

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de 50 mg conține quetiapină 50 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Fiecare comprimat de 150 mg conține quetiapină 150 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Fiecare comprimat de 200 mg conține quetiapină 200 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Fiecare comprimat de 300 mg conține quetiapină 300 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Fiecare comprimat de 400 mg conține quetiapină 400 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

50 mg

Comprimate filmate biconvexe, oblongi, de culoare brună, marcate cu "Q50" pe o față.

150 mg

Comprimate filmate biconvexe, oblongi, de culoare albă, marcate cu "Q150" pe o față.

200 mg

Comprimate filmate biconvexe, oblongi, de culoare galbenă, marcate cu "Q200" pe o față.

300 mg

Comprimate filmate biconvexe, oblongi, de culoare galben pal, marcate cu "Q300" pe o față.

400 mg

Comprimate filmate biconvexe, oblongi, de culoare albă, marcate cu "Q400" pe o față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 INDICAȚII TERAPEUTICE

Quetiapina 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 afecțiunii bipolare la pacienții cu episoade maniacale sau depresive care au răspuns la tratamentul anterior cu quetiapină.
- tratamentul adjuvant al episoadelor depresive majore la pacienții cu tulburare depresivă majoră (TMD), care nu au răspuns optim la monoterapia cu antidepressiv (vezi pct. 5.1). Înainte de începerea tratamentului, medicii ar trebui să ia în considerare profilul de siguranță al quetiapinei comprimate cu eliberare prelungită (vezi pct. 4.4).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Există scheme diferite de dozare 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*

Quetiapina ar trebui să fie administrată 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 dozaj eficient 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*

Quetiapina se administrează 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. La unii pacienți, în cazul problemelor de tolerabilitate, studiile clinice au indicat faptul că se poate lua în considerare o reducere a dozei la minim 200 mg.

*Pentru prevenirea recidivei în boala bipolară*

Pentru prevenirea recidivei episoadelor maniacale, depresive și mixte în tulburarea bipolară, pacienții care au răspuns la tratamentul cu quetiapină pentru tratamentul acut al tulburării bipolare ar trebui să continue tratamentul cu aceeași doză de quetiapină administrată înainte de culcare. Doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea fiecărui pacient, în intervalul 300 până la 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:*

Quetiapina ar trebui administrată înainte de culcare. Doza zilnică de la începutul tratamentului este de 50 mg în Ziua 1 și 2, și 150 mg în Ziua 3 și 4. A fost observat efectul antidepressiv la doze de 150 și 300 mg/zi în studiile pe termen scurt ca tratament adjuvant (cu amitriptilină, bupropion, citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralină și venlafaxină - a se vedea pct. 5.1 proprietăți farmacodinamice) și la doze de 50 mg/zi în studiile cu monoterapie pe termen scurt. Există un risc crescut de evenimente adverse la doze mari. Prin urmare, clinicienii ar trebui să se asigure că este utilizată cea mai mică doză eficientă pentru tratament, începând cu 50 mg/zi. Necesitatea de a crește doza la 150-300 mg/zi trebuie să se bazeze pe evaluarea fiecărui pacient.

Schimbarrea tratamentului quetiapinei comprimate cu eliberare imediată:

Pentru un dozaj mai convenabil, pacienții care sunt în prezent tratați cu doze divizate de quetiapină comprimate cu eliberare imediată li se poate schimba tratamentul cu quetiapină 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 antidepresive, se recomandă prudență la administrarea quetiapinei 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, în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea fiecărui pacient. 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. Ar trebui 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 ar trebui să se facă înainte de ziua 22 de tratament.

Nu a fost evaluată eficiența și siguranța la pacienții cu vârsta peste 65 de ani cu episoade depresive în cadrul afecțiunii bipolare.

*Copii și adolescenți*

Quetiapina comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandată copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani din cauza lipsei de experiență privind siguranța administrării acestui medicament la această grupă de vârstă. Datele existente din studiile clinice placebo controlate sunt prezentate în secțiunile 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 se recomandă precauție la administrarea quetiapinei cu eliberare prelungită la pacienții cu insuficiență hepatică, în special în timpul perioadei inițiale de administrare. La pacienții cu insuficiență hepatică cunoscută, administrarea se va începe cu doze de 50 mg/zi. Dozele vor fi crescute zilnic cu 25 până la 50 mg, până la o doză eficientă, în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea fiecărui pacient.

