

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kventiax 25 mg comprimate filmate  
Kventiax 100 mg comprimate filmate  
Kventiax 150 mg comprimate filmate  
Kventiax 200 mg comprimate filmate  
Kventiax 300 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține quetiapină 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg sau 300 mg (sub formă de hemifumarat de quetiapină).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

	25 mg	100 mg	150 mg	200 mg	300 mg
Lactoză	4,28 mg	17,10 mg	25,65 mg	34,20 mg	51,30 mg
Sodiu	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

25 mg: Comprimate filmate rotunde, de culoare roșu-pal, cu margini teșite.

100 mg: Comprimate filmate rotunde, de culoare galben-brun.

150 mg: Comprimate filmate rotunde, de culoare albă, cu margini teșite.

200 mg: Comprimate filmate rotunde, de culoare albă.

300 mg: Comprimate filmate alungite, în formă de capsulă, de culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Kventiax este indicat în:

- tratamentul schizofreniei.
- tratamentul tulburării bipolare:
  - tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe din tulburarea afectivă bipolară.
  - tratamentul episoadelor depresive majore din tulburarea bipolară.
  - prevenirea recurențelor episoadelor maniacale sau depresive la pacienții cu tulburare afectivă bipolară, care au răspuns anterior la tratamentul cu quetiapină.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Pentru fiecare indicație există scheme de dozare 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**

Pentru tratamentul schizofreniei Kventiax trebuie administrat de două ori pe zi. Doza zilnică totală pentru primele patru zile de tratament este de 50 mg (ziua 1), 100 mg (ziua 2), 200 mg (ziua 3) și 300 mg (ziua 4). Începând cu ziua 4 doza trebuie ajustată până la doza uzuală eficace cuprinsă între 300 și 450 mg quetiapină pe zi. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul cuprins între 150 și 750 mg quetiapină pe zi.

#### **Pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe din tulburarea afectivă bipolară**

Pentru tratamentul episoadelor maniacale asociate cu tulburarea bipolară Kventiax trebuie administrat de două ori pe zi. Doza zilnică totală pentru primele patru zile de tratament este de 100 mg quetiapină (ziua 1), 200 mg quetiapină (ziua 2), 300 mg quetiapină (ziua 3) și 400 mg quetiapină (ziua 4). Următoarele ajustări ale dozei de până la 800 mg quetiapină pe zi, până în ziua 6, trebuie efectuate treptat, dar nu în trepte mai mari de 200 mg quetiapină pe zi. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea individuală a pacientului, în intervalul de doze de la 200 până la 800 mg quetiapină pe zi. Doza uzuală eficace este cuprinsă între 400 și 800 mg quetiapină pe zi.

#### **Pentru tratamentul episoadelor depresive majore din tulburarea afectivă bipolară**

Pentru tratamentul episoadelor depresive în cadrul tulburării bipolare Kventiax trebuie administrat o dată pe zi, la culcare. Doza zilnică totală pentru primele patru zile de tratament este de 50 mg quetiapină (ziua 1), 100 mg quetiapină (ziua 2), 200 mg quetiapină (ziua 3) și 300 mg quetiapină (ziua 4). Doza zilnică recomandată este de 300 mg quetiapină.

În studiile clinice, nu s-au observat beneficii suplimentare la grupul la care se administrează 600 mg față de grupul la care se administrează 300 mg (vezi pct. 5.1).

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

#### **Pentru prevenirea recurențelor la pacienții cu tulburare afectivă bipolară**

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

### **Vârstnici**

Similar altor antipsihotice, Kventiax trebuie utilizat cu prudență la vârstnici, mai ales în timpul perioadei inițiale a tratamentului. Poate fi necesar ca ritmul de creștere treptată a dozelor de quetiapină să fie încetinit, iar doza terapeutică poate fi mai mică decât cea utilizată în cazul pacienților mai tineri în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea fiecărui pacient. Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei a fost mai mic cu 30-50% în cazul pacienților vârstnici, în comparație cu pacienții mai tineri.

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

### **Copii și adolescenți**

Nu este recomandată utilizarea Kventiax la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei datelor care să susțină utilizarea la această grupă de vârstă. Datele disponibile din studiile placebo controlate sunt prezentate în secțiunile 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2.

### **Disfuncție renală**

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

### **Disfuncție hepatică**

Quetiapina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. De aceea, Kventiax trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică cunoscută, în special în timpul perioadei de inițiere a tratamentului. Pacienții cu insuficiență hepatică cunoscută trebuie să înceapă tratamentul cu 25 mg quetiapină pe zi. Doza poate fi crescută cu câte 25-50 mg pe zi, până la o doză eficientă, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului.

### Mod de administrare

Kventiax poate fi administrat cu sau fără alimente.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții acestui medicament 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 este folosit pentru mai multe indicații, profilul de siguranță trebuie luat în considerare ținând cont de diagnosticul individual al pacientului și de doza care urmează a fi administrată.

### **Copii și adolescenți**

Quetiapina nu este indicată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor care să susțină administrarea la această grupă de vârstă. Studiile clinice realizate cu quetiapină au demonstrat în plus că, față de profilul de siguranță cunoscut și identificat la adult (vezi secțiunea 4.8), anumite reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți față de adulți (creșterea apetitului alimentar, creșterea prolactinemiei, vomă, rinită și sincopă) sau pot avea implicații diferite la copii și adolescenți (simptome extrapiramidale și iritabilitate) și a fost identificată o reacție adversă care nu a fost observată anterior în studiile realizate la adult (creșterea 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 cu quetiapină asupra creșterii și maturizării nu au fost studiate pe o perioadă mai lungă de 26 de săptămâni.

