

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quetiapina Pfizer 25 mg compresse rivestite con film  
Quetiapina Pfizer 100 mg compresse rivestite con film  
Quetiapina Pfizer 150 mg compresse rivestite con film  
Quetiapina Pfizer 200 mg compresse rivestite con film  
Quetiapina Pfizer 300 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Quetiapina Pfizer 25 mg contiene 25 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).  
Eccipienti: 5,167 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Quetiapina Pfizer 100 mg contiene 100 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).  
Eccipienti: 20,667 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Quetiapina Pfizer 150 mg contiene 150 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).  
Eccipienti: 31,0 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Quetiapina Pfizer 200 mg contiene 200 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).  
Eccipienti: 41,333mg di lattosio monoidrato per compressa.

Quetiapina Pfizer 300 mg contiene 300 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).  
Eccipienti: 62,0 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestite con film.

Quetiapina Pfizer 25 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film, color pesca, rotonde con diametro 5,7 mm, biconvesse con impresso "E 52" su un lato e lisce sull'altro lato.

Quetiapina Pfizer 100 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film color giallo, rotonde con diametro 8,7 mm, biconvesse con impresso "E 53" su un lato e lisce sull'altro lato.

Quetiapina Pfizer 150 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film color giallo chiaro, rotonde con diametro 10,2 mm, biconvesse con impresso "E 54" su un lato e lisce sull'altro lato.

Quetiapina Pfizer 200 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film color bianco, rotonde con diametro 11,2 mm, biconvesse con impresso "E 55" su un lato e lisce sull'altro lato.

Quetiapina Pfizer 300 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film color bianco, di forma oblunga, biconvesse con impresso "E 56" su un lato e lisce sull'altro lato. Le dimensioni sono di 19,2 mm x 7,8 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Quetiapina Pfizer è indicata per il trattamento di:

- Schizofrenia.

Quetiapina Pfizer è indicata per il trattamento del disturbo bipolare:

- Per il trattamento di episodi di mania da moderati a gravi associati a disturbo bipolare.
- Per il trattamento di episodi depressivi maggiori associati a disturbo bipolare.
- Per la prevenzione delle ricadute in pazienti con disturbo bipolare, in pazienti i cui episodi di mania o depressivi hanno risposto al trattamento con quetiapina.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Quetiapina Pfizer può essere somministrata indipendentemente dai pasti.

#### Adulti

##### **Per il trattamento della schizofrenia**

Per il trattamento della schizofrenia, Quetiapina Pfizer deve essere somministrata due volte al giorno. La dose giornaliera complessiva per i primi quattro giorni di terapia è 50 mg (1° giorno), 100 mg (2° giorno), 200 mg (3° giorno) e 300 mg (4° giorno).

Dal 4° giorno in poi, la dose deve essere titolata fino alla dose efficace abituale da 300 a 450 mg/die. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente, la dose può essere aggiustata entro un intervallo di 150-750 mg/die.

##### **Per il trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi associati al disturbo bipolare**

Per il trattamento degli episodi di mania associati a disturbo bipolare, Quetiapina Pfizer deve essere somministrata due volte al giorno. La dose giornaliera totale per i primi 4 giorni di terapia è di 100 mg (1° giorno), 200 mg (2° giorno), 300 mg (3° giorno) e 400 mg (4° giorno). Ulteriori aggiustamenti del dosaggio fino a 800 mg al giorno possono essere effettuati a partire dal 6° giorno con incrementi di dose non superiori a 200 mg/die.

La dose può essere aggiustata in funzione della risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente, entro un intervallo di 200-800 mg/die. La dose efficace abituale è compresa fra i 400 e gli 800 mg al giorno.

##### **Per il trattamento degli episodi depressivi associati a disturbo bipolare**

Quetiapina Pfizer deve essere somministrato una volta al giorno prima di coricarsi. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è 50 mg (1° giorno), 100 mg (2° giorno), 200 mg (3° giorno) e 300 mg (4° giorno). La dose giornaliera raccomandata è 300 mg.

Studi clinici non hanno rilevato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo trattato con 600 mg rispetto al gruppo trattato con 300 mg (vedere paragrafo 5.1). Singoli pazienti possono trarre beneficio da una dose di 600 mg. Il trattamento con dosi maggiori di 300 mg deve essere prescritto da un medico esperto nel trattare il disturbo bipolare.