Mod de administrare

Quetiapina trebuie administrată o dată pe zi, fără aport alimentar. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie împărțite, mestecate sau sfărâmate.

Comprimatul cu eliberare prelungită își păstrează forma în timpul întregii digestii eliberând ingredientul activ și este eliminat intact în fecale.

### **4.3 Contraindicații**

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

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450, cum sunt inhibitorii proteazei HIV, medicamente antifungice azolice, eritromicină, claritromicină și nefazodonă, este contraindicată. (vezi pct. 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Deoarece quetiapina are mai multe indicații terapeutice, profilul de siguranță ar trebui să fie luat în considerare în ceea ce privește diagnosticul fiecărui pacient și doza administrată.

Pe termen lung eficiența și siguranța ca terapie adjuvantă la pacienții cu TDM nu a fost evaluată, însă pe termen lung, eficiența și siguranța a fost evaluată la pacienții adulți în monoterapie (vezi pct. 5.1).

##### Copii și adolescenți

Quetiapina nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei de date privind utilizarea la această grupă de vârstă. Studiile clinice 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 și simptome extrapiramidale, vărsături, rinită și sincopă) sau pot avea implicații diferite la copii și adolescenți (simptome extrapiramidale și iritabilitate), iar unul din efectele 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 și tulburare bipolară (vezi pct. 4.8).

##### Suicid/ideație suicidară sau înrăutățirea stării clinice:

Depresia în tulburarea bipolară este asociată cu un risc crescut de ideație suicidară, de autovătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc persistă până la apariția unei remisiuni 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 psihiatrice pentru care quetiapina este utilizată 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, ar trebui să fie respectate în cazul tratamentului pacienților cu alte afecțiuni psihiatrice.

Pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid, sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideație suicidară înainte de începerea tratamentului sunt cunoscuți a fi predispuși a avea 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 antidepresive la pacienții adulți cu tulburări psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive 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 ar trebui să însoțească tratamentul în special în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozei. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienții) ar trebui să fie avertizați cu privire la necesitatea de a urmări orice

modificare a stării clinice, comportament sau ideateie 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 tratați cu placebo (3,0% față de 0%, respectiv). În studiile clinice, la pacienții cu TMD incidența de evenimente 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 retrospectiv pe o populație privind administrarea quetiapinei pentru 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 cu alte antidepresive.

#### Risc metabolic

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

Modificările acestor parametri trebuie tratate corespunzător în funcție de simptomatologia clinică (vezi pct. 4.8).

#### Simptome extrapiramidale

În studiile clinice placebo controlate 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 ar trebui 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 se confruntă cu 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 luat în considerare întreruperea tratamentului.

#### Hipotensiune arterială ortostatică

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu hipotensiune arterială ortostatică și amețeli conexe (vezi pct. 4.8), din moment ce episoadele de somnolență au debutat de obicei în timpul perioadei inițiale de administrare a dozei de quetiapină. 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 ar trebui să fie utilizată cu precauție la pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute, boli cerebrovasculare, sau alte afecțiuni care predispon la hipotensiune arterială. Scăderea dozei sau

administrarea treptată ar trebui să fie luată în considerare în cazul în care apare hipotensiunea arterială ortostatică, în special la pacienții cu boli cardiovasculare subdiacente.

#### Sindrom de apnee în somn

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

#### Convulsii

În studiile clinice controlate nu au existat diferențe în ceea ce privește incidența convulsiilor la pacienții tratați cu quetiapină sau placebo. Nu sunt disponibile informații referitoare la incidența convulsiilor la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive. Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență în cazul tratamentului administrat pacienților cu antecedente de convulsii (vezi pct. 4.8).

#### Sindromul neuroleptic malign

Sindromul neuroleptic malign a fost asociat cu tratamentul antipsihotic, inclusiv cu quetiapină (vezi pct. 4.8). Manifestările clinice includ hipertermie, alterarea stării mentale, 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 mai puțin frecvent 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, unele cazuri au fost fatale. Printre factorii de risc posibili pentru neutropenie se numără pre-existența unui număr mic de leucocite și neutropenie indusă de medicamente în antecedente. Totuși, unele cazuri au apărut la pacienți fără factori de risc pre-existenți. 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 o numărătoare a neutrofilelor (până când acestea depășesc  $< 1,5 \times 10^9$ ) (vezi pct 5.1).