Implicațiile pe termen lung asupra dezvoltării cognitive și comportamentale nu sunt cunoscute.

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

### **Suicid/ideație suicidară sau agravarea stării clinice**

În tulburarea bipolară, depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unei ameliorări clinice semnificative. Datorită posibilității ca starea să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament,

pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale ameliorării clinice.

În plus, medicii trebuie să ia în considerare riscul potențial de 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 suicidală 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 antidepressiv la pacienții adulți cu tulburări psihice a evidențiat un risc crescut de comportament suicidal în cazul antidepressivelor, comparativ cu placebo, la pacienții cu vârstă de sub 25 ani.

Supravegherea atentă a pacienților, și îndeosebi a celor cu risc crescut, trebuie să însoțească tratamentul medicamentos, în special în fazele inițiale ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienții) trebuie avertizați în legătură cu necesitatea de a urmări orice agravare a stării clinice, apariția comportamentului suicidal 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 placebo controlate efectuate pe termen scurt, la pacienții cu tulburare afectivă bipolară, aflați în episod depresiv major, s-a observat un risc crescut de evenimente legate de suicid, mai ales la adulții tineri, cu vârsta sub 25 de ani care au fost tratați cu quetiapină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,0%, respectiv 0%). 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 antidepressiv.

### **Risc metabolic**

Ținând cont de riscul agravării profilului metabolic, observat la pacienții din studiile clinice, parametrii metabolici cum sunt greutatea, glicemia (vezi „Hiperglicemie”) și lipidemia, trebuie evaluați la inițierea tratamentului, iar modificările acestor parametri trebuie controlate regulat în cursul tratamentului. Modificările acestor parametri trebuie tratate corespunzător în funcție de simtologia clinică (vezi pct. 4.8).

### **Simptome extrapiramidale**

În studiile clinice placebo controlate la adulți, quetiapina, în comparație cu placebo, a fost asociată cu o incidență crescută a simptomelor extrapiramidale (SEP) la pacienții tratați pentru episoade depresive majore în cadrul tulburării afective bipolare și a tulburării depresive majore (vezi pct. 4.8 și 5.1). Utilizarea quetiapinei a fost asociată cu apariția acatiziei, manifestată prin agitație deranjantă sau neplăcută la nivel subiectiv și prin nevoia de a se mișca, frecvent însoțită de incapacitatea de a sta pe loc sau de a sta liniștit. Acest lucru este cel mai probabil să se întâmple în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții la care apar astfel de simptome, creșterea dozelor poate fi dăunătoare.

### **Diskinezie tardivă**

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

### **Somnolență și amețeli**

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu apariția somnolenței și a altor simptome asemănătoare, cum ar fi sedarea (vezi pct. 4.8.). În studiile clinice pentru tratamentul pacienților cu depresie din

cadrul tulburării bipolare, somnolența a apărut în general în primele 3 zile de tratament și a fost în special de intensitate medie sau moderată. Pacienții la care apare somnolență de intensitate severă pot necesita monitorizare mai atentă pentru o perioadă de minim 2 săptămâni de la debutul somnolenței, sau până când simptomele se remit; întreruperea tratamentului poate să fie luată în considerare dacă este nevoie.

### **Hipotensiune arterială ortostatică**

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

Quetiapina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute, boli cerebrovasculare sau alte afecțiuni care predispun la hipotensiune arterială. În cazul în care apare hipotensiunea arterială ortostatică, trebuie luată în considerare reducerea dozelor sau o creștere mai lentă a acestora, în special la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare de fond.

### **Sindrom de apnee în somn**

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

### **Convulsii**

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

### **Sindrom neuroleptic malign**

Sindromul neuroleptic malign a fost asociat cu tratamentul cu medicamente antipsihotice, inclusiv cu tratamentul cu quetiapină (vezi pct. 4.8). Manifestările clinice includ hipertermie, alterare a statusului mental, rigiditate musculară, instabilitate vegetativă și creștere a concentrației plasmatică 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 (număr de neutrofile  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) a fost raportată în studiile clinice cu quetiapină. Cele mai multe cazuri de neutropenie severă au apărut în interval de 2 luni de la inițierea tratamentului cu quetiapină. Nu a existat aparent o relație cu doza administrată. După punerea pe piață, au fost raportate câteva cazuri letale. Posibili factori de risc pentru neutropenie includ pre-existența unui număr scăzut de leucocite în sânge și antecedente de neutropenie indusă medicamentos. Totuși, unele cazuri au apărut la pacienți fără factori de risc preexistenți. Tratamentul cu quetiapină trebuie întrerupt la pacienții cu un număr de neutrofile  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție, iar numărul de neutrofile monitorizat permanent (până când depășește  $1,5 \times 10^9/l$ ) (vezi pct 5.1).

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

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

### **Efecte anticolinergice (muscarinice)**

Norquetiapina, un metabolit activ al quetiapinei, are o afinitate moderată spre mare pentru câteva subtipuri de receptori muscarinici. Aceasta contribuie la apariția RAM ce reflectă efecte anticolinergice când quetiapina este utilizată la doze recomandate, când este utilizată concomitent cu alte medicamente cu efecte anticolinergice și în caz de supradozaj. Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care primesc medicație cu efecte anticolinergice (muscarinice). Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu un diagnostic curent sau cu antecedente de retenție urinară, hipertrofie prostatică semnificativă clinic, obstrucție intestinală sau afecțiuni asociate, presiune intraoculară crescută sau glaucom cu unghi închis (vezi pct. 4.5, 4.8, 5.1 și 4.9).

### **Interacțiuni**

Vezi și pct. 4.5.