In singoli pazienti, nel caso si manifestassero problemi di tollerabilità, studi clinici hanno indicato che può essere presa in considerazione una riduzione della dose a un minimo di 200 mg.

##### **Per prevenire la ricomparsa del disturbo bipolare**

I pazienti che hanno risposto al trattamento con quetiapina per il trattamento del disturbo bipolare acuto devono continuare la terapia alla stessa dose, al fine di prevenire la ricomparsa di episodi maniacali, depressivi o misti associati al disturbo bipolare. La dose deve essere aggiustata in base alla risposta clinica e

alla tollerabilità del singolo individuo, entro l'intervallo di 300–800 mg/die, somministrati in due dosi giornaliere. È importante utilizzare la dose efficace più bassa nel mantenimento della terapia.

### **Anziani**

Come per altri antipsicotici e antidepressivi, la quetiapina deve essere utilizzata con cautela negli anziani, specialmente durante il periodo iniziale di somministrazione. Può essere necessaria una titolazione della dose di quetiapina più lenta e una dose terapeutica giornaliera inferiore rispetto a quella utilizzata in pazienti più giovani, in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente. La clearance plasmatica media di quetiapina risulta ridotta del 30-50% nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani.

L'efficacia e la sicurezza non sono state valutate nei pazienti con età superiore ai 65 anni con episodi depressivi associati a disturbo bipolare.

### **Bambini e Adolescenti**

La quetiapina non è raccomandata per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati a supporto dell'utilizzo in questa fascia di età. Le evidenze emerse negli studi clinici controllati con placebo sono presentate nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

### **Compromissione renale**

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale.

### **Compromissione epatica**

La quetiapina è ampiamente metabolizzata dal fegato. Pertanto, la quetiapina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con compromissione epatica nota, specialmente durante il periodo iniziale di somministrazione.

I pazienti con compromissione epatica nota devono iniziare con 25 mg/die. La dose può essere aumentata con incrementi di 25-50 mg/die fino al raggiungimento della dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale.

È controindicata la somministrazione concomitante di inibitori del citocromo P450 3A4, come gli inibitori della HIV-proteasi, agenti antimicotici azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone. (Vedere paragrafo 4.5).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### **Bambini e adolescenti (da 10 a 17 anni di età)**

La quetiapina non è raccomandata per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati a supporto dell'utilizzo in questa fascia di età. Studi clinici sulla quetiapina hanno dimostrato che, in aggiunta al profilo di sicurezza noto identificato negli adulti (vedere paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si verificano con una frequenza più alta nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento dell'appetito, aumento della prolattina sierica e sintomi extrapiramidali) ed è stato identificato un evento avverso che non era stato precedentemente osservato negli studi sugli adulti (aumento della pressione arteriosa). Nei bambini e negli adolescenti sono stati osservati anche alterazioni dei valori dei test di funzionalità tiroidea.

Inoltre, le implicazioni per la sicurezza a lungo termine del trattamento con quetiapina sulla crescita e la maturazione non sono state studiate oltre le 26 settimane. Gli effetti a lungo termine sullo sviluppo cognitivo e comportamentale non sono noti.

Studi clinici controllati con placebo in bambini e adolescenti trattati con quetiapina, hanno mostrato che la quetiapina è stata associata ad un aumento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali (SEP), rispetto al placebo nei pazienti trattati per schizofrenia e mania bipolare (vedere paragrafo 4.8).

### **Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico**

La depressione è associata ad un aumento del rischio di ideazione suicidaria, comportamenti autolesivi e suicidi (eventi associati al suicidio). Questo rischio persiste fintanto che si verifica una remissione significativa. Poiché il miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere monitorati attentamente fintanto che non si verifica tale miglioramento. Si osserva generalmente nell'esperienza clinica che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della guarigione.

Inoltre, i medici devono tenere presente il potenziale rischio di eventi associati al suicidio a seguito dell'interruzione improvvisa del trattamento con quetiapina, dovuto ai noti fattori di rischio della patologia in trattamento.