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

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

#### Efecte anticolinergice (muscarinice)

Norquetiapina, un metabolit activ al quetiapinei, are o afinitate moderată spre mare pentru câteva subtipuri de receptori muscarinici. Aceasta contribuie la apariția RAM ce reflectă efecte anticolinergice când quetiapina este utilizată la doze recomandate, când este utilizată concomitent cu alte medicamente cu efecte anticolinergice și în caz de supradozaj. Quetiapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care 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, presiune intraoculară crescută sau glaucom cu unghi îngust (vezi pct. 4.5, 4.8, 5.1 și 4.9).

#### Interacțiuni

Vezi și pct. 4.5.

Utilizarea concomitentă a quetiapinei cu un inductor puternic al enzimelor hepatice cum sunt carbamazepina sau fenitoina, scade semnificativ concentrațiile plasmatice 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 avantajele 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 ar trebui să fie monitorizată și tratată adecvat din punct de vedere clinic, în conformitate cu ghidurile pentru tratamentul afecțiunilor psihiatrice (vezi pct. 4.8 și 5.1).

#### Hiperglicemie

Hiperglicemia și/sau apariția sau agravarea diabetului zaharat, asociate ocazional cu cetoacidoză sau comă, s-a 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. Monitorizarea clinică adecvată se recomandă, în conformitate cu ghidurile pentru tratamentul afecțiunilor psihiatrice. Pacienții tratați cu orice tip de medicament antipsihotic, inclusiv quetiapina, ar trebui să fie 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 glicemice. Greutatea trebuie monitorizată în mod regulat.

#### Profilul lipidic

Creșteri ale valorilor trigliceridelor, LDL și ale colesterolului total, și scăderi ale valorilor colesterolului HDL 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 absolută a intervalului QT. 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 supradozaj (vezi pct. 4.9). Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență în prescrierea acestui medicament la pacienții cu boli cardiovasculare sau antecedente de prelungire a intervalului QT. Se recomandă de asemenea prudență în prescrierea quetiapinei în asociere cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc și în administrare concomitentă cu alte neuroleptice, în special la vârstnici, pacienți cu sindrom de 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

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA), eritem multiform (EM) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMES) care pot să pună viața în pericol sau fatale au fost raportate foarte rar în timpul tratamentului cu quetiapină. RACS prezintă de obicei unul sau mai multe dintre următoarele simptome: erupție cutanată extinsă care poate fi pruriginoasă sau asociată cu pustule, dermatită exfoliativă, febră, limfadenopatie și posibilă eozinofilie sau neutrofilie. Cele mai multe dintre aceste reacții au apărut în decurs de 4 săptămâni de la inițierea tratamentului cu quetiapină, unele reacții RMES au apărut în decurs de 6 săptămâni de la inițierea tratamentului cu quetiapină. Dacă apar semne și simptome ale acestor reacții cutanate severe, tratamentul cu quetiapină trebuie întrerupt și administrat un tratament medical adecvat.

### Sindromul de întrerupere

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

### Pacienți 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 apariției evenimentelor adverse cerebrovasculare în cazul tratamentului cu unele antipsihotice atipice. Nu se cunoaște mecanismul acestui risc crescut. 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 accidentul 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 asociată demenței, comparativ cu placebo. În două studii efectuate cu quetiapină, controlate cu placebo, 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 vârstă.

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

Un studiu populațional retrospectiv al quetiapinei pentru tratamentul pacienților cu TMD a arătat un risc crescut de deces în timpul utilizării quetiapinei la pacienții cu vârsta > 65 ani. Această asociere nu a fost prezentă atunci când pacienții cu BP au fost eliminați din analiză. Trebuie să se acorde atenție dacă quetiapina este prescrisă pacienților vârstnici cu BP.

### Disfagia

Au fost raportate cazuri de disfagie 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 nu prezentau simptome de constipație. Pacienții cu obstrucție intestinală / ileus trebuie monitorizați atent și îngrijiți 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 pentru TEV trebuie identificați înainte 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. 4.8), calculii biliari și consumul de alcool etilic.

### Informații suplimentare

Există date limitate privind administrarea quetiapinei în asociere cu valproat de sodiu sau litiu 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.

### Excipienți

#### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **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, se recomandă administrarea sa 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).