Administrarea concomitentă a quetiapinei cu inductori puternici ai enzimelor hepatice de tipul carbamazepinei sau fenitoinii conduce la o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de quetiapină, fapt care poate afecta eficacitatea terapiei cu quetiapină. Inițierea terapiei cu quetiapină la pacienții tratați cu inductori enzimatici hepatici trebuie să aibă loc numai în cazul în care medicul consideră că beneficiile administrării quetiapinei depășesc riscurile asociate eliminării din tratament a inductorului enzimatic hepatic. Este important ca orice modificare a administrării inductorilor enzimatici să se facă gradat și ca aceștia să fie înlocuiți, dacă este necesar, cu medicamente care nu au efect inductor (de exemplu valproat de sodiu).

### **Greutate**

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

### **Hiperglicemie**

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

### **Lipide**

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

### **Prelungire a intervalului QT**

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

### **Cardiomiopatie și miocardită**

Cardiomiopatia și miocardita au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). 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, 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 a tratamentului**

La întreruperea bruscă a quetiapinei au fost descrise simptome ca insomnie, greață, cefalee, diaree, vărsături, amețeală și iritabilitate. Se recomandă întreruperea gradată pe o perioadă de cel puțin 1 sau 2 săptămâni (vezi pct. 4.8).

### **Pacienții vârstnici cu psihoză în cadrul demenței**

Quetiapina nu este recomandată pentru tratamentul psihozei asociate demenței.

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

În cadrul unei meta-analize efectuate pentru medicamente antipsihotice atipice, s-a raportat o creștere a riscului de deces la pacienții vârstnici cu psihoză în cadrul demenței, comparativ cu placebo. În două studii placebo-controlate cu quetiapină, cu o durată de 10 săptămâni, la același grup de pacienți (n = 710; vârsta medie: 83 ani; vârste cuprinse între 56 și 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 avut cauze variate de deces, care au corespuns așteptărilor pentru această categorie de populație.

### **Pacienți vârstnici cu boală Parkinson (PD) / parkinsonism**

Un studiu clinic populațional retrospectiv cu quetiapină administrată în tratamentul pacienților cu MDD 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 PD au fost eliminați din analiză. Se recomandă prudență dacă se prescrie quetiapina la pacienții vârstnici cu PD.

### **Disfagie**

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

### **Constipație și obstrucție intestinală**

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

### **Tromboembolism venos**

La pacienții tratați cu medicamente antipsihotice au fost raportate cazuri de tromboembolism venos. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc pentru tromboembolism

venos, aceștia trebuie identificați atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu quetiapină și trebuie luate măsurile preventive necesare.

### **Pancreatită**

Pancreatita a fost raportată în studiile clinice și după punerea pe piață. Deși nu toate cazurile au fost însoțite de factori de risc, printre raportările de după punerea pe piață, mulți pacienți au prezentat factori de risc care sunt cunoscuți ca fiind asociați pancreatitei, cum sunt valori crescute ale trigliceridemieii (vezi pct. 4.4.), litiază biliară și consum de alcool.

### **Informații suplimentare**

Datele referitoare la administrarea de quetiapină în asociere cu divalproex sau litiu în episoadele maniacale moderate până la severe sunt limitate; cu toate acestea, terapia asociată a fost bine tolerată (vezi pct. 4.8 și 5.1). Datele au evidențiat un efect aditiv în săptămâna 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. Ca urmare, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază total sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **Sodiu**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat "fără sodiu".

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

Deoarece quetiapina are efecte în primul rând la nivelul sistemului nervos central, quetiapina trebuie administrată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel 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 principala enzimă implicată în metabolizarea quetiapinei prin intermediul sistemului citocromului P450. Într-un studiu de interacțiuni efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de quetiapină (doze de 25 mg) și ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4, a provocat o creștere a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) a quetiapinei de 5 până la 8 ori. Din aceste considerente se contraindică administrarea concomitentă de quetiapină și inhibitori ai CYP3A4. De asemenea, nu se recomandă utilizarea quetiapinei împreună cu sucul de grepfrut.

Într-un studiu cu administrare de doze repetate, efectuat pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale quetiapinei administrate înainte și în cursul tratamentului cu carbamazepină (un inductor enzimatic hepatic cunoscut), administrarea concomitentă a carbamazepinei a determinat o creștere semnificativă a clearance-ului quetiapinei. Această creștere a clearance-ului a redus expunerea sistemică la quetiapină (măsurată cu ajutorul ASC) în medie cu 13% din expunerea observată în timpul administrării 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, ceea ce ar putea afecta eficacitatea terapiei cu quetiapină. Administrarea concomitentă de quetiapină și fenitoină (un inductor al enzimelor microzomale) determină o creștere deosebit de pronunțată a clearance-ului quetiapinei, cu aproximativ 450%. La pacienții tratați cu un inductor enzimatic, inițierea tratamentului cu quetiapină trebuie să aibă loc numai în cazul în care medicul consideră că beneficiile administrării quetiapinei depășesc riscurile asociate întreruperii tratamentului

cu inductorul enzimatic hepatic. Este important ca orice modificare a administrării inductorilor enzimatici să se facă gradat și ca aceștia să fie înlocuiți, dacă este necesar, cu un medicament non-inductor (de exemplu valproat de sodiu) (vezi de asemenea pct. 4.4).

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

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

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

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

Într-un studiu randomizat de 6 săptămâni cu litiu și quetiapină cu eliberare prelungită versus placebo și quetiapină cu eliberare prelungită la pacienți adulți cu manie acută, o incidență crescută a evenimentelor legate de sistemul extrapiramidal (în particular tremor), somnolență și creștere ponderală a fost observată în grupul în care s-a adăugat quetiapină.