Altre condizioni psichiatriche, per le quali la quetiapina è prescritta, possono anche essere associate con un incremento del rischio di eventi correlati al suicidio. In aggiunta, queste condizioni possono essere associate con episodi depressivi maggiori. Le stesse precauzioni osservate nel trattamento di pazienti con episodi depressivi maggiori devono essere pertanto osservate nel trattamento di pazienti con altri disordini psichiatrici.

I pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, o quelli che mostrano una significativa tendenza all'ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono noti essere a rischio maggiore di sviluppo di pensieri suicidari o tentativi di suicidio, e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Una meta-analisi di studi clinici placebo-controllati con farmaci antidepressivi, condotti su pazienti adulti con disturbi psichiatrici, hanno mostrato un incremento del rischio di comportamenti suicidari con antidepressivi se comparati al placebo nei pazienti di età inferiore ai 25 anni.

Una stretta supervisione dei pazienti, in particolar modo di quelli ad alto rischio, deve essere eseguita durante la terapia, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e durante i cambiamenti di dosaggio. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, comportamento o pensiero suicidario e cambiamento inusuale nel comportamento e di avvertire il medico immediatamente se uno di questi sintomi si manifesta.

In studi clinici a breve termine placebo-controllati su pazienti con episodi depressivi maggiori nei disordini bipolari, è stato osservato un incremento del rischio di eventi correlati al suicidio nei pazienti adulti giovani (al di sotto dei 25 anni di età), che sono stati trattati con quetiapina se comparati a quelli trattati con placebo (3,0% contro 0%, rispettivamente).

### **Sintomi extrapiramidali**

In studi clinici controllati con placebo in pazienti adulti, la quetiapina è stata associata con un incremento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo, nei pazienti trattati per episodi depressivi maggiori di disturbi bipolari (vedere paragrafo 4.8).

L'uso di quetiapina è stato associato con lo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza soggettivamente spiacevole o dolorosa e da un bisogno di muoversi spesso accompagnato da incapacità di stare seduti o fermi. Ciò accade più facilmente nelle prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'incremento della dose può risultare dannoso.

### **Discinesia tardiva**

Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Quetiapina Pfizer. I sintomi di discinesia tardiva possono peggiorare o perfino comparire dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### **Sonnolenza e capogiro**

Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi ad essa correlati, come sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare, l'esordio è stato di solito entro i primi 3 giorni del trattamento ed è stato principalmente di lieve o moderata intensità. I pazienti con depressione bipolare che manifestino sonnolenza di intensità elevata possono richiedere contatti più frequenti per un periodo minimo di 2 settimane dall'esordio della sonnolenza, o fintanto che i sintomi migliorino e possa essere considerata l'interruzione del trattamento.

Il trattamento con quetiapina è stato associato a ipotensione ortostatica e conseguente capogiro (vedere paragrafo 4.8) che, come la sonnolenza compare solitamente durante il periodo iniziale di titolazione della dose. Tale effetto può incrementare il verificarsi di eventi accidentali (caduta), specialmente nella popolazione anziana. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela almeno fino a quando diventano familiari i possibili effetti del trattamento.

### **Patologie cardiovascolari**

La quetiapina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari note, patologie cerebrovascolari o altre condizioni che predispongono all'ipotensione.

La quetiapina può indurre ipotensione ortostatica, in particolare durante la fase iniziale di titolazione della dose e pertanto, se questo accade, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose o una titolazione più graduale. Nei pazienti con patologia cardiovascolare di base si può prendere in considerazione un regime di titolazione più lento.

### **Convulsioni**

Studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di convulsioni nei pazienti trattati con quetiapina o placebo. Non sono disponibili dati sull'incidenza delle convulsioni in pazienti con anamnesi di convulsioni. Come per gli altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con anamnesi di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

### **Sindrome neurolettica maligna**

La sindrome neurolettica maligna è stata associata al trattamento con antipsicotici, compresa quetiapina (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni cliniche includono ipertermia, alterazione dello stato mentale, rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo e aumento della creatinfosfochinasi. In caso di comparsa di tali manifestazioni, il trattamento con quetiapina deve essere interrotto e deve essere instaurata un'adeguata terapia medica.

