

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 13999/2021/01-02-03-04-05-06  
14000/2021/01-02-03-04-05-06  
14001/2021/01-02-03-04-05-06  
14002/2021/01-02-03-04-05-06  
14003/2021/01-02-03-04-05-06

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Quetiapină Zentiva 50 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Quetiapină Zentiva 150 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Quetiapină Zentiva 200 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Quetiapină Zentiva 300 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Quetiapină Zentiva 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Quetiapină Zentiva 50 mg conține quetiapină 50 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză 14,21 mg per comprimat.  
Quetiapină Zentiva 150 mg conține quetiapină 150 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză 42,63 mg per comprimat.  
Quetiapină Zentiva 200 mg conține quetiapină 200 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză 56,84 mg per comprimat.  
Quetiapină Zentiva 300 mg conține quetiapină 300 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză 85,26 mg per comprimat.  
Quetiapină Zentiva 400 mg conține quetiapină 400 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză 113,68 mg per comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

50 mg: comprimat rotund, biconvex, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 7,1 mm și înălțimea de 3,2 mm, gravat cu „50” pe una din fețe.

150 mg: comprimat oblong, biconvex, de culoare albă sau aproape albă, cu lungimea de 13,6 mm, lățimea de 6,6 mm și înălțimea de 4,2 mm, gravat cu „150” pe una din fețe.

200 mg: comprimat oblong, biconvex, de culoare albă sau aproape albă, cu lungimea de 15,2 mm, lățimea de 7,7 mm și înălțimea de 4,8 mm, gravat cu „200” pe una din fețe.

300 mg: comprimat oblong, biconvex, de culoare albă sau aproape albă, cu lungimea de 18,2 mm, lățimea de 8,2 mm și înălțimea de 5,4 mm, gravat cu „300” pe una din fețe.

400 mg: comprimat oval, biconvex, de culoare albă sau aproape albă, cu lungimea de 20,7 mm, lățimea de 10,2 mm și înălțimea de 6,3 mm, gravat cu „400” pe una din fețe.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită este indicată pentru:

- Tratamentul schizofreniei.
- Tratamentul tulburării bipolare:
  - episoade maniacale moderate până la severe asociate tulburării bipolare.
  - episoade depresive majore asociate tulburării bipolare.
  - prevenirea recidivei episoadelor maniacale sau depresive la pacienții cu tulburare bipolară, care au răspuns la tratamentul anterior cu quetiapină.
- Tratamentul adjuvant al episoadelor depresive majore la pacienții cu tulburare depresivă majoră (TMD), care au avut un răspuns sub optim la monoterapia cu antidepresiv (vezi pct. 5.1). Înainte de începerea tratamentului, medicii trebuie să ia în considerare profilul de siguranță al quetiapinei (vezi pct. 4.4).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Există scheme diferite de administrare a dozelor pentru fiecare indicație. Prin urmare, trebuie să se asigure că pacienții primesc informații clare cu privire la doza corespunzătoare pentru afecțiunea lor.

#### Adulți

*Pentru tratamentul schizofreniei și al episoadelor maniacale moderate până la severe asociate tulburării bipolare*

Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită trebuie să fie administrat cu cel puțin o oră înainte de masă. Doza zilnică la începutul tratamentului este de 300 mg în Ziua 1 și 600 mg în Ziua 2. Doza zilnică recomandată este de 600 mg; cu toate acestea, dacă este justificată clinic, doza poate fi crescută la 800 mg pe zi. Doza trebuie ajustată în intervalul de doze eficiente, cuprins între 400 mg și 800 mg pe zi, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului. Pentru tratamentul de întreținere în schizofrenie, nu este necesară ajustarea dozei.

*Pentru tratamentul episoadelor depresive majore asociate tulburării bipolare*

Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat înainte de culcare. 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). Doza zilnică recomandată este de 300 mg. În studiile clinice, nu a fost observat niciun beneficiu suplimentar în grupul tratat cu 600 mg, comparativ cu grupul tratat cu 300 mg (vezi pct. 5.1). Cazuri individuale pot prezenta beneficii terapeutice la o doză de 600 mg. Dozele mai mari de 300 mg trebuie inițiate de către medicii cu experiență în tratarea tulburării bipolare. În cazuri individuale, în situația în care există îngrijorări privind tolerabilitatea, studiile clinice au indicat că poate fi luată în considerare scăderea dozei până la minimum 200 mg.

*Pentru prevenirea recidivei în tulburarea bipolară*

Pentru prevenirea recidivei episoadelor maniacale, depresive și mixte în tulburarea bipolară, pacienții care au răspuns la tratamentul cu Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită pentru tratamentul acut al tulburării bipolare trebuie să continue tratamentul cu aceeași doză de Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită, administrată înainte de culcare. Doza de Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea fiecărui pacient, în intervalul cuprins între 300 mg și 800 mg/zi. Este important ca pentru tratamentul de întreținere să fie utilizată doza minimă eficientă.

*Pentru tratamentul adjuvant al episoadelor depresive majore în TDM*

Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrată înainte de culcare. Doza zilnică de la începutul tratamentului este de 50 mg în Ziua 1 și Ziua 2, și 150 mg în Ziua 3 și Ziua 4. A fost observat efectul antidepresiv la doze de 150 și 300 mg/zi în studiile pe termen scurt ca tratament

adjuvant (cu amitriptilină, bupropionă, citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralină și venlafaxină - vezi pct. 5.1) și la doze de 50 mg/zi în studiile cu monoterapie pe termen scurt.

Există un risc crescut de evenimente adverse la doze mai mari. Prin urmare, clinicienii trebuie să se asigure că este utilizată pentru tratament cea mai mică doză eficientă, începând cu 50 mg/zi. Necesitatea de a crește doza de la 150mg la 300 mg/zi trebuie să se bazeze pe evaluarea fiecărui pacient.

#### *Schimbarea tratamentului cu quetiapină comprimate cu eliberare imediată*

Pentru o stabilire a dozelor mai convenabilă, pacienții care sunt în prezent tratați cu doze divizate de quetiapină comprimate cu eliberare imediată li se poate schimba tratamentul cu Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită, la doza zilnică totală echivalentă, administrată o dată pe zi.

Poate fi necesară ajustarea individuală a dozei.

#### Pacienți vârstnici

Similar altor antipsihotice și antidepressive, se recomandă prudență la administrarea Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită la vârstnici, în special în timpul perioadei inițiale de stabilire a dozei. 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. Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei s-a redus cu 30-50% la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri. Pacienții vârstnici trebuie să înceapă cu doze de 50 mg/zi. Doza poate fi crescută în trepte de 50 mg/zi până la o doză eficientă, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea fiecărui pacient.

La pacienții vârstnici cu episoade depresive majore în TMD, administrarea trebuie să înceapă cu o doză de 50 mg/zi în zilele 1-3, crescând doza la 100 mg/zi în Ziua 4 și 150 mg/zi în Ziua 8. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, începând cu 50 mg/zi. În funcție de evaluarea fiecărui pacient, în cazul în care este necesară creșterea dozei la 300 mg/zi, aceasta nu trebuie să se facă înainte de ziua 22 de tratament.

Nu a fost evaluată eficacitatea și siguranța la pacienții cu vârsta peste 65 de ani cu episoade depresive asociate tulburării bipolare.

#### Copii și adolescenți

Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandată copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor care să susțină utilizarea la această grupă de vârstă. Datele existente din studiile clinice placebo-controlate sunt prezentate la pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2.

#### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

#### Insuficiență hepatică

Quetiapina este intens metabolizată la nivelul ficatului. De aceea, Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică cunoscută, în special în timpul perioadei inițiale de stabilire a dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică, administrarea trebuie începută cu doze de 50 mg/zi. Dozele pot fi crescute în trepte de 50 mg pe zi, până la o doză eficientă, în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea fiecărui pacient.

#### Mod de administrare

Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat o dată pe zi, fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie divizate, mestecate sau zdrobite.