Proprietățile farmacocinetice ale valproatului de sodiu și ale quetiapinei nu au fost modificate într-o măsură care să fie relevantă din punct de vedere clinic când aceste două medicamente au fost administrate concomitent. Un studiu retrospectiv efectuat la copii și adolescenți tratați cu valproat, quetiapină sau ambele, a arătat o incidență crescută a leucopeniei și neutropeniei în grupul la care s-a administrat terapia combinată comparativ cu grupul la care s-a utilizat monoterapia.

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

Este necesară prudență la administrarea concomitentă a quetiapinei cu medicamente care pot influența echilibrul hidro-electrolitic sau pot prelungi intervalul QT.

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

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

### Sarcina

#### *Primul trimestru*

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

#### *Trimestrul al treilea*

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

### Alăptarea

Pe baza unor date foarte limitate ce provin din rapoarte publice cu privire la excreția quetiapinei în laptele matern, se pare că la doze terapeutice excreția quetiapinei este inconstantă. În lipsa unor date ferme, trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau a tratamentului cu Kventiax, 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 prolactinemică 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**

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

## **4.8 Reacții adverse**

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

În asociere cu tratamentul cu quetiapină au fost raportate reacții adverse cutanate severe (SCAR), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN), reacție iatrogenă 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**

Frecvența reacțiilor adverse a fost clasificată 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).

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Foarte frecvente:	scăderea hemoglobinemiei <sup>22</sup>
Frecvente:	leucopenie <sup>1,28</sup> , neutropenie, eozinofilie <sup>27</sup>
Mai puțin frecvente:	trombocitopenie, anemie, scăderea numărului trombocitelor <sup>13</sup> , neutropenie <sup>1</sup>
Rare:	agranulocitoză <sup>26</sup>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente:	hipersensibilitate (inclusiv reacții alergice cutanate)
Foarte rare:	reacție anafilactică <sup>5</sup>
<i>Tulburări endocrine</i>	
Frecvente:	hiperprolactinemie <sup>15</sup> , scăderea T <sub>4</sub> total <sup>24</sup> , scăderea T <sub>4</sub> liber <sup>25</sup> , scăderea T <sub>3</sub> total <sup>24</sup> , creșteri ale TSH <sup>24</sup>
Mai puțin frecvente:	scăderea T <sub>3</sub> liber <sup>24</sup> , hipotiroidism <sup>21</sup>

Foarte rare:	sindrom de secreție inadecvată a hormonului diuretic (SIADH)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Foarte frecvente:	creșteri ale trigliceridemie <sup>10, 30</sup> , creșteri ale concentrației colesterolului total (predominant ale LDL colesterolului) <sup>11,30</sup> , scăderi ale HDL colesterolului <sup>17,30</sup> , creșterea ponderală <sup>8,30</sup>
Frecvente:	creștere a apetitului alimentar, creștere a glicemiei până la valori hiperglicemice <sup>6,30</sup>
Mai puțin frecvente:	hiponatremie <sup>19</sup> , diabet zaharat <sup>1,5</sup> , exacerbare a unui diabet zaharat preexistent
Rare:	sindrom metabolic <sup>29</sup>
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente:	vise anormale și coșmaruri, ideeație suicidară și comportament suicidar <sup>20</sup>
Rare:	somnambulism și reacții similare, cum sunt reacții legate de vorbit în timpul somnului și tulburări de alimentație legate de somn
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente:	amețeli <sup>4,16</sup> , cefalee, somnolență <sup>2,16</sup> , simptome extrapiramidale <sup>1,21</sup>
Frecvente:	disartrie
Mai puțin frecvente:	convulsii <sup>1</sup> , sindromul picioarelor neliniștite, dischinezie tardivă <sup>1,5</sup> , sincopă <sup>4,16</sup>
<i>Tulburări cardiace</i>	
Frecvente:	tahicardie <sup>4</sup> , palpitații <sup>23</sup>
Mai puțin frecvente:	prelungirea intervalului QT <sup>1</sup> , bradicardie <sup>32</sup>
Cu frecvență necunoscută:	cardiomiopatie, miocardită
<i>Tulburări oculare</i>	
Frecvente:	vedere încețoșată
<i>Tulburări vasculare</i>	
Frecvente:	hipotensiune arterială ortostatică <sup>4,16</sup>
Rare:	tromboembolism venos <sup>1</sup>
Cu frecvență necunoscută:	accident vascular cerebral <sup>33</sup>
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Frecvente:	dispnee <sup>23</sup>
Mai puțin frecvente:	rinită
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Foarte frecvente:	xerostomie
Frecvente:	dispepsie, constipație, vărsături <sup>26</sup>
Mai puțin frecvente:	disfagie <sup>7</sup>
Rare:	pancreatită <sup>1</sup> , obstrucție intestinală /ileus
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Frecvente:	creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor alanin-amino-transferazelor (ALT) <sup>3</sup> , creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale gama-GT <sup>3</sup>
Mai puțin frecvente:	creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor aspartat-amino-transferazelor (AST) <sup>3</sup>
Rare:	icter <sup>5</sup> , hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Foarte rare:	angioedem <sup>5</sup> , sindrom Stevens-Johnson <sup>5</sup>
Cu frecvență necunoscută:	necroliză epidermică toxică, eritem polimorf, pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA), reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), vasculită cutanată
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Foarte rare:	rabdomioliză
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	