Enzima CYP3A4 este principala izoenzimă a citocromului P450 responsabilă de metabolizarea quetiapinei. Într-un studiu privind interacțiunile efectuat la voluntari sănătoși, administrarea simultană a quetiapinei (doze de 25 mg) cu ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4, a determinat o creștere de 5 până la 8 ori mai mare a ASC de quetiapină. Ca urmare, este contraindicată utilizarea quetiapinei concomitent cu inhibitori ai CYP3A4. De asemenea, nu este recomandată administrarea quetiapinei cu suc de grapefruit.

Într-un studiu clinic cu doze repetate pentru evaluarea farmacocinetică a 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 quetiapina. Administrarea quetiapinei concomitent cu fenitoina (un inductor al enzimelor microsomale) a determinat o creștere semnificativă 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 avantajele 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 noninductor (de exemplu valproat de sodiu). (vezi și pct. 4.4).

Farmacocinetica quetiapinei nu au fost modificată semnificativ de administrarea concomitentă a antidepresivelor cum sunt imipramina (un inhibitor cunoscut al CYP2D6) sau fluoxetina (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 comprimate cu eliberare prelungită comparativ cu placebo și quetiapină comprimate cu eliberare prelungită la pacienți adulți cu manie acută, a fost observată o

incidență mai mare a evenimentelor extrapiramidale (în special tremor), somnolenței și creșterii în greutate în grupul cărui i s-a asociat litiu, comparativ cu grupul la care s-a administrat asociat placebo (vezi și 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 care au primit valproat, quetiapină sau ambele a observat o incidență mai mare de apariție a leucopeniei și neutropeniei la grupul tratat cu combinația de medicamente comparativ cu grupurile de 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 QTc.

Au fost raportate cazuri de rezultate fals pozitive în imunoevaluarea enzimatică pentru metadonă și antidepressive triciclice 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 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 ar trebui 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, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare. 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 șoareci, deși acestea nu sunt relevante la om (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță).

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

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 vor fi sfătuiți să nu conducă sau să folosească utilaje până la cunoașterea sensibilității individuale la aceasta.

#### **4.8 Reacții adverse**

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

Incidența reacțiilor adverse asociate tratamentului cu quetiapină este prezentată în tabelul de mai jos (Tabelul 1) conform formatului recomandat de Consiliul Organizațiilor Internaționale pentru Științe Medicale (CIOMS III Working Group, 1995).

**Tabelul 1 Reacții adverse 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>	Agranulocitoza <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 plasmatică ale T <sub>4</sub> <sup>24</sup> total, scăderi ale concentrațiilor plasmatică ale T <sub>4</sub> <sup>24</sup> liber, creșteri ale concentrațiilor plasmatică ale TSH <sup>24</sup>	Scăderi ale concentrațiilor plasmatică 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	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>		

	plasmatică ale HDL colesterol <sup>17,30</sup> , Creștere ponderală <sup>8,30</sup> ,					
<i>Tulburări psihice</i>		Vise anormale și coșmaruri, Ideație 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> , somniaolență <sup>2, 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> , Stare confuzională			
<i>Tulburări cardiace</i>		Tahicardie <sup>4</sup> , Palpitații <sup>23</sup>	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, vomă <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 plasmatică a gamma-GT <sup>3</sup>	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) <sup>3</sup>	Icter <sup>5</sup> , Hepatită		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					Angioedem <sup>5</sup> , sindrom Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Necroliză epidermică toxică, Eritem polimorf, Pustuloza Exantematică generalizată

						Acută (PEGA), Eruptie cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), Vasculită cutanată
<i>Tulburări musculoschelaletice și ale țesutului conjunctiv</i>					Rabdomioliză	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Retenție urinară			
<i>Sarcină, afecțiuni puerperale și perinatale</i>						Sindrom de întrerupere la nou născut <sup>31</sup>
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			Disfuncție sexuală	Priapism, galactoree, mărire de volum a sânilor, tulburări menstruale		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Simptome de întrerupere <sup>1,9</sup>	Astenie ușoară, edeme periferice, iritabilitate, febră		Sindrom neuroleptic malign <sup>1</sup> , hipotermie		
<i>Investigații diagnostice</i>				Creșteri ale concentrației plasmatice 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 ea 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 adrenergică alfa<sub>1</sub>, quetiapina poate induce hipotensiune arterială ortostatică de obicei, asociată cu amețeli, tahicardie și, la unii pacienți, sincopă, în special în timpul perioadei inițiale a tratamentului. (Vezi pct. 4.4).
5. Calculul frecvenței acestor RA a fost făcut din datele obținute după punerea pe piață a quetiapinei cu eliberare imediată.
6. Glicemie în condiții de repaus alimentar ≥ 126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) sau glicemie postprandială ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/L) cel puțin o dată.
7. O creștere a frecvenței de apariție a disfagiei la tratamentul cu quetiapină vs. placebo a fost observată în studiile clinice pentru depresie bipolară.