### **4.3 Contraindicații**

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

Administrarea concomitentă cu inhibitorii ai izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450, cum sunt inhibitorii proteazei HIV, medicamentele antifungice azolice, eritromicina, claritromicina și nefazodona este contraindicată. (vezi pct. 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită are mai multe indicații terapeutice, profilul de siguranță trebuie să fie luat în considerare în ceea ce privește diagnosticul fiecărui pacient și doza administrată.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung pentru terapia adjuvantă la pacienții cu TDM nu au fost evaluate, însă eficacitatea și siguranța pe termen lung pentru monoterapie au fost evaluate la pacienții adulți (vezi pct. 5.1).

##### Copii și adolescenți

Quetiapina nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei de date care să susțină utilizarea la această grupă de vârstă.

Studiile clinice cu quetiapină au arătat că, în plus față de profilul de siguranță cunoscut, identificat la adulți (vezi pct. 4.8), anumite evenimente adverse au apărut cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți, comparativ cu adulții (creșterea apetitului alimentar, creșteri ale prolactinemiei, vărsături, rinită și sincopă) sau pot avea implicații diferite la copii și adolescenți (simptome extrapiramidale și iritabilitate), iar unul din reacțiile identificate nu a fost observat la adulți (creșteri ale tensiunii arteriale). Au fost observate, de asemenea, modificări ale testelor funcției tiroidiene la copii și adolescenți.

În plus, implicațiile cu privire la siguranța utilizării pe termen lung a tratamentului cu quetiapină în ceea ce privește creșterea și maturizarea nu au fost studiate pe o perioadă mai lungă de 26 de săptămâni. Nu sunt cunoscute implicații pe termen lung pentru dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

În studiile clinice placebo-controlate la copii și adolescenți, quetiapina a fost asociată cu o incidență crescută a simptomelor extrapiramidale (SEP), comparativ cu placebo, la pacienții tratați pentru schizofrenie, manie și depresie asociate tulburării bipolare (vezi pct. 4.8).

##### Suicid/idee suicidară sau înrăutățirea stării clinice

Depresia este asociată cu un risc crescut de idee suicidară, de autovătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc persistă până la apariția unei remisii semnificative. Deoarece ameliorarea poate să nu apară în timpul primelor câteva săptămâni sau mai mult de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape până la apariția acestei ameliorări.

Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid poate crește în stadiile inițiale 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 boala tratată.

Alte afecțiuni psihice pentru care quetiapina este prescrisă pot fi, de asemenea, asociate cu un risc crescut de apariție a evenimentelor legate de suicid. În plus, aceste afecțiuni pot fi comorbidități ale episoadelor depresive majore. Așadar, aceleași precauții, similare tratamentului pacienților cu episoade depresive majore, trebuie să fie respectate în cazul tratamentului pacienților cu alte afecțiuni psihice.

Pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei care prezintă un grad semnificativ de idee suicidară înainte de începerea tratamentului sunt cunoscuți a avea un risc mai mare de gânduri suicidare sau tentative de suicid și trebuie să beneficieze de o monitorizare atentă în timpul tratamentului. O metaanaliză a studiilor clinice placebo controlate asupra medicamentelor antidepressiv la pacienții adulți cu tulburări psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepressiv comparativ cu placebo la pacienții cu vârsta mai mică de 25 de ani.

Supravegherea atentă a pacienților și în special a celor cu risc crescut trebuie să însoțească tratamentul în special în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozei. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienții) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a urmări orice modificare a stării clinice, comportament sau idee suicidară și modificări neobișnuite ale comportamentului și să solicite imediat asistență medicală în cazul apariției acestor simptome.

În studiile clinice pe termen scurt placebo controlate, a fost observat la pacienții cu episoade depresive majore în tulburarea bipolară, un risc crescut de evenimente legate de suicid la pacienții adulți tineri (cu vârste sub 25 de ani), care au fost tratați cu quetiapină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,0% față de 0%, respectiv). În studiile clinice, la pacienții cu TMD, incidența evenimentelor legate de suicid observate la pacienții adulți tineri (cu vârste sub 25 de ani) a fost de 2,1% (3 / 144) pentru quetiapină și 1,3% (1 / 75) pentru placebo. Un studiu populațional retrospectiv al quetiapinei pentru tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră a demonstrat un risc crescut de auto-vătămare și suicid la pacienții cu vârsta între 25 și 64 de ani fără istoric de auto-vătămare în timpul utilizării quetiapinei împreună cu alte antidepresive.

#### Risc metabolic

Ținând cont de riscul agravării profilului metabolic, inclusiv modificări ale greutateii corporale, glicemiei (vezi „Hiperglicemie”) și profilului lipidic, observată la pacienții din studiile clinice, parametrii metabolici trebuie evaluați la inițierea tratamentului, iar modificările acestor parametri trebuie controlate regulat în cursul tratamentului. Modificările nefavorabile ale acestor parametri trebuie tratate corespunzător în funcție de simptomatologia clinică (vezi pct. 4.8).

#### Simptome extrapiramidale

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

Utilizarea quetiapinei a fost asociată cu apariția acatiziei, caracterizată printr-o stare de neliniște subiectiv neplăcută sau care produce suferință și prin nevoia de mișcare însoțită adesea de incapacitatea de a rămâne așezat sau nemișcat. Acest lucru este cel mai probabil să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate fi dăunătoare.

#### Diskinezie tardivă

Dacă apar semne și simptome ale diskineziei tardive, scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu quetiapină trebuie luate în considerare. Simptomele de diskinezie tardivă se pot agrava sau apar chiar după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

#### Somnolență și amețeli

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu somnolență și simptome asociate, cum este sedarea (vezi pct. 4.8). În studiile clinice referitoare la tratamentul pacienților cu depresie bipolară și tulburare depresivă majoră, debutul a fost de obicei în primele 3 zile de tratament și a fost predominant de intensitate ușoară până la moderată. Pacienții care prezintă somnolență de intensitate severă pot necesita monitorizarea mai frecventă pentru minim 2 săptămâni de la debutul somnolenței sau până la ameliorarea simptomelor și poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului.

#### Hipotensiune arterială ortostatică

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu hipotensiune arterială ortostatică și amețeli conexe (vezi pct. 4.8), care similar somnolențe au debutat, de obicei, în timpul perioadei inițiale de stabilire treptată a dozei. Acest lucru ar putea crește riscul de rănire accidentală (căderi), în special la vârstnici. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să fie prudenți până când se obișnuiesc cu potențialele efecte ale medicamentului.

Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute, boli cerebrovasculare sau alte afecțiuni care predispun la hipotensiune arterială. Dacă apare hipotensiune arterială ortostatică, trebuie luată în considerare scăderea dozelor sau o creștere mai lentă a acestora, în special la pacienții cu boli cardiovasculare subiacente.

### 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 tratați concomitent cu deprimante 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 au existat diferențe în ceea ce privește incidența convulsiilor la pacienții tratați cu quetiapină sau placebo. Nu sunt disponibile date 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).

### Sindrom neuroleptic malign

Sindromul neuroleptic malign a fost asociat cu tratamentul antipsihotic, inclusiv cu quetiapină (vezi pct. 4.8). Manifestările clinice includ hipertermie, alterarea stării mintale, rigiditate musculară, instabilitate vegetativă și creșterea valorilor creatin-fosfokinazei. Într-un astfel de caz, tratamentul cu quetiapină trebuie întrerupt și administrat un 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 câteva luni de la începerea tratamentului cu quetiapină. Nu a existat o legătură evidentă cu doza administrată. În perioada după punerea pe piață, au fost raportate câteva cazuri letale. Printre factorii de risc posibili pentru neutropenie se numără pre-existența unui număr mic de leucocite și antecedente de neutropenie indusă de medicamente.

Cu toate acestea, unele cazuri au apărut la pacienți fără factori de risc preexistenți. Quetiapina trebuie întreruptă la pacienții cu un număr de neutrofile  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție și pentru numărul de neutrofile (până când acestea depășesc  $1,5 \times 10^9/l$ ) (vezi pct. 5.1).