### **Neutropenia grave**

In studi clinici con quetiapina è stata segnalata non comunemente neutropenia grave (conta dei neutrofili  $< 0,5 \times 10^9/l$ ). La maggior parte dei casi di neutropenia grave si è verificata entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata rilevata una correlazione apparente con la dose. Durante l'esperienza post-marketing, vi è stata una risoluzione della leucopenia e/o neutropenia a seguito dell'interruzione della terapia con quetiapina.

Fattori di rischio possibili di neutropenia inducono pre-esistenti ridotti livelli di leucociti (WBC) e anamnesi di neutropenia indotta da farmaci.

La quetiapina deve essere interrotta in pazienti con una conta dei neutrofili  $< 1,0 \times 10^9/l$ . I pazienti devono essere tenuti sotto controllo al fine di rilevare l'insorgenza di segni o sintomi di infezione e deve essere monitorata la conta dei neutrofili (fino al superamento di  $1,5 \times 10^9/l$ ) (vedere paragrafo 5.1).

### **Interazioni**

Vedere anche paragrafo 4.5.

L'uso concomitante di quetiapina con un potente induttore degli enzimi epatici, come carbamazepina o fenitoina, riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, che possono influire sull'efficacia della terapia con quetiapina. Nei pazienti che assumono un induttore degli enzimi epatici, il trattamento con quetiapina deve essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici di quetiapina siano superiori ai rischi determinati dalla sospensione dell'induttore degli enzimi epatici. È importante che ogni

variazione riguardante gli induttori sia graduale e, se necessaria, sostituita da un farmaco non induttore (per esempio sodio valproato).

### **Peso**

È stato segnalato incremento di peso nei pazienti che sono stati trattati con quetiapina e devono essere monitorati e seguiti clinicamente in accordo con le linee guida sull'utilizzo degli antipsicotici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

### **Iperglicemia**

Raramente sono stati segnalati casi, talvolta fatali, di iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di diabete occasionalmente associati a chetoacidosi o coma (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi è stato segnalato precedente aumento di peso, che può essere un fattore predisponente. È consigliato un appropriato monitoraggio clinico in accordo con le linee guida sull'utilizzo degli antipsicotici. I pazienti trattati con un qualsiasi antipsicotico, compresa la quetiapina, devono essere monitorati per i segni e i sintomi di iperglicemia (quali polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), e pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere regolarmente monitorati per il peggioramento dei livelli di glucosio. Il peso deve essere regolarmente monitorato.

### **Lipidi**

In studi clinici con quetiapina è stato osservato un aumento dei trigliceridi e del colesterolo totale e LDL e una diminuzione del colesterolo HDL (vedere paragrafo 4.8). Una variazione dei lipidi deve essere gestita in modo clinicamente appropriato.

### **Rischio metabolico**

Essendo state osservate in corso di studi clinici variazioni del peso, della glicemia (vedi iperglicemia) e dei lipidi, i pazienti (compresi quelli con valori normali al basale) possono subire un peggioramento del loro profilo di rischio metabolico. Questo deve essere gestito in modo clinicamente appropriato (vedere paragrafo 4.8).

### **Prolungamento dell'intervallo QT**

Negli studi clinici e nell'uso in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, la quetiapina non è stata associata ad aumento persistente dell'intervallo QT assoluto. Nell'esperienza post-marketing, il prolungamento dell'intervallo QT è stato segnalato con quetiapina alle dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.8) e nel sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Come con altri antipsicotici, occorre prestare cautela quando si prescrive quetiapina a pazienti con patologia cardiovascolare o con un'anamnesi familiare di prolungamento dell'intervallo QT. Occorre prestare cautela anche quando si prescrive la quetiapina con medicinali noti per allungare l'intervallo QT o in terapia concomitante con neurolettici, soprattutto negli anziani, nei pazienti con sindrome dell'intervallo QT lungo congenita, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipokaliemia o ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.5).

### **Interruzione del trattamento**

A seguito di interruzione improvvisa del trattamento con quetiapina, sono stati osservati sintomi da sospensione acuta quali insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri ed irritabilità. È consigliabile un'interruzione graduale del trattamento, della durata di almeno 1-2 settimane (vedere paragrafo 4.8).

### **Pazienti anziani con psicosi correlata a demenza**

La quetiapina non è autorizzata per il trattamento della psicosi correlata alla demenza.