8. Pe baza creșterii ponderale cu > 7% față de valoarea inițială. 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 descrescut 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) în cel puțin o ocazie. 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 mai jos.
13. Trombocite  $\geq 100 \times 10^9/l$  în cel puțin o ocazie.
14. Pe baza rapoartelor din studiile clinice a evenimentelor adverse, creșterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine nu este asociată cu sindrom neuroleptic malign.
15. Prolactinemia (pacienți >18 ani): >20 $\mu$ g/L (>869,56 pmol/l) bărbați; >30 $\mu$ g/l (>1304,34 pmol/l) femeii 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) femeii 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 quetiapina modificarea medie și incidența schimbării la pacienți, la un nivel clinic semnificativ, este similară între quetiapină și placebo.
19. Trecerea de la > 132 mmol/l la  $\leq 132$  mmol/l la ce puțin o determinare.
20. Cazurile de ideeație suicidală și comportament suicidal au fost raportate în timpul tratamentului cu quetiapină comprimate cu eliberare prelungită 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) bărbați,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) femeii, cel puțin o dată a apărut la 11% dintre pacienții tratați cu quetiapină în cazul tuturor studiilor. Pentru acești pacienți, scăderea maximă medie a hemoglobinei în orice moment a fost -1,50 g/dl.
23. Aceste rapoarte au apărut frecvent când se stabilește diagnosticul de tahicardie, amețeli, hipotensiune arterială ortostatică și/sau boli cardiace/respiratorii de bază
24. Pe baza modificării de la valoarea inițială normal la o valoare cu potențială importanță clinic, în orice moment, în toate studiile clinice. Modificările la T4 total, T4 liber, T3 total și T3 liber sunt definite ca <0,8 x LLN (pmol/l), iar modificările la TSH sunt > 5 mIU/l, în orice moment.
25. Pe baza ratei crescute de vărsături la pacienți vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani).
26. Modificare de la valoarea inițială  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  la <0,5 x 10<sup>9</sup>/l, în orice moment al tratamentului.
27. Pe baza modificării de la valoarea inițială normal la o valoare cu potențială importanță clinic, în orice moment, în toate studiile clinice. Modificările la eozinofile sunt definite ca >1x 10<sup>9</sup> celule/l, în orice moment.
28. Pe baza modificării de la valoarea inițială normal la o valoare cu potențială importanță clinic, în orice moment, în toate studiile clinice. Modificările la WBC sunt definite ca  $\leq 3 \times 10^9$  celule/l, în orice moment.
29. Pe baza rapoartelor de evenimente adverse ale sindromului 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 metabolic legați de greutate, glicemie și lipide (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 nerandomizat.

În urma administrării de neuroleptice s-au raportat foarte rar cazuri de prelungire a intervalului QT, aritmie ventriculară, moarte subită cardiacă, stop cardiac și torsada vârfurilor, acestea fiind considerate efecte de clasă.

Reacțiile adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (NET) și reacția medicamentului cu eozinofilie și simptome sistemice (RMES) au fost raportate foarte rar în timpul tratamentului quetiapină.

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

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
<i>Tulburări endocrine</i>	Creștere a prolactinemiciei <sup>1</sup>	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creștere a apetitului alimentar	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	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>3</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 exagerării efectelor farmacologice cunoscute ale substanței active, de exemplu amețeli și sedare, tahicardie și hipotensiune arterială.

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 adverse la supradozaj. (vezi pct 4.4 Hipertensiune 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 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. Fisostigmina 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 caz de supradozaj, hipotensiunea arterială refractară trebuie tratată cu măsuri adecvate, cum ar fi administrarea intravenoasă de lichide și/sau agenți simpatomimetici. Adrenalina și dopamina ar trebui evitate, deoarece stimularea beta poate agrava hipotensiunea arterială prin stabilirea blocadei alfa indusă de quetiapină.