Mai puțin frecvente:	retenție urinară
<i>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</i>	
Cu frecvență necunoscută:	sindrom de întrerupere la nou născut <sup>31</sup>
<i>Tulburări ale aparatului genital și sâmului</i>	
Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală
Rare:	priapism, galactoree, congestie mamară, tulburări menstruale
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Foarte frecvente:	simptome de sevraj (întrerupere) <sup>1,9</sup>
Frecvente:	astenie ușoară, edem periferic, iritabilitate, febră
Rare:	sindrom neuroleptic malign <sup>1</sup> , hipotermie
<i>Investigații diagnostice</i>	
Rare:	creșterea concentrațiilor plasmaticice ale creatinfosfokinazei <sup>14</sup>

- (1) Vezi pct. 4.4.
- (2) Poate apărea somnolență, în special în timpul primelor două săptămâni de tratament și, în general, aceasta se rezolvă la continuarea administrării quetiapinei.
- (3) Creșteri asimptomatice (de la normal până la de 3 ori valoarea normală, în orice moment) ale concentrației plasmaticice a transaminazelor hepatice (ALT, AST) sau ale concentrațiilor plasmaticice ale gama-GT au fost observate la unii pacienți la care s-a administrat quetiapină. Aceste creșteri au fost, de obicei, reversibile la continuarea tratamentului cu quetiapină.
- (4) Similar altor antipsihotice cu activitate de blocare alfa<sub>1</sub>-adrenergică, quetiapina poate să inducă frecvent hipotensiune arterială ortostatică, asociată cu amețeli, tahicardie și, la anumiți pacienți, sincopă, în special în timpul perioadei inițiale de creștere treptată a dozei (vezi pct. 4.4).
- (5) Calcularea frecvenței acestor reacții adverse la medicament provine din datele obținute după punerea pe piață.
- (6) Glicemia în condiții de repaus alimentar  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) sau glicemia postprandială  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l), la cel puțin o determinare.
- (7) O creștere a incidenței disfagiei la administrarea de quetiapină, comparativ cu placebo a fost observată numai în studiile clinice în depresia din cadrul tulburării bipolare.
- (8) Pe baza creșterii ponderale cu 7% față de valoarea bazală. Apare predominant în timpul primelor săptămâni de tratament, la adulți.
- (9) Următoarele simptome de întrerupere au fost observate cel mai frecvent în studiile clinice cu administrare în monoterapie, placebo controlate, care au evaluat simptomele de întrerupere: insomnie, greață, cefalee, diaree, vărsături, amețeli și iritabilitate. Incidența acestor reacții a scăzut semnificativ după o săptămână de la întrerupere.
- (10) Valori ale trigliceridemie  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani) sau  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pacienți cu vârsta  $< 18$  ani), la cel puțin o determinare.
- (11) Valori ale colesterolemiei  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani) sau  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pacienți cu vârsta  $< 18$  ani), la cel puțin o determinare. O creștere a valorilor LDL-colesterolului de  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) a fost foarte frecvent observată. Variația medie la pacienții care au avut această creștere a fost 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Vezi textul de mai jos.
- (13) Obținerea unor valori ale trombocitelor  $\leq 100 \times 10^9/l$ , la cel puțin o determinare.
- (14) Pe baza reacțiilor adverse raportate din studiile clinice, creșterea concentrațiilor plasmaticice ale creatin fosfokinazei nu a fost asociată cu sindromul neuroleptic malign.
- (15) Valorile prolactinemiei (pacienți cu vârsta  $> 18$  ani):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) la bărbați;  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1304,34$  pmol/l) la femei, la orice determinare.
- (16) Poate determina căderi accidentale.
- (17) Valori ale HDL colesterolului:  $< 40$  mg/dl (1,025 mmol/l) la bărbați;  $< 50$  mg/dl (1,282 mmol/l) la femei, la orice determinare.
- (18) Incidența pacienților care au o modificare a QTc de la  $< 450$  msec la  $\geq 450$  msec cu o creștere  $\geq 30$  msec. În studiile cu quetiapină, placebo controlate, variația medie și incidența pacienților care au prezentat o modificare la valori semnificative clinic sunt similare între quetiapină și placebo.
- (19) Variație de la  $> 132$  mmol/l la  $\leq 132$  mmol/l, la cel puțin o determinare.

- (20) Cazurile de ideație suicidară și comportament suicidar au fost raportate în timpul fazei inițiale de tratament cu quetiapină sau după întreruperea tratamentului (vezi secțiunea 4.4 și 5.1)
- (21) Vezi secțiunea 5.1
- (22) Valoarea hemoglobinei scăzută la  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) la bărbați, la  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) la femei, cel puțin într-o situație, a apărut la 11% din pacienții tratați cu quetiapină în toate studiile clinice, incluzând extensiile deschise. Pentru acești pacienți, media scăderii maxime a valorii hemoglobinei a fost în orice moment  $-1,50$  g/dl.
- (23) Aceste raportări apar adesea cu ocazia diagnosticului de tahicardie, amețeli, hipotensiune arterială ortostatică, și/sau afecțiuni de bază cardiace/respiratorii.
- (24) Pe baza modificărilor de la valorile normale inițiale până la valorile semnificative din punct de vedere clinic, în orice moment de după cel inițial, în timpul tuturor studiilor clinice. Modificările  $T_4$  total, ale fracțiunii libere a  $T_4$ , a  $T_3$  total sunt definite ca fiind de  $< 0,8$  x valorile limită normale ( pmol/l) și variația valorii TSH  $> 5$  mIU/l, în orice moment.
- (25) Pe baza incidenței crescute a vărsăturilor la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  de ani).
- (26) Pe baza creșterii numărului neutrofilelor de la valorile bazale de  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , până la  $< 0,5 \times 10^9/l$  la orice determinare din timpul tratamentului și bazat pe numărul pacienților cu neutropenie severă ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) și infecție în timpul tuturor studiilor clinice cu quetiapină (vezi secțiunea 4.4).
- (27) Pe baza modificărilor de la valorile normale inițiale până la valorile semnificative din punct de vedere clinic, în orice moment de după cel inițial, în timpul tuturor studiilor clinice. Modificări ale numărului eozinofilelor sunt definite ca  $> 1 \times 10^9$  celule/l, la orice determinare.
- (28) În funcție de creșteri de la valorile de bază la valori clinic importante la orice determinare din timpul tratamentului, în toate studiile. Creșterile numărului de leucocite sunt definite ca valori  $\leq 3 \times 10^9$  celule/l la orice determinare din timpul tratamentului.
- (29) Pe baza reacțiilor adverse de tip sindrom metabolic din toate studiile clinice cu quetiapină.
- (30) La unii pacienți din studiile clinice, a fost observată o agravare a mai mult de un factor metabolic cum ar fi greutatea corporală, glicemia și profilul lipidic (vezi secțiunea 4.4)
- (31) Vezi pct. 4.6.
- (32) Poate apărea la inițierea sau imediat după inițierea tratamentului și poate fi asociată cu hipotensiune arterială și/sau sincopă. Frecvența de apariție este în funcție de rapoartele asupra bradicardiei și ale evenimentelor conexe din toate studiile clinice cu quetiapină.
- (33) Frecvență bazată pe un studiu epidemiologic retrospectiv non-randomizat.