### **Incremento del rischio di ricorrenza di eventi avversi cerebrovascolari**

In studi clinici randomizzati controllati con placebo, condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un

aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio per ictus.

Da una meta-analisi eseguita su farmaci antipsicotici atipici è stato segnalato un incremento del rischio di morte, rispetto al placebo, nei pazienti anziani con psicosi associata alla demenza. Tuttavia, in due studi clinici controllati con placebo della durata di dieci settimane con quetiapina nella stessa popolazione di pazienti (n=710; età media 83 anni; intervallo: 56-99 anni), l'incidenza di mortalità nei pazienti trattati con quetiapina, è stata del 5,5% rispetto al 3,2% nel gruppo trattato con placebo. I pazienti in questi studi sono deceduti per varie cause in linea con quanto atteso per questa popolazione. Questi dati non hanno stabilito una relazione causale tra il trattamento con quetiapina e la morte nei pazienti anziani con demenza.

### **Disfagia**

È stata segnalata disfagia (vedere paragrafo 4.8) con quetiapina. La quetiapina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti a rischio di polmonite da aspirazione.

### **Rischio di tromboembolismo venoso (TEV)**

Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati segnalati con farmaci antipsicotici. Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con quetiapina e devono essere adottate misure preventive.

### **Pancreatici**

È stata segnalata pancreatite in studi clinici e durante l'esperienza post-marketing; tuttavia non è stata stabilita una relazione causale. Fra le segnalazioni post-marketing, molti pazienti hanno mostrato fattori che sono noti essere associati a pancreatite quali incremento dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), calcoli biliari e consumo di alcol.

### **Informazioni aggiuntive**

I dati relativi alla somministrazione di quetiapina in associazione con valproato di sodio o litio nel trattamento degli episodi maniacali acuti moderati/gravi sono limitati; comunque la terapia combinata è stata ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati hanno mostrato un effetto additivo alla terza settimana.

### **Lattosio**

Quetiapina Pfizer contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Data la sua azione primaria sul sistema nervoso centrale, Quetiapina Pfizer deve essere utilizzata con cautela in associazione con altri medicinali ad attività centrale e alcol.

Il citocromo P450 (CYP) 3A4 è l'enzima principalmente responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. In uno studio di interazione condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dose di 25 mg) e ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha provocato un incremento di 5-8 volte dell'AUC della quetiapina. Per questo motivo, l'uso concomitante di quetiapina con inibitori del CYP3A4 è controindicato. Inoltre si raccomanda di non consumare succo di pompelmo durante la terapia con quetiapina.

In uno studio clinico con dosi multiple effettuato in pazienti per determinare la farmacocinetica della quetiapina somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (un noto induttore degli enzimi epatici), la co-somministrazione di carbamazepina ha significativamente incrementato la clearance della quetiapina.

Questo incremento della clearance riduce l'esposizione sistemica alla quetiapina (come rilevato dall'AUC) in media del 13% rispetto all'esposizione alla sola quetiapina, sebbene sia stato osservato un effetto maggiore in alcuni pazienti. Come conseguenza di questa interazione, può verificarsi un abbassamento delle concentrazioni plasmatiche, che può influenzare l'efficacia della terapia con quetiapina.

La co-somministrazione di quetiapina e fenitoina (un altro induttore degli enzimi microsomiali) ha provocato un forte incremento della clearance della quetiapina di circa il 450%. In pazienti che ricevono un induttore degli enzimi epatici, il trattamento con quetiapina deve essere iniziato solamente se il medico considera che i benefici della quetiapina superino i rischi dell'interruzione del trattamento con l'induttore degli enzimi epatici. Inoltre è importante che qualsiasi cambiamento dell'induttore sia graduale e, se richiesto, venga rimpiazzato da un non induttore (es. sodio valproato) (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica della quetiapina non è stata significativamente alterata dalla co-somministrazione degli antidepressivi imipramina (un noto inibitore del CYP2D6) o fluoxetina (un noto inibitore del CYP3A4 e del CYP2D6).

La farmacocinetica della quetiapina non è stata significativamente alterata dalla co-somministrazione degli antipsicotici risperidone o aloperidolo. L'uso concomitante di quetiapina e tioridazina ha provocato un incremento di circa il 70% della clearance della quetiapina.