Supravegherea medicală atentă și monitorizarea pacientului vor fi 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. Lavajul gastric de rutină poate să nu fie eficient în îndepărtarea bezoarului din cauza consistenței lipicioase a masei 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: antipsihotice; diazepine, tiazepine și oxazepine, 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 simptomele extrapiramidale (SEP) reduse ale quetiapinei comparativ cu antipsihoticele tipice. Quetiapina și norquetiapina nu au nici o afinitate apreciabilă la receptorii benzodiazepinici, dar prezintă o afinitate ridicată la receptorii histaminergici și  $\alpha_1$ -adrenergici și afinitate moderată la receptorii  $\alpha_2$ -adrenergici. Quetiapina are, de asemenea, o afinitate scăzută sau nu are deloc pentru receptorii muscarinici, în timp ce norquetiapina are afinitate moderată până la ridicată la mai mulți receptori muscarinici, ceea ce poate explica efectele anti-colinergice (efecte 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 testele pentru activitatea antipsihotică, cum ar fi evitarea condiționată. De asemenea, ea blochează acțiunea agonștilor dopaminei, evaluată fie comportamental, fie electrofiziologic și crește concentrațiile metaboliților dopaminei, un indice neurochimic al blocării receptorului D<sub>2</sub>.

În testele preclinice predictive ale 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 eficace receptorul dopaminergic D<sub>2</sub>. Quetiapina face dovada unei selectivități pentru sistemul limbic prin provocarea unei blocate 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 sub formă de comprimate cu eliberare prelungită în tratamentul schizofreniei a fost demonstrată într-un studiu cu durata de 6 săptămâni placebo-controlat efectuat la pacienți care întruneau 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 inițială la debutul studiului. 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 eficace, de exemplu, care întrerupeau tratamentul din cauza lipsei eficacității sau al căror scor PANSS creștea cu 20% sau mai mult între vizite. În cazul pacienților stabili care utilizau tratament cu quetiapină sub formă de comprimate cu eliberare imediată 400 mg în doze de 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 însă o singură dată pe zi.

Într-un studiu de lungă durată la pacienți cu schizofrenie stabili 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 eficace 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 (medie de 7 luni) În mod particular, s-au raportat reacții adverse corelate cu SEP și creșterea ponderală, dar acestea nu s-au accentuat în cazul continuării tratamentului 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 comparativ cu 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 privitoare 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 tip I sau tip II, quetiapină 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 la pacienți cu episoade depresive moderate până la severe din cadrul tulburării afectivă bipolară tip I sau II, quetiapina sub formă de comprimate cu eliberare imediată administrată în doze de 300 mg și 600 mg a fost semnificativ superior față de placebo în: îmbunătățirea medie a scorului MADRS total, răspunsul terapeutic definit ca îmbunătățire cu minim 50% a MADRS total, în comparație cu scorul inițial. Nu s-a înregistrat nicio diferență de mărime a efectului la pacienții tratați cu 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 prima 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 litium sau valproat.

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

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 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 litium. La pacienții care au răspuns la quetiapină, când s-a comparat continuarea tratamentului cu quetiapină cu trecerea la litium, rezultatele au indicat faptul că o trecere la tratamentul cu litium 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 antidepresiv. 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 antidepresiv (amitriptilină, bupropion, citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralina sau venlafaxină) a demonstrat superioritate față de monoterapia cu un medicament antidepresiv în ceea ce privește ameliorarea simptomelor de depresie evaluată prin îmbunătățirea scorului total MADRS (modificare medie a CMMP comparativ cu placebo de 2-3,3 puncte).

Eficacitatea și siguranța tratamentului 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 administrată sub formă de comprimate cu eliberare prelungită administrată în monoterapie; totuși quetiapina 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 stabilizați cu tratament în regim deschis cu quetiapina administrată timp de cel puțin 12 săptămâni au fost randomizați 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 în timpul fazei randomizate a fost de 177 mg/zi. Incidența recăderii a fost de 14,2% la pacienții tratați cu quetiapină 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 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 -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 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 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 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 quetiapinei sub formă de comprimate cu eliberare prelungită și de 3,2% în cazul placebo. În cadrul unui studiu clinic de scurtă durată, controlat placebo, cu monoterapie, efectuat la pacienți vârstnici cu tulburare depresivă majoră, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 9,0% în cazul 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 nici un grup de studiu.