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

### 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 ( $\geq 1/10$ ), 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
Tulburări endocrine	Creștere a prolactinemiei <sup>1</sup>	
Tulburări metabolice și de nutriție	Creștere a apetitului alimentar	

Tulburări ale sistemului nervos	Simptome extrapiramidale <sup>3,4</sup>	Sincopă
<i>Tulburări vasculare</i>	Creștere a tensiunii arteriale <sup>2</sup>	
<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 <sup>4</sup>

1. Concentrațiile plasmatice 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

În general, semnele și simptomele raportate se datorează exacerbării efectelor farmacologice cunoscute, de exemplu somnolență și sedare, tahicardie, hipotensiune arterială și efecte anticolinergice. Supradozajul poate duce la prelungirea intervalului QT, convulsii, status epilepticus, rabdomioliză, depresie respiratorie, retenție urinară, confuzie, delir și/sau agitație, comă și moarte. Pacienții cu boală cardiacă severă pre-existentă pot avea un risc mai mare de apariție al efectelor supradozajului (vezi și pct. 4.4. Hipotensiune arterială ortostatică).

### Tratament

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

Pe baza datelor publicate, pacienții cu delir și agitație și sindrom anticolinergic diagnosticat pot fi tratați cu fisostigmină, 1-2 mg (sub monitorizarea continuă a EKG). Aceasta nu este recomandată ca un tratament standard, din cauza potențialului efect negativ al fisostigminei asupra conductibilității cardiace. Fizostigmina poate fi folosită dacă nu există modificări ale EKG. A nu se utiliza fisostigmina 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 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.

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 (5HT<sub>2</sub>) cât și pentru cei dopaminergici (D<sub>1</sub> și D<sub>2</sub>), de la nivel central. Se consideră că această acțiune mixtă de antagonism față de receptori, cu selectivitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5HT<sub>2</sub>, decât pentru receptorii D<sub>2</sub>, stă atât la baza proprietăților antipsihotice ale quetiapinei cât și a manifestării reduse a simptomelor extrapiramidale (SEP) comparativ cu antipsihotice tipice. Quetiapina și norquetiapina nu au afinitate ridicată pentru receptorii benzodiazepinici, însă au o afinitate mare pentru receptorii histaminergici și alfa1-adrenergici și 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<sub>1A</sub> a norquetiapinei poate contribui la eficacitatea terapeutică a quetiapinei ca antidepresiv.

#### Efecte farmacodinamice

Quetiapina este activă în teste pentru activitate antipsihotică, cum ar fi evitarea condiționată. De asemenea, blochează acțiunea agoniștilor dopaminergici, ce poate fi măsurată atât comportamental cât și electrofiziologic, crește concentrația metabolizilor dopaminei, un index neurochimic al blocării receptorilor D<sub>2</sub>.

Rezultatele studiilor preclinice la animale, predictive pentru sindromul extrapiramidal (SEP), au arătat că quetiapina este diferită față de antipsihoticele tipice și are un profil atipic. Quetiapina nu determină stimularea excesivă a receptorilor D<sub>2</sub>-dopaminergici după administrarea cronică. Quetiapina determină doar o ușoară catalepsie la doze care blochează eficace receptorul dopaminergic D<sub>2</sub>. 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*

În trei studii clinice placebo controlate, efectuate la pacienții cu schizofrenie, care au utilizat doze variabile de quetiapină, nu au existat diferențe semnificative între grupul de tratament cu quetiapină și grupul la care s-a administrat placebo, referitor la incidența reacțiilor adverse extrapiramidale sau utilizarea concomitentă a anticolinergicilor. Un studiu placebo controlat care a evaluat administrarea de doze fixe de quetiapină în intervalul 75 mg și 750 mg pe zi nu s-au observat diferențe cu privire la frecvența simptomelor extrapiramidale sau la utilizarea concomitentă de anticolinergice. Eficacitatea pe termen lung a quetiapinei în prevenirea recurențelor de schizofrenie nu a fost verificată în studii

clinice de tip orb. În studii clinice deschise, la pacienți cu schizofrenie, quetiapina a fost eficientă în menținerea îmbunătățirii clinice în timpul terapiei de continuare la pacienții care au arătat un răspuns inițial la tratament, sugerând eficacitate pe termen lung.

