS de la valorile de bază în scorul total 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 pe termen scurt, placebo-controlat, în cadrul căruia s-a utilizat monoterapie cu quetiapină 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.

Siguranță clinică

La copiii și adolescenți, în studiile cu quetiapină pe termen scurt, descrise mai sus, procentul de simptome extrapiramidale 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 12,5% comparativ cu 6% 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 cu eliberare prelungită 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 (indicelui 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. După administrarea de quetiapină sub forma farmaceutică de comprimate cu eliberare prelungită, concentrațiile plasmatice maxime pentru quetiapină și norquetiapină se ating la aproximativ 6 ore (T_{max}). Valoarea maximă a concentrației molare la starea de echilibru a metabolitului activ norquetiapină este de 35% din cea a quetiapinei.

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

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} și ASC pentru quetiapina sub forma farmaceutică de comprimate cu eliberare prelungită, de aproximativ 50% respectiv 20%. Nu se poate exclude faptul că efectul meselor hiperlipidice asupra formei farmaceutice de quetiapină poate fi și

mai mare. În schimb, mesele ușoare nu au un efect semnificativ asupra C_{max} sau ASC ale quetiapinei. Se recomandă ca quetiapina sub forma farmaceutică de comprimate cu eliberare prelungită să se administreze o dată pe zi, fără alimente.

Distribuție

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

Metabolizare

Quetiapina se metabolizează în cantitate mare la nivel hepatic, mai puțin de 5% din doză se excretă sub formă nemodificată în urină sau materiile fecale, demonstrată 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 inhibare semnificativă din punct de vedere clinic a citocromului P450, care să influențeze 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, efectuat la pacienți cu psihoze, nu s-a înregistrat, însă, nicio creștere a activității citocromului P450 după administrarea de quetiapină.

Eliminare

Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare ai quetiapinei și norquetiapinei sunt de aproximativ 7 ore, respectiv 12 ore. Aproximativ 73% din substanța activă marcată radioactiv se excretă în urină și 21% în materiile fecale; mai puțin de 5% din totalul substanței active marcate radioactiv se elimină sub formă nemodificată. Frația molară medie de quetiapină liberă și metabolitul plasmatic activ la om, 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 mic 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 plasmatice crescute ale acesteia. Pot fi necesare ajustări ale dozelor în cazul acestor pacienți (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice au fost colectate de la un eșantion de 9 copii între 10 și 12 ani și 12 adolescenți, care urmau un tratament de menținere cu 400 mg quetiapină de două ori pe zi. La atingerea stării de echilibru, concentrațiile plasmatice ale quetiapinei, la copii și adolescenți (10-17 ani), au fost în general asemănătoare cu cele de la adulți, deși C_{max} la copii a fost la limita superioară a intervalului observat la adulți. Valorile ASC și C_{max} pentru metabolitul activ, norquetiapina, au fost 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 există informații disponibile privind utilizarea de quetiapină 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 șobolani, s-a observat depunerea de pigment la nivelul glandei tiroide; la maimuțele *Cynomolgus* s-a observat hipertrofia celulelor foliculare tiroidiene, o scădere a valorii plasmatice a T3, scăderea valorii hemoglobinei și scăderea numărului de eritrocite și leucocite; iar la câini s-a observat opacifierea cristalinelor și cataractă. (Pentru cataractă/opacifierea cristalinelor vezi pct. 5.1).

Într-un studiu privind toxicitatea embriofetală la iepuri, 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 similare cu cele obținute după administrarea dozei terapeutice maxime la om. La om, relevanța acestei constatări nu este cunoscută.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Citrat de sodiu dihidrat - numai în *Kventiax EP 50 mg și Kventiax EP 400 mg comprimate cu eliberare prelungită*

Fosfat de sodiu dihidrat - numai în *Kventiax EP 150 mg, 200 mg și 300 mg comprimate cu eliberare prelungită*

Stearat de magneziu

Film

Kventiax EP 50 mg și Kventiax EP 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

Kventiax EP 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3000
Talc
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

Kventiax EP 200 mg și Kventiax EP 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3000
Talc
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din OPA-Al-PVC/Al care conțin 10, 30, 50, 60, 90 și 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

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,
Slovenia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Kventiax EP 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
12060/2019/01-06

Kventiax EP 150 mg comprimate cu eliberare prelungită
12061/2019/01-06

Kventiax EP 200 mg comprimate cu eliberare prelungită
12062/2019/01-06

Kventiax EP 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

12063/2019/01-06

Kventiax EP 400 mg comprimate cu eliberare prelungită
12064/2019/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.