În cadrul studiilor clinice de scurtă 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 comprimate cu eliberare prelungită comparativ cu placebo și quetiapină comprimate cu eliberare prelungită la pacienți adulți cu manie acută a arătat că asocierea quetiapinei comprimate cu eliberare prelungită cu litiu determină la mai multe reacții adverse (63% comparativ cu 48% în cazul administrării de quetiapină comprimate cu eliberare prelungită și placebo). Rezultatele referitoare la siguranță au arătat o incidență mai mare a simptomelor extrapiramidale, raportate la 16,8% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu litiu și la 6,6% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo, majoritatea constând în tremor, raportat la 15,6% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu litiu și la 4,9% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo. Incidența somnolenței a fost mai mare în grupul cu terapie asociată quetiapină comprimate cu eliberare prelungită cu litiu (12,7%) comparativ cu grupul cu terapie asociată quetiapină comprimate cu eliberare prelungită cu placebo (5,5%). În plus, un procent mai mare de pacienți tratați în grupul cu terapie asociată cu litiu (8,0%) au prezentat creștere ponderală ( $\geq 7\%$ ) la sfârșitul tratamentului, comparativ cu pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo (4,7%).

Studiile de lungă durată referitoare la prevenția recăderii au avut o perioadă deschisă (de la 4 la 36 de săptămâni) în cursul căreia pacienții au fost tratați cu quetiapină, urmată de o perioadă 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 inițiale 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 inițiale din perioada deschisă.

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

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

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu scăderi mici ale concentrațiilor plasmatice ale hormonilor tiroidieni. Incidența de schimburi în TSH a fost de 3,2% pentru quetiapină comparativ cu 2,7% pentru placebo. Incidența reciprocă, schimburi potențial clinic semnificativă a  $T_3$  sau  $T_4$  și TSH, în aceste studii au fost rare, iar modificările observate în nivelurile de hormoni tiroidieni nu au fost asociate cu hipotiroidism clinic simptomatic. Reducerea  $T_4$  total și liber a fost maximă în primele șase săptămâni de tratament cu quetiapină, cu nici o 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  $T_4$  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 la 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 vârstă 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 vârstă cuprinsă între 13 și 17 ani). Din ambele studii au fost excluși pacienții despre care se cunoștea că nu răspund la terapia cu quetiapină. Tratamentul cu quetiapină a fost inițiat cu doza de 50 mg pe zi, iar în ziua a doua a fost crescută la 100 mg la zi; apoi doza a fost ajustată treptat până la o doză 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 a scorului YMRS total la finalul studiului față de valorile inițiale (tratament activ versus 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 grupul la care s-a administrat placebo.

Într-un studiu efectuat la pacienți 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 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 debut a scorului total PANSS. Atât în manie, cât și în schizofrenie, administrarea de doze mai mari a determinat rate de răspuns mai mici.

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

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

#### Siguranța clinică

În studiile clinice de scurtă durată efectuate cu quetiapină la pacienții copii și adolescenți descrise mai sus, incidența SEP în brațul activ vs. placebo a fost de 12,9% vs. 5,3% în schizofrenie, 3,6% vs. 1,1% în tulburarea bipoară și 1,1% vs. 0% în depresia bipolară. Incidența creșterii în greutate  $\geq$  7% a greutatei corporale în brațul activ vs. placebo a fost de 17% vs. 2,5% în schizofrenie și tulburarea bipoară și 12,5% vs. 6% în depresia bipolară. Incidența evenimentelor asociate suicidului în brațul activ vs. placebo a fost de 1,4% vs. 1,3% în schizofrenie, 1,0% vs. 0% în tulburarea bipoară și 1,1% vs. 0% în depresia bipolară. În perioada extinsă de urmărire post-tratament din studiul depresiei bipolare, la doi pacienți au existat două evenimente suplimentare legate de suicid, unul dintre 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). După efectuarea ajustării variațiilor greutatei în funcție de ritmul normal de creștere pe termen lung s-a considerat că variația greutatei cu cel puțin  $\frac{1}{2}$  de deviație standard față de valoarea

inițială a IMC (indicielui de masă corporală) reprezintă o creștere semnificativă clinic a greutateii; 18,3% din pacienții tratați cu quetiapină au întrunit acest criteriu după 26 săptămâni de tratament.

## 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 plasmatice maxime pentru quetiapină și norquetiapină se ating la aproximativ 6 ore după administrare ( $T_{max}$ ). Valoarea maximă a concentrației molare la starea de echilibru a metabolitului activ norquetiapina este de 35% din cea a quetiapinei.