La farmacocinetica della quetiapina non è stata alterata a seguito della co-somministrazione di cimetidina.

La farmacocinetica del litio non è stata alterata dalla co-somministrazione di quetiapina.

La farmacocinetica del sodio valproato e della quetiapina non è stata alterata in modo clinicamente rilevante quando i due farmaci sono stati co-somministrati.

Non sono stati effettuati studi di interazione formale con medicinali cardiovascolari comunemente usati.

Deve essere prestata cautela quando la quetiapina è utilizzata contemporaneamente a medicinali noti per provocare sbilanciamento elettrolitico o incremento dell'intervallo QT.

Si sono presentati casi di falsi positivi nei test immuno-enzimatici per il metadone e gli antidepressivi triciclici in pazienti che assumevano quetiapina. Si raccomanda la conferma dei risultati di test immuno-enzimatici dubbi tramite un'adeguata tecnica cromatografica.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

La sicurezza e l'efficacia della quetiapina non sono state ancora valutate durante il periodo di gravidanza. Finora non vi sono indicazioni di pericolosità derivanti da test sugli animali; tuttavia non sono stati esaminati i possibili effetti sull'occhio del feto. Pertanto durante la gravidanza la quetiapina deve essere usata solamente se il beneficio giustifica i potenziali rischi. I neonati esposti ad antipsicotici (compresa quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza, sono a rischio di sviluppo di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da sospensione che possono variare in gravità e durata in seguito al parto. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria o disturbi dell'alimentazione. Pertanto, i neonati devono essere strettamente monitorati.

Ci sono stati studi pubblicati sull'escrezione di quetiapina nel latte materno, tuttavia l'entità dell'escrezione non è stata consistente. Pertanto le donne che allattano al seno devono essere avvisate di evitare l'allattamento durante l'assunzione di quetiapina.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**



La quetiapina, data la sua principale attività sul sistema nervoso centrale, può interferire con le attività che richiedono vigilanza mentale. Pertanto i pazienti devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchinari fino a che non è nota la sensibilità individuale.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le più comuni reazioni avverse al farmaco segnalate con la quetiapina sono sonnolenza, capogiri, bocca secca, lieve astenia, costipazione, tachicardia, ipotensione ortostatica e dispepsia.

Come gli altri antipsicotici, la quetiapina può essere associata a incremento ponderale, sincope, sindrome neurolettica maligna, leucopenia, neutropenia ed edema periferico.

L'incidenza delle reazioni avverse associate alla terapia con quetiapina è di seguito riportata in tabella in accordo al formato raccomandato dal Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

La frequenza degli eventi avversi è ordinata come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
<i>Molto comune:</i>	Diminuzione dell'emoglobina <sup>23</sup>
<i>Comune:</i>	Leucopenia <sup>27</sup> , diminuzione del numero dei neutrofili, eosinofilia <sup>28</sup>
<i>Non comune:</i>	Trombocitopenia, anemia, diminuzione del numero di piastrine <sup>14</sup>
<i>Raro:</i>	Agranulocitosi <sup>29</sup>
<i>Non nota:</i>	Neutropenia <sup>1</sup>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
<i>Non comune:</i>	Ipersensibilità (incluso reazioni allergiche cutanee)
<i>Molto raro:</i>	Reazione anafilattica <sup>6</sup>
<i>Patologie endocrine</i>	
<i>Comune:</i>	Iperprolattinemia <sup>16</sup> , diminuzione nel T <sub>4</sub> totale <sup>25</sup> , diminuzione del T <sub>4</sub> libero <sup>25</sup> , diminuzione del T <sub>3</sub> totale <sup>25</sup> , incremento nel TSH <sup>25</sup>
<i>Non comune:</i>	Diminuzione nel T <sub>3</sub> libero <sup>25</sup> , ipotiroidismo <sup>22</sup>
<i>Molto raro:</i>	Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
<i>Molto comune:</i>	Aumenti dei livelli di trigliceridi nel sangue <sup>11,31</sup> , aumento del colesterolo totale (soprattutto colesterolo LDL) <sup>12,31</sup> , diminuzione nel colesterolo HDL <sup>18,31</sup> , aumento di peso <sup>9,31</sup>
<i>Comune:</i>	Aumento dell'appetito, incremento del glucosio nel sangue fino a livelli iperglicemici <sup>7,31</sup>
<i>Non comune:</i>	Iponatriemia <sup>20</sup> , diabete mellito <sup>1,5,6</sup>
<i>Raro:</i>	Sindrome metabolica <sup>30</sup>