#### *Tulburarea afectivă bipolară*

În 4 studii controlate care au evaluat administrarea de quetiapină în doze de până la 800 mg pe zi pentru tratamentul episoadelor de manie moderate până la severe, 2 cu monoterapie iar celelalte în cadrul cărora quetiapina a fost utilizată ca terapie adjuvantă a tratamentului cu litiu sau divalproex, nu s-au raportat diferențe între grupul de tratament cu quetiapină și grupul la care s-a administrat placebo cu privire la incidența SEP sau necesitatea de a folosi concomitent anticolinergice.

Quetiapina a demonstrat o eficacitate superioară față de placebo în tratamentul episoadelor de manie moderat – severe, prin reducerea duratei simptomelor maniacale la 3 și 12 săptămâni, în două studii cu monoterapie. Nu există date provenind din studiile pe termen lung care să demonstreze eficacitatea quetiapinei în prevenirea episoadelor ulterioare de manie sau depresie. 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.

Media dozelor mediane de quetiapină din ultima săptămână la pacienții care au răspuns la tratament a fost de aproximativ 600 mg pe zi și aproximativ 85% dintre pacienții care au răspuns la tratament au utilizat doze cuprinse în intervalul 400-800 mg pe zi.

În 4 studii clinice cu durata de 8 săptămâni, la pacienți cu episoade depresive moderate până la severe în cadrul tulburării afective bipolare tip I sau II, administrarea de quetiapină cu eliberare imediată în doză de 300 mg și 600 mg a fost semnificativ superioară față de placebo privind rezultatele relevante: îmbunătățirea medie a scorului MADRS total, răspunsul terapeutic definit ca îmbunătățire cu minim 50% a MADRS total, în comparație cu scorul inițial. Nu s-a înregistrat nicio diferență de mărime a efectului la pacienții tratați cu 300 mg quetiapină față de cei tratați cu 600 mg.

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

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

Într-un studiu randomizat cu durată de 6 săptămâni cu litiu și quetiapină cu eliberare prelungită comparativ cu 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 tratat cu 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 cu terapie asociată cu placebo).

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

au indicat faptul că o trecere la tratamentul cu litiu nu pare să se asocieze cu o creștere a duratei de timp până la recurența unui eveniment de tulburare bipolară.

Studiile clinice au demonstrat că quetiapina este eficace în schizofrenie și manie când este administrată de două ori pe zi, deși quetiapina are un timp de înjumătățire de aproximativ 7 ore. Acest aspect este confirmat de date provenind de la un studiu cu tomografie cu emisie de pozitroni (PET), care a descoperit că efectul quetiapinei de ocupare a receptorilor 5HT<sub>2</sub> și D<sub>2</sub> se menține timp de 12 ore. Siguranța și eficacitatea dozelor ce depășesc 800 mg pe zi nu au fost evaluate.

#### Siguranța clinică

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

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

Un studiu randomizat cu durată de 6 săptămâni care a comparat utilizarea asociată de litiu și quetiapină cu eliberare prelungită comparativ cu placebo și quetiapină cu eliberare prelungită la pacienți adulți cu manie acută a arătat că asocierea quetiapină cu eliberare prelungită cu litiu determină mai multe reacții adverse (63% comparativ cu 48% în cazul administrării de quetiapină 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 cu eliberare prelungită cu litiu (12,7%) comparativ cu grupul cu terapie asociată quetiapină cu eliberare prelungită cu placebo (5,5%). În plus, un procent mai mare de pacienți tratați în grupul cu terapie asociată cu litiu (8,0%) au prezentat creștere ponderală ( $\geq 7\%$ ) la sfârșitul tratamentului, comparativ cu pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo (4,7%). Studiile de lungă durată referitoare la prevenția recăderii au avut o perioadă deschisă (de la 4 la 36 de săptămâni) pe durata căreia pacienții au fost tratați cu quetiapină, urmată de o perioadă randomizată pe durata căreia pacienții au fost alocați în grupul de tratament cu quetiapină sau grupul cu administrare de placebo. În cazul pacienților randomizați în grupul de tratament cu quetiapină, creșterea în greutate medie pe durata perioadei deschise a fost de 2,56 kg și, la săptămâna 48 a

perioadei randomizate, creșterea în greutate medie a fost de 3,22 kg, comparativ cu valorile inițiale din perioada deschisă. În cazul pacienților randomizați în grupul cu administrare de placebo, creșterea în greutate medie pe durata perioadei deschise a fost de 2,39 kg, iar la săptămâna 48 a perioadei randomizate, creșterea în greutate medie a fost de 0,89 kg, comparativ cu valorile inițiale din perioada deschisă.

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

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

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale hormonilor tiroidieni, dependente de doză. Incidența modificărilor TSH a fost de 3,2% pentru quetiapină, față de 2,7% pentru placebo. Incidența scăderilor reciproce potențial semnificative clinic ale  $T_3$  sau  $T_4$  și TSH în aceste studii clinice a fost foarte redusă, iar modificările observate ale concentrațiilor plasmatice ale hormonilor tiroidieni nu au fost asociate cu hipotiroidism clinic simptomatic. Reducerea concentrațiilor plasmatice ale  $T_4$  total și  $T_4$  liber a fost maximă în primele șase săptămâni ale tratamentului cu quetiapină, fără alte scăderi în timpul tratamentului de lungă durată. În 2/3 din toate cazurile, întreruperea tratamentului cu quetiapină a fost asociată cu reversibilitatea efectului asupra concentrațiilor plasmatice ale  $T_4$  total și  $T_4$  liber indiferent de durata terapiei.