Farmacocinetica quetiapinei și norquetiapinei sunt liniare pentru doze de până la 800 mg pe zi. În cazul în care 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, ariile de sub curba concentrației plasmatice 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 ce 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 al quetiapinei. Se recomandă ca quetiapina sub formă de comprimate cu eliberare prelungită să se administreze o dată pe zi, fără alimente.

### Distribuție

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

### 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 norquetipina și este eliminată prin CYP3A4.

Quetiapina și mai mulți dintre metabolii săi (inclusiv norquetiapina) s-au dovedit a fi inhibitori slabi ai 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4 a 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 că în urma administrării 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 nici o creștere în activitatea citocromului P450 după administrarea de quetiapinei.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al quetiapinei și norquetiapinei este de aproximativ 7 și 12 ore, respectiv. 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 de norquetiapină excretată în urină este <5%.

## Grupe speciale de pacienți

### *Sex:*

Farmacocinetica quetiapinei nu diferă între bărbați și femei.

### *Vârstnici:*

Clearance-ul mediu al quetiapinei la vârstnici este cu aproximativ 30 până la 50% mai mic decât cel observat la adulți cu vârsta de 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/1,73 m<sup>2</sup>), dar valorile individuale ale clearance-ului sunt în intervalul de subiecții normali.

### *Insuficiență hepatică:*

Valoarea medie a clearance-ului quetiapinei plasmatice scade cu aproximativ 25% la persoanele cu insuficiență hepatică cunoscută (ciroză alcoolică stabilă). Deoarece quetiapina este metabolizată hepatic, concentrațiile plasmatice crescute apar 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 șobolani, a fost observată depunerea de pigment la nivelul glandei tiroide; la maimuțe s-a observat hipertrofia celulei foliculare tiroidiene, o scădere a concentrațiilor plasmatice ale T<sub>3</sub>, scăderea hemoglobinemiei și reducerea numărului de eritrocite și leucocite; și, la câini, opacifierea cristalinului și cataractă. (Pentru cataractă/opacifierea 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 greutatei corporale. Aceste efecte au apărut la valori de expunere cele obținute după administrarea dozei terapeutice maxime la om. La om, relevanța acestei constatări nu este cunoscută.

Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolani, s-au observat reducere 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

Hipromeloză  
Celuloză microcristalină  
Citrat de sodiu anhidru  
Stearat de magneziu

## Film

Dioxid de titan (E171)  
Hipromeloză  
Macrogol 400  
Polisorbat 80  
Oxid galben de fer (E172) (numai pentru 50 mg, 200 mg, 300 mg)  
Oxid roșu de fer (E172) (numai pentru 50 mg, 200 mg, 300 mg)  
Oxid negru de fer (E172) (numai pentru 50 mg, 300 mg)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Blister din aluminiu  
3 ani

Flacon PEÎD  
2 ani

După prima deschidere a flaconului din PEÎD, medicamentul trebuie utilizat în termen de 60 de zile.

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

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.  
Acest medicament nu necesită condiții speciale cu privire la temperatura de păstrare.

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

#### Blistere din PVC/PVDC-Al:

50 mg  
Cutii a câte 10, 10x1 (blister perforat cu doze unitare), 20, 30, 30x1 (blister perforat cu doze unitare), 50, 50x1 (blister perforat cu doze unitare) (ambalaj pentru uz spitalicesc), 56 (ambalaj tip calendar), 60, 60x1 (blister perforat cu doze unitare) 90, 100 sau 100x1 (blister perforat cu doze unitare) comprimate.

150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg  
Cutii a câte 10, 20, 30, 50, 50x1 (blister perforat cu doze unitare) (ambalaj pentru uz spitalicesc), 56 (ambalaj tip calendar), 60, 90, 100 sau 100x1 (blister perforat cu doze unitare) comprimate.

#### Flacoane din PEÎD, de culoare albă, opace, cu capac din PP de culoare albă cu sistem de închidere securizat pentru copii, opace și cu desicant, a câte 50 ml sau 75 ml:

Toate concentrațiile  
Cutii a câte 60 comprimate.

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Țările de Jos

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

9510/2016/01-15  
9511/2016/01-12  
9512/2016/01-12  
9513/2016/01-12  
9514/2016/01-12

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

Data reînnoirii autorizației – Decembrie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023