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

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat apariția unor semne / simptome caracteristice pentru agranulocitoză sau infecție (de exemplu febră, slăbiciune, letargie sau durere în gât) la orice moment în timpul tratamentului cu quetiapină. La acești pacienți, trebuie determinate prompt numărul de neutrofile și 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 utilizează medicamente 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, tensiune intraoculară crescută sau glaucom cu unghi închis (vezi pct. 4.5, 4.8, 4.9 și 5.1).

### Interacțiuni

Vezi pct. 4.5.

Utilizarea concomitentă a quetiapinei cu un inductor puternic al enzimelor hepatice, cum sunt carbamazepina sau fenitoina, scade semnificativ concentrațiile plasmatiche ale quetiapinei, care poate influența eficacitatea tratamentului cu quetiapină. La pacienții la care se administrează un inductor al enzimelor hepatice, tratamentul cu quetiapină trebuie început doar dacă medicul consideră că beneficiile tratamentului cu quetiapină depășesc riscurile întreruperii administrării inductorului enzimatic hepatic. Este important ca orice modificare a dozei inductorului enzimatic hepatic să se facă

treptat și, dacă este necesar, acest medicament poate fi înlocuit cu un non-inductor enzimatic hepatic (de exemplu valproatul de sodiu).

#### Greutate corporală

Creșterea ponderală a fost raportată la pacienții care au fost tratați cu quetiapină și trebuie să fie monitorizată și tratată adecvat din punct de vedere clinic, în conformitate cu ghidurile pentru tratamentul afecțiunilor psihice (vezi pct. 4.8 și 5.1).

#### Hiperglicemie

Hiperglicemia și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat, asociate ocazional cu cetoacidoză sau comă, s-au raportat rar, inclusiv unele cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, a fost raportată o creștere ponderală anterioară, care poate fi un factor predispozant. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată, în conformitate cu ghidurile pentru tratamentul afecțiunilor psihice. Pacienții tratați cu orice tip de medicament antipsihotic, inclusiv quetiapina, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați regulat în ceea ce privește modificarea valorilor glicemiei. Greutatea trebuie monitorizată în mod regulat.

#### Profilul lipidic

Creșteri ale valorilor trigliceridelor, LDL și ale colesterolului total și scăderi ale valorilor HDL-colesterolului au fost observate în studiile clinice cu quetiapină (vezi pct. 4.8). Modificările profilului lipidic trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

#### Prelungirea intervalului QT

În studiile clinice și în cazul utilizării conform RCP, quetiapina nu a fost asociată cu prelungire persistentă a intervalului QT absolut. După punerea pe piață, s-a observat o prelungire a intervalului QT la doze terapeutice de quetiapină (vezi pct. 4.8) și în caz de supradoză (vezi pct. 4.9). Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență în prescrierea quetiapinei la pacienții cu boli cardiovasculare sau antecedente familiale de prelungire a intervalului QT. Se recomandă, de asemenea, prudență în prescrierea quetiapinei în asociere cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT și în administrare concomitentă cu neuroleptice, în special la vârstnici, pacienți cu sindrom de interval QT prelungit congenital, 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, întreruperea tratamentului cu quetiapină trebuie luată în considerare.

#### Reacții adverse cutanate severe

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

#### Sindromul de întrerupere

Simptome acute de întrerupere a tratamentului cum sunt insomnia, greața, cefăleea, diareea, vărsăturile, amețelile și iritabilitatea au fost descrise după întreruperea bruscă a quetiapinei. Se recomandă oprirea tratamentului prin reducerea treptată a dozei pe o perioadă de până la două săptămâni (vezi pct. 4.8).

#### Vârstnici cu psihoză din cadrul demenței

Quetiapina nu este utilizată pentru tratamentul psihozei din cadrul demenței.

Studii clinice randomizate, placebo-controlate au pus în evidență la pacienții cu demență creșterea de aproximativ 3 ori a riscului de apariție a evenimentelor adverse cerebrovasculare în cazul tratamentului cu unele antipsihotice atipice. Mecanismul pentru creșterea acestui risc nu este cunoscut. Un risc crescut nu poate fi exclus nici în cazul altor antipsihotice și nici pentru alte grupe de pacienți. Quetiapina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu factori de risc pentru accident vascular cerebral.

În cadrul unei meta-analize efectuate pentru medicamente antipsihotice atipice, s-a raportat o creștere a riscului de deces la pacienții vârstnici cu psihoză din cadrul demenței, comparativ cu placebo. În două studii efectuate cu quetiapină, placebo controlate, cu durata de 10 săptămâni, la același grup de pacienți (n=710; vârsta medie: 83 ani; intervalul: 56-99 ani), rata mortalității la pacienții tratați cu quetiapină a fost de 5,5%, comparativ cu 3,2% în grupul cu placebo. În cadrul acestor studii, pacienții au decedat din cauze variate specifice acestei grupe de pacienți.

#### Vârstnici cu boala Parkinson (BP)/parkinsonism

Un studiu populațional retrospectiv al quetiapinei pentru tratamentul pacienților cu TMD, a demonstrat un risc crescut de deces în timpul utilizării quetiapinei la pacienți cu vârsta > 65 de ani. Această asociere nu a fost prezentă atunci când pacienții cu BP au fost înlăturați din analiză. Este necesară precauție dacă quetiapina este prescrisă la pacienți vârstnici cu BP.

#### Disfagia

A fost raportată apariția disfagiei în urma tratamentului cu quetiapină (vezi pct. 4.8). Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu risc de 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). 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 este posibil să nu prezinte simptome de constipație. Pacienții cu obstrucție intestinală / ileus trebuie monitorizați atent și tratați urgent.

#### Tromboembolism venos (TEV)

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV) la administrarea de medicamente antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu medicamente antipsihotice prezintă adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, toți factorii de risc posibili pentru TEV trebuie identificați înaintea și în timpul tratamentului cu quetiapină și trebuie luate măsurile preventive necesare.

#### Pancreatită

Pancreatita a fost raportată în studiile clinice și în experiența de după punerea pe piață. Din raportările primite după punerea pe piață, deși nu toate cazurile au fost afectate de factori de risc, mulți pacienți au prezentat factori cunoscuți a fi asociați cu pancreatita, cum sunt valori crescute ale trigliceridelor (vezi pct. 4.4), calculii biliari și consumul de alcool etilic.

#### Informații suplimentare

Există date limitate privind administrarea quetiapinei în asociere cu divalproex sau litium în tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe; cu toate acestea, asocierea a fost bine tolerată (vezi pct. 4.8 și 5.1). Datele clinice au evidențiat un efect aditiv în săptămâna a 3-a de tratament.

#### Utilizarea improprie și abuzul

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

#### Lactoză

Quetiapină Zentiva comprimate cu eliberare prelungită 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.

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

Având în vedere că efectele quetiapinei se manifestă în principal la nivelul sistemului nervos central, trebuie administrată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central, precum și împreună cu alcoolul etilic.

Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care utilizează medicamente cu efecte anticolinergice (muscarinice) (vezi pct. 4.4).

CYP3A4 este principala izoenzimă a citocromului P450 responsabilă de metabolizarea quetiapinei mediata de citocromul P450. Într-un studiu privind interacțiunile efectuate la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a quetiapinei (doze de 25 mg) cu ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4, a determinat o creștere de 5 până la 8 ori a ASC pentru quetiapină. Ca urmare, este contraindicată utilizarea quetiapinei concomitent cu inhibitorii ai CYP3A4. De asemenea, nu este recomandat consumul de suc de grepfrut în timpul tratamentului cu quetiapină.