Cataractă/opacifiere a cristalinului

Într-un studiu clinic destinat evaluării potențialului cataractogenic al quetiapinei (200 – 800 mg pe zi) comparativ cu risperidonă (2-8 mg pe zi) la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă, procentul de pacienți ce au prezentat creștere a gradului de opacifiere a cristalinului nu a fost mai mare în cazul quetiapinei (4%), comparativ cu risperidona (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 de 3 săptămâni pentru tratamentul maniei ( $n = 284$  pacienți din SUA cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani). Aproximativ 45% din populația de pacienți a fost diagnosticată și cu ADHD. În plus, a fost efectuat un studiu 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, doza a fost crescută la 100 mg la zi; apoi doza a fost ajustată treptat până la o doză dorită (400-600 mg pe zi în manie și 400-800 mg pe zi în schizofrenie), prin creșterea cu câte 100 mg pe zi, în două sau trei prize zilnice.

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

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

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

#### Siguranța pe termen lung

Un studiu deschis, cu durata de 26 săptămâni, extensie a studiilor pe termen scurt (n = 380 pacienți), cu quetiapină în doze variabile cuprinse între 400 și 800 mg pe zi, a oferit date de siguranță suplimentare. Creșterea tensiunii arteriale a fost raportată la copii și adolescenți în timp ce creșterea apetitului alimentar, simptomele extrapiramidale și creșterea prolactinei serice, au fost raportate cu o frecvență mai mare la copii 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

După administrarea orală, quetiapina este bine absorbită și este metabolizată în proporție mare. Biodisponibilitatea quetiapinei nu este semnificativ influențată de administrarea de alimente. Concentrațiile plasmatice maxime la starea de echilibru ale metabolitului activ norquetiapină sunt de 35% din cele ale quetiapinei.

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

#### Distribuție

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

### Metabolizare

Quetiapina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, substanța activă nemodificată reprezentând mai puțin de 5% din cantitatea totală eliminată în urină și materiile fecale, după administrarea de quetiapină marcată cu izotop radioactiv. Investigațiile *in vitro* au stabilit că CYP3A4 este enzima principală responsabilă pentru metabolizarea quetiapinei, mediată prin intermediul citocromului P450. Norquetiapina se formează în principal și se elimină prin intermediul CYP3A4. Aproximativ 73% din substanța activă marcată radioactiv este excretată în urină și 21% în materiile fecale.

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

### Eliminare

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Sex*

Cinetica quetiapinei nu diferă între femei și bărbați.

#### *Vârstnici*

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

#### *Insuficiență renală*

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

#### *Insuficiență hepatică*

Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei scade cu aproximativ 25% la persoanele cu insuficiență hepatică cunoscută (ciroză alcoolică compensată). Deoarece quetiapina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, la pacienții cu insuficiență hepatică sunt de așteptat concentrații plasmatice crescute. La acești pacienți poate fi necesară ajustarea dozelor (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 primeau 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<sub>max</sub> la copii a fost la limita superioară a intervalului observat la adulți. ASC și C<sub>max</sub> pentru metabolitul activ, norquetiapina, au fost mai ridicate, aproximativ 62%, respectiv 49% la copii (10-12 ani) și 28%, respectiv 14% la adolescenți (13-17 ani) în comparație cu adulții.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu a existat nicio dovadă de genotoxicitate într-o serie de studii de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo*. La animalele de laborator, la o valoare a expunerii cu relevanță clinică, au fost observate următoarele modificări, care până în prezent nu au fost confirmate în studii clinice de lungă durată. La șobolani, s-a observat depunere pigmentară la nivelul glandei tiroide, la maimuțe cynomolgus s-a observat hipertrofia celulei foliculare tiroidiene, o scădere a concentrațiilor plasmatice ale T<sub>3</sub>, scăderea valorii hemoglobinemiei și o scădere a numărului de eritrocite și leucocite, iar la câini, opacifierea cristalinului și cataractă (pentru cataractă/opacifiere a cristalinului vezi pct. 5.1).

Într-un studiu privind toxicitatea embriofetală la iepuri, incidența flexurii carpo/tarsale 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 puțin 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 șobolani, s-au observat reducerea limitată a fertilității la masculi și sarcini false, durată prelungită a stresului, creșterea intervalului precoital, reducere a frecvenței perioadelor de gestație. Aceste efecte sunt asociate prolactinemiei crescute și nu sunt relevante în mod direct pentru om, datorită diferențelor interspecii în controlul hormonal al reproducerii.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleu

Lactoză monohidrat  
Hidrogenfosfat de calciu dihidrat  
Celuloză microcristalină  
Povidonă  
Amidon glicolat de sodiu (tip A)  
Stearat de magneziu

#### Film

<25 mg>  
Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 4000  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)

<100 mg>  
Hipromeloză  
Dioxid de titan  
Macrogol 4000  
Oxid galben de fer (E172)

<150 mg>, <200 mg>, <300 mg>  
Hipromeloză  
Dioxid de titan  
Macrogol 4000.

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

#### Flacon din PEÎD:

Valabilitate: 3 luni după deschiderea flaconului.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

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

Blistere din PVC/Al: cutie cu 6 (numai la comprimatele de 25 mg), 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 120 (numai la comprimatele de 150 mg și 300 mg), 180 (numai la comprimatele de 150 mg și 300 mg) sau 240 comprimate (numai la comprimatele de 150 mg și 300 mg).

Flacon din polietilenă (PEÎD): cutie cu 250 comprimate (numai la comprimatele de 100 mg și 200 mg).

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**

5522/2013/01-11

5523/2013/01-11

5524/2013/01-13

5525/2013/01-11

5526/2010/01-13

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

Reînnoirea autorizației – Aprilie 2013

## **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/>.