Într-un studiu clinic cu doze repetate pentru evaluarea farmacocineticii quetiapinei administrate anterior sau în timpul tratamentului cu carbamazepină (un inductor cunoscut al enzimelor hepatice), administrarea concomitentă a carbamazepinei a crescut semnificativ clearance-ul quetiapinei. Această creștere a clearance-ului a redus expunerea sistemică la quetiapină (evaluată prin valoarea ASC), în medie cu 13% față de expunerea în timpul administrării quetiapinei în monoterapie; cu toate acestea, la unii pacienți s-a observat un efect mai puternic. Ca o consecință a acestei interacțiuni, poate apărea scăderea concentrațiilor plasmatiche, ce poate afecta eficacitatea tratamentului cu quetiapină. Administrarea quetiapinei concomitent cu fenitoina (un inductor al enzimelor microzomale) a determinat o creștere semnificativ accentuată a clearance-ului plasmatic pentru quetiapină cu aproximativ 450%. La pacienții la care se administrează un inductor enzimatic, tratamentul cu quetiapină trebuie început doar dacă medicul consideră că beneficiile tratamentului cu quetiapină depășește riscurile întreruperii tratamentului cu inductorul enzimatic. Este important ca orice eventuală modificare a tratamentului cu inductorul enzimatic să fie treptată și, dacă este cazul, acesta să fie înlocuit cu un non-inductor (de exemplu valproat de sodiu). (vezi și pct. 4.4).

Farmacocinetica quetiapinei nu a fost modificată semnificativ de administrarea concomitentă a antidepressivelor imipramină (un inhibitor cunoscut al CYP2D6) sau fluoxetină (un inhibitor cunoscut al CYP3A4 și CYP2D6).

Farmacocinetica quetiapinei nu a fost modificată în mod semnificativ în urma administrării concomitente a antipsihoticelor risperidonă sau haloperidol. Utilizarea concomitentă a comprimatelor de quetiapină și tioridazină a provocat o creștere a clearance-ului quetiapinei cu aproximativ 70%.

Farmacocinetica quetiapinei nu a fost modificată în urma administrării concomitente cu cimetidina.

Farmacocinetica litiului nu a fost modificată în cazul administrării concomitente cu quetiapină.

Într-un studiu randomizat cu o durată de 6 săptămâni, în cadrul căruia s-a comparat administrarea concomitentă de litiu și quetiapină cu utilizarea de placebo și quetiapină 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 la care s-a administrat asociat placebo (vezi pct. 5.1).

Farmacocinetica valproatului de sodiu și quetiapinei nu au fost modificate într-o măsură relevantă clinic în cazul administrării concomitente. Un studiu retrospectiv efectuat la copii și adolescenți tratați cu valproat, quetiapină sau ambele a evidențiat o incidență mai mare de apariție a leucopeniei și neutropeniei la grupul tratat cu asocierea de medicamente, comparativ cu grupurile cu monoterapie.

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

Se recomandă prudență în administrarea quetiapinei concomitent cu medicamente despre care se știe că provoacă dezechilibre electrolitice sau prelungesc intervalul QT.

Au fost raportate cazuri de rezultate fals pozitive în imunoevaluarea enzimatică pentru metadonă și antidepressiv triciclic la pacienții cărora li s-a administrat quetiapină. Confirmarea rezultatelor discutabile în ceea ce privește imunoevaluarea printr-o tehnică adecvată cromatografică este recomandată.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

###### *Primul trimestru*

Cantitatea moderată de date publicate provenite din evoluția sarcinilor expuse (între 300-1000 de rezultate obținute din sarcini), 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 să fie utilizată în timpul sarcinii doar dacă beneficiile justifică riscurile potențiale.

###### *Trimestrul al treilea*

Nou-născuții expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv quetiapină) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat cazuri de agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări de hranire. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

##### Alăptarea

Pe baza unor date foarte limitate ce provin din rapoarte publice cu privire la excreția quetiapinei în laptele matern, se pare că la doze terapeutice excreția quetiapinei este inconstantă. În lipsa unor date ferme, trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau a tratamentului cu quetiapină, 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 șobolan, 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 că efectele sale se manifestă în principal la nivelul sistemului nervos central, quetiapina poate afecta activitățile care necesită vigilență și poate provoca somnolență. De aceea, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la cunoașterea sensibilității individuale.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse (RA) cel mai frecvent raportate în cazul utilizării quetiapinei (>10%) sunt somnolență, amețeli, cefalee, xerostomie, simptome de sevraj (întrerupere), creșteri ale valorilor trigliceridelor plasmatică, creșteri ale colesterolului total (predominant LDL-colesterol), scăderea HDL-colesterolului, creștere ponderală, scăderea hemoglobinei și simptome extrapiramidale.

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

**Tabelul 1 RAM asociate cu tratamentul cu quetiapină**

Frecvențele evenimentelor adverse sunt clasificate astfel: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Scăderea hemoglobinei <sup>22</sup>	Leucopenie <sup>1,28</sup> , scăderea numărului de neutrofile <sup>1</sup> , creșterea numărului de eozinofile <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> Trombocitopenie, Anemie, scăderea numărului de trombocite <sup>13</sup>	Agranulocitoză <sup>26</sup>		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Hipersensibilitate (incluzând reacții alergice la nivelul pielii)		Reacție anafilactică <sup>5</sup>	
<i>Tulburări endocrine</i>		Hiperprolactinemie <sup>15</sup> , scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T <sub>4</sub> <sup>24</sup> total, scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T <sub>4</sub> <sup>24</sup> liber, scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T <sub>3</sub> <sup>24</sup> liber, creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale TSH <sup>24</sup>	Scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T <sub>3</sub> <sup>24</sup> liber, Hipotiroidism <sup>21</sup>		Secreție inadecvată a hormonului antidiuretic	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creșteri ale concentrațiilor serice de trigliceride <sup>10,30</sup> Creșteri ale colesterolemiei totale (predominant LDL colesterol) <sup>11,30</sup> Scădere a concentrațiilor plasmatice ale HDL colesterol <sup>17,30</sup> , Creștere ponderală <sup>8,30</sup>	Apetit alimentar crescut, creșterea glucozei în sânge până la valori hiperglicemice <sup>6,30</sup>	Hiponatremie <sup>19</sup> , Diabet zaharat <sup>1,5</sup>  Exacerbare a unui diabet zaharat preexistent	Sindrom metabolic <sup>29</sup>		

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări psihice</i>		Vise anormale și coșmaruri, Ideea suicidară și comportament suicidar <sup>20</sup>		Somnambulism și simptomatologie asociată ca vorbit în somn sau tulburări alimentare în somn		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli <sup>4,16</sup> , <sup>5</sup> , <sup>2</sup> , sommolență <sup>2</sup> , <sup>16</sup> , cefalee, Simptome extrapiramidale <sup>1,21</sup>	Dizartrie	Convulsii <sup>1</sup> , Sindromul picioarelor neliniștite, Dischinezie tardivă <sup>1,5</sup> , Sincopă <sup>4,16</sup>			
<i>Tulburări cardiace</i>		Tahicardie <sup>4</sup> , <sup>23</sup> Palpitații	Prelungire a intervalului QT <sup>1,12,18</sup> Bradicardie <sup>32</sup>			Cardiomiopatie Miocardită
<i>Tulburări oculare</i>		Vedere încețoșată				
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială ortostatică <sup>4,16</sup>		Tromboembolism venos <sup>1</sup>		Accident vascular cerebral <sup>33</sup>
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Dispnee <sup>23</sup>	Rinită			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Xerostomie	Constipație, dispepsie, vărsături <sup>25</sup>	Disfagie <sup>7</sup>	Pancreatită <sup>1</sup> , Obstrucție intestinală/Ileus		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		Creșteri ale valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALT) <sup>3</sup> Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale gama-GT <sup>3</sup>	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) <sup>3</sup>	Icter <sup>5</sup> , Hepatită		

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					Angioedem <sup>5</sup> , sindrom Stevens- <sup>5</sup> Johnson	Necroliză epidermică toxică, Eritem polimorf, Pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA), Erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) Vasculită cutanată
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					Rabdomioliză	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Retenție urinară			
<i>Sarcină, afecțiuni puerperale și perinatale</i>						Sindrom de întrerupere la nou născut <sup>31</sup>
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânilui</i>			Disfuncție sexuală	Priapism, galactoree, mărire de volum a sânilor, tulburări menstruale		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Simptome de întrerupere <sup>1,9</sup>	Astenie ușoară, edeme periferice, iritabilitate, febră		Sindrom neuroleptic malign <sup>1</sup> , hipotermie		
<i>Investigații diagnostice</i>				Creșteri ale concentrației plasmatică a creatin fosfokinazei <sup>14</sup>		

1. Vezi pct. 4.4.

2. Somnolența poate apărea, de regulă, în timpul primelor două săptămâni de tratament și dispare, în general, odată cu administrarea continuă a quetiapinei.

3. A fost observată o creștere asimptomatică (trecerea de la normal la LSN > 3 ori, în orice moment) a valorilor transaminazelor serice (ALT, AST) sau a valorilor gamma-GT la unii pacienți la care se administrează quetiapină. Aceste creșteri au fost, de obicei, reversibile în cazul administrării continue a quetiapinei.
4. Similar altor antipsihotice cu activitate antagonizantă adrenergică alfa<sub>1</sub>, quetiapina poate induce frecvent hipotensiune arterială ortostatică, asociată cu amețeli, tahicardie și, la unii pacienți, sincopă, în special în timpul perioadei inițiale de stabilire treptată a dozelor (vezi pct. 4.4).
5. Calculul frecvenței acestor RA a fost făcut numai din datele obținute după punerea pe piață a quetiapinei, fomularea cu eliberare imediată.
6. Glicemie în condiții de repaus alimentar  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) sau glicemie postprandială  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) cel puțin o dată.
7. O creștere a frecvenței de apariție a disfagiei la tratamentul cu quetiapină față de placebo a fost observată numai în studiile clinice pentru depresie în cadrul tulburării bipolare.
8. Pe baza creșterii ponderale cu > 7% față de valoarea la momentul inițial. Apare predominant în timpul primelor săptămâni de tratament la adulți.
9. În cadrul studiilor clinice placebo controlate cu quetiapină în monoterapie care au evaluat simptomele acute de întrerupere au fost observate cel mai frecvent următoarele simptome ale sindromului de întrerupere: insomnie, greață, cefalee, diaree, vărsături, amețeli și iritabilitate. Incidența acestor reacții a scăzut semnificativ la o săptămână după întreruperea tratamentului.
10. Trigliceride  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pacienți  $\geq 18$  ani) sau  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pacienți < 18 ani) la cel puțin o determinare.
11. Colesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pacienți  $\geq 18$  ani) în cel puțin o ocazie sau  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pacienți < 18 ani) la cel puțin o determinare. O creștere a colesterolului LDL de  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) a fost observată foarte frecvent. Modificarea medie în rândul pacienților care au avut această creștere a fost 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
12. Vezi textul de mai jos.
13. Trombocite  $\leq 100 \times 10^9/l$  la cel puțin o determinare.
14. Pe baza raportărilor din studiile clinice a evenimentelor adverse creșterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine nu este asociată cu sindrom neuroleptic malign.
15. Prolactinemia (pacienți > 18 ani): > 20  $\mu\text{g/l}$  (> 869,56 pmol/l) la bărbați; > 30  $\mu\text{g/l}$  (> 1304,34 pmol/l) la femei în orice moment.
16. Poate duce la căderi.
17. Colesterolul HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) la bărbați; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) la femei în orice moment.
18. Incidența la pacienți care au o schimbare a QTc de la < 450 msec la  $\geq 450$  msec, cu o creștere  $\geq 30$  msec. În studiile placebo-controlate cu quetiapină modificarea medie și incidența schimbării la pacienți, la un nivel clinic semnificativ, sunt similare între quetiapină și placebo.
19. Trecerea de la > 132 mmol/l la  $\leq 132$  mmol/l la cel puțin o determinare.
20. Cazurile de ideeație suicidară și comportament suicidar au fost raportate în timpul tratamentului cu quetiapină sau la scurt timp după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.1).
21. Vezi pct. 5.1.
22. Scăderea valorilor hemoglobinei până la  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) la bărbați,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) la femei, cel puțin o dată a apărut la 11% dintre pacienții tratați cu quetiapină în cazul tuturor studiilor, inclusiv în extensiile cu tratament deschis. Pentru acești pacienți, scăderea maximă medie a hemoglobinei în orice moment a fost -1,50 g/dl.
23. Aceste rapoarte au apărut frecvent în cazul existenței de tahicardii, amețeli, hipotensiune arterială ortostatică și/sau boli cardiace/respiratorii preexistente.
24. Pe baza modificării de la valoarea inițială normală la o valoare cu potențială importanță clinică, în orice moment după momentul inițial, în toate studiile clinice. Modificările T4 total, T4 liber, T3 total și T3 liber sunt definite ca < 0,8 x LLN (pmol/l) (limita inferioară a valorilor normale), iar modificările la TSH sunt > 5 mUI/l, în orice moment.
25. Pe baza ratei crescute de vărsături la pacienți vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani).
26. Pe baza modificării valorilor neutrofilelor de la valoarea la momentul inițial  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  la < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l, în orice moment al tratamentului și pe cazurile pacienților cu neutropenie severă (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) și infecție în timpul tuturor studiilor clinice cu quetiapină (vezi pct. 4.4).
27. Pe baza modificării de la valoarea inițială normală la o valoare cu potențială importanță clinică, în orice moment după momentul inițial, în toate studiile clinice. Modificările la eozinofile sunt definite ca > 1 x 10<sup>9</sup> celule/l, în orice moment.
28. Pe baza modificării de la valoarea inițială normală la o valoare cu potențială importanță clinică, în orice moment după momentul inițial, în toate studiile clinice. Modificările WBC sunt definite ca  $\leq 3 \times 10^9$  celule/l, în orice moment.
29. Pe baza rapoartelor evenimentului advers sindrom metabolic din toate studiile clinice cu quetiapină.

30. În studiile clinice, la unii pacienți a fost observată o agravare a mai mult de unul dintre factorii metabolici legați de greutate, glicemie și profil lipidic (vezi pct. 4.4).

31. Vezi pct. 4.6.

32. Poate să apară la inițierea tratamentului sau aproape de inițierea tratamentului și poate fi asociată cu hipotensiune arterială și/sau sincopă. Frecvența se bazează pe rapoartele de evenimente adverse privind bradicardia și de evenimente asociate din toate studiile clinice cu quetiapină.

33 – Pe baza unui studiu epidemiologic retrospectiv ne-randomizat.

În urma administrării de neuroleptice, s-au raportat cazuri de prelungire a intervalului QT, aritmie ventriculară, moarte subită inexplicabilă, stop cardiac și torsada vârfurilor, acestea fiind 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 prezentate mai sus pentru adulți trebuie avute în vedere și în cazul copiilor și adolescenților. Următorul tabel prezintă reacțiile adverse care apar cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani), față de populația adultă sau reacțiile adverse care nu au fost identificate la populația adultă.

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

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

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

1. Concentrațiile plasmatice ale prolactinei (pacienți < 18 ani): > 20 ug/l (> 869,56 pmol/l) la băieți; > 26 ug/l (> 1130,428 pmol/l) la fete la orice moment. Mai puțin de 1% din pacienți au prezentat o creștere a valorii prolactinемiei > 100 ug/l.

2. Pe baza modificărilor clinice peste valorile prag semnificative (adaptate după criteriile Institutului Național de Sănătate) sau creșterea > 20 mmHg pentru valoarea tensiunii arteriale sistolice sau > 10 mmHg pentru valoarea tensiunii arteriale diastolice la orice moment în 2 studii pe termen scurt (3-6 săptămâni) 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Field Code Changed

Field Code Changed

#### 4.9 Supradozaj

##### Simptome

În general, semnele și simptomele raportate se datorează exagerării efectelor farmacologice cunoscute, de exemplu somnolență și sedare, tahicardie, hipotensiune arterială și efecte anticolinergice. Supradozajul poate conduce la prelungirea intervalului QT, convulsii, status epilepticus, rabdomioliză, deprimare respiratorie, retenție urinară, confuzie, delir și/sau agitație, comă și deces.

Pacienții cu boală cardiovasculară preexistentă severă au un risc crescut de apariție a efectelor supradozajului (vezi pct. 4.4: Hipotensiune arterială ortostatică).

##### Tratamentul supradozajului

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

Pe baza datelor publicate, pacienții cu delir și agitație și sindrom anticolinergic diagnosticat pot fi tratați cu fizostigmină, 1-2 mg (sub monitorizarea continuă a ECG). Aceasta nu este recomandată ca un tratament standard, din cauza potențialului efect negativ al fizostigminei asupra conductibilității cardiace. Fizostigmina poate fi folosită dacă nu există modificări ale ECG. A nu se utiliza fizostigmina 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, iar dacă este posibil la maximum o oră după ingestie.

Administrarea de cărbune activat trebuie avută în vedere.

În caz de supradozaj cu quetiapină, hipotensiunea arterială refractară trebuie tratată cu măsuri adecvate, cum ar fi administrarea intravenoasă de lichide și/sau medicamente simpatomimetice.

Adrenalina și dopamina trebuie evitate, deoarece stimularea beta poate agrava hipotensiunea arterială prin stabilirea blocadei alfa indusă de quetiapină.

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

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

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

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice; diazepine, oxazepine, tiazepine și oxepine.  
Codul ATC: N05AH04

##### Mecanism de acțiune

Quetiapina este un medicament antipsihotic atipic. Quetiapina și metabolitul activ prezent în plasma umană, norquetiapina interacționează cu o gamă largă de receptori ai neurotransmițătorilor. Quetiapina

și norquetiapina prezintă afinitate pentru receptorii serotoninergici cerebrali (5-HT<sub>2</sub>) și receptorii dopaminergici D<sub>1</sub> și D<sub>2</sub>. Se consideră că această acțiune combinată de antagonism la nivelul receptorilor, cu o selectivitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> față de receptorii D<sub>2</sub> este cea care contribuie la proprietățile clinice antipsihotice și la riscul scăzut de reacții adverse extrapiramidale (RAE) ale quetiapinei, comparativ cu antipsihoticele atipice. Quetiapina și norquetiapina nu au afinitate detectabilă 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, de asemenea, afinitate mică sau nu are afinitate pentru receptorii muscarinici, pe când norquetiapina are afinitate moderată spre ridicată pentru mai mulți receptori muscarinici, ceea ce poate explica efectele anticolinergice (muscarinice). Inhibarea NET și acțiunea parțial agonistă asupra receptorilor 5HT<sub>1A</sub> a norquetiapinei pot contribui la eficacitatea terapeutică a quetiapinei ca antidepresiv.

#### Efecte farmacodinamice

Quetiapina este activă în teste pentru activitatea antipsihotică, cum ar fi evitarea condiționată. De asemenea, blochează acțiunea agonistilor dopaminei, evaluată fie comportamental, fie electrofiziologic și crește concentrațiile metabolitelor dopaminei, un indice neurochimic al blocării receptorului D<sub>2</sub>. În testele preclinice predictive pentru SEP, quetiapina este diferită de antipsihoticele standard și are un profil atipic. Quetiapina nu produce stimularea excesivă a receptorului dopaminergic D<sub>2</sub> după administrare pe termen lung. Quetiapina produce doar o ușoară catalepsie la dozele care blochează eficient receptorul dopaminergic D<sub>2</sub>. Quetiapina face dovada unei selectivități pentru sistemul limbic prin provocarea unei blocade a depolarizării la nivelul mezolimbic, dar fără implicarea neuronilor dopaminergici de la nivel nigrostriat, după administrarea pe termen lung. După administrarea pe termen scurt și lung, quetiapina manifestă un potențial minim de apariție a distoniei la maimuțele Cebus sensibilizate la haloperidol sau care nu au fost supuse niciodată tratamentului (vezi pct. 4.8).

#### Eficacitate clinică

##### *Schizofrenie*

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

Principala variabilă rezultată în studiul placebo-controlat a fost modificarea scorului total PANSS la evaluarea finală, față de valoarea sa la momentul inițial. Administrarea de quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare prelungită în doze de 400 mg pe zi, 600 mg pe zi și 800 mg pe zi a fost asociată cu îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic ale simptomelor psihotice, comparativ cu placebo. Efectul a fost mai important în cazul administrării dozelor de 600 mg pe zi și 800 mg pe zi, comparativ cu doza de 400 mg pe zi.

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

Într-un studiu de lungă durată la pacienți cu schizofrenie stabilizați clinic care au urmat un tratament de întreținere cu quetiapină cu eliberare prelungită timp de 16 săptămâni, s-a dovedit că quetiapina sub formă de comprimate cu eliberare prelungită a fost mai eficientă decât placebo în prevenirea recăderilor. Riscul estimat de recădere după 6 luni de tratament a fost de 14,3% pentru quetiapina cu eliberare prelungită, comparativ cu 68,2% pentru placebo. Doza medie a fost de 669 mg. Nu au existat reacții adverse noi asociate tratamentului cu quetiapină cu eliberare prelungită timp de până la 9 luni (mediana de 7 luni). În mod particular, nu au crescut raportările de reacții adverse corelate cu SEP și creșterea ponderală în cazul tratamentului de lungă durată cu quetiapină cu eliberare prelungită.

### *Tulburare bipolară*

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

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu episoade depresive din cadrul tulburării bipolare de tip I sau tip II, quetiapina sub formă de comprimate cu eliberare prelungită administrată în doză de 300 mg pe zi a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în scăderea scorului MADRS total.

În alte 4 studii clinice cu durată de 8 săptămâni efectuate cu quetiapină la pacienți cu episoade depresive moderate până la severe din cadrul tulburării afective bipolare tip I sau II, quetiapina sub formă de comprimate cu eliberare imediată administrată în doze de 300 mg și 600 mg a fost semnificativ superioară față de placebo în ceea ce privește parametrii criteriilor de evaluare: îmbunătățirea medie a scorului MADRS total, răspunsul terapeutic definit ca îmbunătățire cu minim 50% a MADRS total, în comparație cu scorul la momentul inițial. Nu s-a înregistrat nicio diferență de mărime a efectului la pacienții tratați cu doză de 300 mg quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare imediată față de cei tratați cu doza de 600 mg.

În faza de continuare a două dintre aceste studii, a fost demonstrat faptul că tratamentul de lungă durată, la pacienții care au răspuns la quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare imediată în doze de 300 mg sau 600 mg a fost eficace, în comparație cu placebo, în cazul simptomelor depresive, dar nu și în cazul simptomelor maniacale.

În două studii de prevenire a recurenței care au evaluat quetiapina administrată în asociere cu stabilizatorii de dispoziție, la pacienții cu episoade de manie, depresie sau episoade mixte, asocierea cu quetiapina a fost superioară monoterapiei cu stabilizatori ai dispoziției, în ceea ce privește prelungirea timpului până la recădere a oricărui tip de episod (maniacal, mixt sau depresiv). Quetiapina a fost administrată de 2 ori pe zi, până la o doză totală de 400-800 mg, în asociere cu litiu sau valproat.

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

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

### *Episoade depresive majore în cadrul TDM*

Două studii de scurtă durată (6 săptămâni) au inclus pacienți care au prezentat un răspuns inadecvat la cel puțin un antidepressiv. Administrarea de quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare

prelungită în doze de 150 mg și 300 mg/zi, ca terapie adjuvantă la un tratament curent cu un antidepressiv (amitriptilină, bupropionă, citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralină sau venlafaxină) a demonstrat superioritate față de monoterapia cu un medicament antidepressiv în ceea ce privește ameliorarea simptomelor de depresie evaluată prin îmbunătățirea scorului total MADRS (modificare medie a CMMP comparativ cu placebo de 2-3,3 puncte).

Eficacitatea și siguranța tratamentului de lungă durată la pacienții cu TDM nu au fost evaluate în cazul terapiei adjuvante, însă acestea au fost evaluate la pacienții adulți tratați cu monoterapie (vezi mai jos).

Următoarele studii au fost efectuate cu quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, administrată în monoterapie; totuși quetiapina sub formă de comprimate cu eliberare prelungită este indicată numai pentru utilizarea ca și terapie adjuvantă:

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

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

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

#### Siguranța clinică

În studiile clinice de scurtă durată, placebo-controlate, efectuate la pacienți cu schizofrenie și episoade maniacale în cadrul tulburării bipolare, incidența totală a simptomelor extrapiramidale a fost similară cu cea observată în cazul administrării de placebo (schizofrenie: 7,8% pentru quetiapină și 8% pentru placebo; episoade maniacale din tulburarea afectivă bipolară: 11,2% pentru quetiapină și 11,4% pentru placebo). În studiile clinice de scurtă durată, placebo controlate, efectuate la pacienți cu TMD și depresie în cadrul tulburării bipolare, au fost observate incidențe mai mari ale simptomelor extrapiramidale la pacienții tratați cu quetiapină comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice pe termen scurt, placebo-controlate la pacienți cu episoade depresive din tulburarea afectivă bipolară, incidența totală a simptomelor extrapiramidale a fost de 8,9% pentru quetiapină comparativ cu 3,8% pentru placebo. În studiile clinice de scurtă durată, controlate placebo, cu monoterapie, efectuate la pacienți cu tulburare depresivă majoră, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 5,4% în cazul quetiapinei sub formă de comprimate cu eliberare prelungită și de 3,2% în cazul placebo. În cadrul unui studiu clinic de scurtă durată, placebo-controlat , cu

monoterapie, efectuat la pacienți vârstnici cu tulburare depresivă majoră, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 9,0% în cazul quetiapinei și 2,3% în cazul placebo. Atât în cazul depresiei din cadrul tulburării bipolare, cât și în cazul TDM incidența reacțiilor adverse individuale (de exemplu acatizie, tulburări extrapiramidale, tremor, diskinezie, distonie, neliniște, contracții musculare involuntare, hiperactivitate psihomotorie și rigiditate musculară) nu a depășit 4% în niciun grup de studiu.

În cadrul studiilor clinice de scută durată, placebo controlate (cu durata de la 3 până la 8 săptămâni), cu doză fixă (50 până la 800 mg/zi), valoarea medie a creșterii în greutate la pacienții tratați cu quetiapină a variat între 0,8 kg în cazul dozei de 50 mg/zi și 1,4 kg în cazul dozei zilnice de 600 mg (cu o creștere mai mică în cazul dozei zilnice de 800 mg), comparativ cu 0,2 kg în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo. Procentul pacienților tratați cu quetiapină a căror greutate a crescut cu  $\geq 7\%$  a variat de la 5,3% pentru doza zilnică de 50 mg, până la 15,5% pentru doza zilnică de 400 mg (cu o creștere în greutate mai mică pentru dozele zilnice de 600 și de 800 mg), comparativ cu 3,7% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Un studiu randomizat cu durată de 6 săptămâni care a comparat utilizarea asociată de litiu și quetiapină comparativ cu placebo și quetiapină la pacienți adulți cu manie acută a arătat că asocierea quetiapinei cu litiu determină mai multe reacții adverse (63% comparativ cu 48% în cazul administrării de quetiapină 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 cu litiu (12,7%) comparativ cu grupul cu terapie asociată quetiapină cu placebo (5,5%). În plus, un procent mai mare de pacienți tratați în grupul cu terapie asociată cu litiu (8,0%) au prezentat creștere ponderală ( $\geq 7\%$ ) la sfârșitul tratamentului, comparativ cu pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo (4,7%).

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

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

În toate studiile placebo-controlate de scurtă durată, cu administrare în monoterapie efectuate la pacienții cu număr de neutrofile la momentul inițial  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , incidența de apariție a cel puțin unei determinări de neutrofile  $< 1,5 \times 10^9/l$  a fost de 1,9% la pacienții tratați cu quetiapină față de 1,5% la pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența modificării numărului de neutrofile 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 de neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  la momentul inițial), incidența de apariție a cel puțin unei determinări de neutrofile  $< 1,5 \times 10^9/l$  a fost de 2,9% și la  $< 0,5 \times 10^9/l$  a fost de 0,21% la pacienții tratați cu quetiapină.

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale hormonilor tiroidieni în funcție de doză administrată. Incidența modificării valorilor TSH a fost de 3,2% pentru quetiapină comparativ cu 2,7% pentru placebo. Incidența reciprocă, modificare potențial semnificativă

clinic a T<sub>3</sub> sau T<sub>4</sub> și TSH, în aceste studii clinice a fost rară, iar modificările observate în nivelurile de hormoni tiroidieni nu au fost asociate cu hipotiroidism clinic simptomatic. Reducerea T4 total și liber a fost maximă în primele șase săptămâni de tratament cu quetiapină, cu nicio reducere suplimentară în timpul tratamentului pe termen lung. Pentru aproximativ 2/3 din toate cazurile, întreruperea tratamentului cu quetiapină a fost asociat cu o inversare a efectelor asupra T4 total și liber, indiferent de durata tratamentului.

#### Cataractă/opacifierea cristalinului

Într-un studiu clinic privind evaluarea potențialului cataractogenic al administrării de quetiapină (200-800 mg pe zi) comparativ cu utilizarea de risperidonă (2-8 mg pe zi) la pacienții cu schizofrenie sau cu tulburări schizoafective, procentul de pacienți cu grad crescut de opacifiere a cristalinului nu a fost mai mare în cazul administrării quetiapinei (4%) comparativ cu utilizarea de risperidonă (10%) la pacienții cu cel puțin 21 de luni de expunere.

#### Copii și adolescenți

##### *Eficacitate clinică*

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

În studiul efectuat la pacienții cu manie, variația medie prin CMMP față de momentul inițial a scorului YMRS total (tratament activ minus placebo) a fost de -5,21 pentru quetiapină 400 mg pe zi și -6,56 pentru quetiapină 600 mg pe zi. Rata de răspuns terapeutic (definit ca ameliorarea YMRS  $\geq$  50%) a fost de 64% pentru doza de quetiapină de 400 mg pe zi, de 58% pentru doza de quetiapină de 600 mg pe zi și de 37% în brațul la care s-a administrat placebo.

Într-un studiu efectuat la pacienți cu schizofrenie, variația medie prin CMMP față de momentul inițial a scorului PANSS total (tratament cu substanță activă minus administrare de placebo) a fost de -8,16 pentru quetiapină în doză de 400 mg pe zi și de -9,29 pentru quetiapină în doză de 800 mg pe zi. Nici schema terapeutică cu administrare de quetiapină în doză mică (400 mg pe zi), nici cea cu administrare de doză mare (800 mg pe zi) nu au fost superioare față de placebo în ceea ce privește procentul de pacienți care au obținut un răspuns, definit drept o reducere  $\geq$  30% din valoarea de la momentul inițial a scorului total PANSS. Atât în manie, cât și în schizofrenie, administrarea de dozele mai mari a determinat rate de răspuns numeric mai mici.

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

Nu sunt disponibile date referitoare la menținerea efectului sau prevenirea recurențelor la acest grup de vârstă.

##### *Siguranța clinică*

În studiile clinice de scurtă durată efectuate cu quetiapină la pacienții copii și adolescenți descrise mai sus, incidența SEP în brațul activ față de placebo a fost de 12,9% față de 5,3% în studiul pentru schizofrenie, 3,6% față de 1,1% în studiul pentru manie în cadrul tulburării bipolare și 1,1% față de 0% în studiul pentru depresie în cadrul tulburării bipolare. Incidența creșterii în greutate cu  $\geq$  7% a greutateii corporale de la momentul inițial în brațul activ față de placebo a fost de 17% față de 2,5% în studiile pentru schizofrenie și manie în cadrul tulburării bipolare și 13,7% față de 6,8% în studiul pentru depresia în cadrul tulburării bipolare. Incidența evenimentelor asociate suicidului în brațul activ

față de placebo a fost de 1,4% față de 1,3% în studiul pentru schizofrenie, 1,0% față de 0% în studiul pentru mania în cadrul tulburării bipolare și 1,1% față de 0% în studiul pentru depresia în cadrul tulburării bipolare. În perioada extinsă de urmărire post-tratament din studiul depresiei în cadrul tulburării bipolare, la doi pacienți au existat două evenimente suplimentare legate de suicid, unul dintre acești pacienți fiind în tratament cu quetiapină la momentul evenimentului.

#### Siguranța pe termen lung

Un studiu deschis, cu durata de 26 săptămâni, reprezentând o extensie a studiilor de scurtă durată (n = 380 pacienți), cu administrare de quetiapină în doze variabile, cuprinse între 400 și 800 mg pe zi, a oferit date de siguranță suplimentare. Creșterea tensiunii arteriale a fost raportată la copii și adolescenți în timp ce creșterea apetitului alimentar, simptomele extrapiramidale și creșterea prolactinemiei au fost raportate cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți față de adulți (vezi pct. 4.4 și 4.8).

În privința creșterii ponderale, după efectuarea ajustării variațiilor greutatei în funcție de ritmul normal de creștere pe termen lung, s-a considerat că variația greutății cu cel puțin 0,5 deviație standard față de valoarea la momentul inițial a IMC (indicele de masă corporală) reprezintă o creștere semnificativă clinic a greutății; 18,3% din pacienții tratați cu quetiapină pentru cel puțin 26 săptămâni au întrunit acest criteriu.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Quetiapina are o absorbție bună după administrarea orală. În cazul utilizării de quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare prelungită concentrațiile plasmatiche maxime pentru quetiapină și norquetiapină se ating la aproximativ 6 ore după administrare ( $T_{max}$ ). Valoarea maximă a concentrației molare la starea de echilibru a metabolitului activ norquetiapina este de 35% din cea a quetiapinei.

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

Într-un studiu care a evaluat efectele alimentelor asupra biodisponibilității quetiapinei administrată sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, ingestia concomitentă a unei mese hiperlipidice a determinat o creștere semnificativă a  $C_{max}$  de aproximativ 50% și o creștere a ASC de 20%. Nu se poate exclude faptul că efectul meselor hiperlipidice asupra acestei forme farmaceutice 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 formă de comprimate cu eliberare prelungită să se administreze o dată pe zi, fără alimente.

### Distributie

Quetiapina este legată în proporție de aproximativ 83% de proteinele plasmatiche.

### Metabolizare

Quetiapina este metabolizată hepatic în proporție mare, iar medicamentul care nu a fost metabolizat reprezintă mai puțin de 5% din total măsurat în urină și materiile fecale, după administrarea de quetiapină marcată cu izotop radioactiv. În studiile *in vitro* s-a stabilit că CYP3A4 este principala enzimă a citocromului P450 responsabilă pentru metabolizarea quetiapinei. În principal se formează norquetiapina și este eliminată pe calea CYP3A4.

Quetiapina și mai mulți dintre metabolii săi (inclusiv norquetiapina) s-au dovedit a fi inhibitori slabi ai izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4 ale citocromului P450, *in vitro*. Inhibarea *in vitro* a CYP se observă doar la concentrațiile de aproximativ 5 până la 50 de ori mai mari decât cele observate la

doze cuprinse între 300 și 800 mg/zi la om. Pe baza acestor rezultate *in vitro*, este puțin probabil ca administrarea quetiapinei concomitent cu alte medicamente să faciliteze inhibarea semnificativă din punct de vedere clinic a metabolizării celeilalte substanțe prin intermediul citocromului P450. Studiile la animale au arătat că quetiapina poate induce enzimele citocromului P450. Cu toate acestea, într-un studiu de interacțiune specifică la pacienții psihotici, nu a fost observată nicio creștere în activitatea citocromului P450 după administrarea de quetiapinei.

#### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al quetiapinei și norquetiapinei este de aproximativ 7 ore și, respectiv, 12 ore. Aproximativ 73% din medicamentul marcat radioactiv a fost excretat în urină și 21% în materiile fecale, cu mai puțin de 5% din radioactivitatea totală, reprezentând medicament care nu a fost metabolizat. Frația molară dintre quetiapină liberă și metabolit plasmatic uman activ norquetiapină excretat în urină este <5%.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Sex

Farmacocinetica quetiapinei nu diferă între bărbați și femei.

##### Vârșnici

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

##### Insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei a fost scăzut cu aproximativ 25% la subiecții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), dar valorile individuale ale clearance-ului sunt în intervalul pentru subiecții normali.

##### Insuficiență hepatică

Valoarea medie a clearance-ului quetiapinei plasmatică scade cu aproximativ 25% la persoanele cu insuficiență hepatică cunoscută (ciroză alcoolică stabilă). Deoarece quetiapina este metabolizată hepatic în proporție mare, se anticipează apariția de concentrații plasmatică crescute la pacienții cu insuficiență hepatică. Ajustarea dozei poate fi necesară la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

##### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice au fost studiate pe un eșantion de 9 copii cu vârsta între 10 și 12 ani și 12 adolescenți, care se aflau în tratament în perioada de platou cu doze de quetiapină 400 mg de două ori pe zi. În perioada de platou, valorile plasmatic normalizate ale componentei principale, quetiapina, la copii și adolescenți (între 10 și 17 ani), au fost în general similare adulților, cu toate că C<sub>max</sub> la copii a fost la limita superioară a valorilor observate la adulți. Valorile ASC și C<sub>max</sub> pentru metabolitul activ, norquetiapina, au fost mai crescute, cu aproximativ 62% și, respectiv, 49% la copii (10-12 ani) și 28% și, respectiv, 14% la adolescenți (13-17 ani), comparativ cu adulții.

Nu există informații disponibile pentru quetiapina comprimate cu eliberare prelungită la copii și adolescenți.

### **5.3. Date preclinice de siguranță**

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

La șobolan, a fost observată depunerea de pigment la nivelul glandei tiroide; la maimuțe *cynomolgus* s-au observat hipertrofia celulelor foliculare tiroidiene, o scădere a concentrațiilor plasmatică ale T<sub>3</sub>, scăderea hemoglobinemiei și scăderea numărului de eritrocite și leucocite și, la câine, opacifierea cristalinului și cataractă. (Pentru cataractă/opacifierea cristalinului vezi pct. 5.1).

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

Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolan, s-au observat reducere limitată a fertilității la masculi și sarcini false, perioade intermenstruale prelungite, creșterea intervalului precoal și reducere a frecvenței sarcinilor. Aceste efecte sunt asociate prolactinемiei 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

Copolimer acid metacrilic - acrilat de etil (1:1) tip A

Lactoză

Stearat de magneziu

Maltoză

Talc

#### Film

Copolimer acid metacrilic - acrilat de etil (1:1) tip A

Trietil citrat

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

O cutie conține un număr corespunzător de blistere albe opace din PVC-PCTFE/Al și un prospect.

Mărimile de ambalaj sunt:

Quetiapină Zentiva 50 mg: 10, 30, 50, 60, 100 și 180 comprimate cu eliberare prelungită

Quetiapină Zentiva 150 mg: 10, 30, 50, 60, 100 și 180 comprimate cu eliberare prelungită

Quetiapină Zentiva 200 mg: 10, 30, 50, 60, 100 și 180 comprimate cu eliberare prelungită

Quetiapină Zentiva 300 mg: 10, 30, 50, 60, 100 și 180 comprimate cu eliberare prelungită

Quetiapină Zentiva 400 mg: 10, 30, 50, 60, 100 și 180 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**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10  
Republica Cehă

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

13999/2021/01-02-03-04-05-06  
14000/2021/01-02-03-04-05-06  
14001/2021/01-02-03-04-05-06  
14002/2021/01-02-03-04-05-06  
14003/2021/01-02-03-04-05-06

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

Data primei autorizări: August 2016  
Data reînnoirii: Iulie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2022