<i>Disturbi psichiatrici</i>	
<i>Comune:</i>	Sogni anomali e incubi Ideazione suicidaria e comportamenti suicidari <sup>31</sup>
<i>Raro:</i>	Sonnambulismo e reazioni correlate quali parlare nel sonno e disordini dell'alimentazione correlati al sonno
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
<i>Molto comune:</i>	Capogiri <sup>4, 17</sup> , sonnolenza <sup>2, 17</sup> , cefalea
<i>Comune:</i>	Sincope <sup>4, 17</sup> , sintomi extrapiramidali <sup>1, 22</sup> , disartria
<i>Non comune:</i>	Convulsioni <sup>1</sup> , sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva <sup>1, 6</sup>
<i>Patologie dell'occhio</i>	
<i>Comune:</i>	Vista offuscata
<i>Patologie cardiache</i>	
<i>Comune:</i>	Tachicardia <sup>4</sup> , palpitazioni <sup>24</sup>
<i>Non comune:</i>	Prolungamento dell'intervallo QT <sup>1, 13, 19</sup>
<i>Patologie vascolari</i>	
<i>Comune:</i>	Ipotensione ortostatica <sup>4, 17</sup>
<i>Raro:</i>	Tromboembolismo venoso <sup>1</sup> (incluso embolismo polmonare e trombosi delle vene profonde) <sup>1</sup>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
<i>Comune:</i>	Rinite, dispnea <sup>24</sup>
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
<i>Molto comune:</i>	Bocca secca
<i>Comune:</i>	Costipazione, dispepsia, vomito <sup>26</sup>
<i>Non comune:</i>	Disfagia <sup>8</sup>
<i>Raro:</i>	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	
<i>Comune:</i>	Aumento dei livelli delle transaminasi nel siero (ALT, AST) <sup>3</sup> , aumento dei livelli di gamma-GT <sup>3</sup>
<i>Raro:</i>	Ittero <sup>6</sup> , epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
<i>Molto raro:</i>	Angioedema <sup>6</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>6</sup>
<i>Non nota:</i>	Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme

<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
<i>Molto raro:</i>	Rabdomiolisi
<i>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</i>	
<i>Non nota:</i>	Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
<i>Non comune:</i>	Disfunzione sessuale
<i>Raro:</i>	Priapismo, galattorrea, gonfiore delle mammelle, disturbi del ciclo mestruale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
<i>Molto comune:</i>	Sintomi da sospensione (interruzione) <sup>1,10</sup>
<i>Comune:</i>	Astenia lieve, edema periferico, irritabilità, piressia
<i>Raro:</i>	Sindrome neurolettica maligna <sup>1</sup> , ipotermia
<i>Esami diagnostici</i>	
<i>Raro:</i>	Aumento della creatina-fosfochinasi ematica <sup>15</sup>

<sup>1</sup> Vedere paragrafo 4.4.

<sup>2</sup> Può manifestarsi sonnolenza, solitamente durante le prime due settimane di trattamento, che generalmente scompare con la prosecuzione della somministrazione di quetiapina.

<sup>3</sup> In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati incrementi asintomatici (valori da normali fino a > 3X ULN) dei livelli sierici delle transaminasi (ALT, AST) o gamma-GT. Questi incrementi solitamente sono reversibili con la prosecuzione della terapia.

<sup>4</sup> Come con altri antipsicotici con attività di blocco alfa-1 adrenergico, la quetiapina può comunemente indurre ipotensione ortostatica associata a capogiri, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto durante il periodo iniziale di titolazione (vedere paragrafo 4.4).

<sup>5</sup> È stata segnalata, in casi molto rari, esacerbazione di diabete pre-esistente.

<sup>6</sup> La frequenza di queste reazioni avverse è stata calcolata unicamente in base ai dati post-marketing con la formulazione a rilascio immediato di quetiapina.

<sup>7</sup> Glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) o glicemia non a digiuno  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) in almeno una occasione.

<sup>8</sup> Un aumento della frequenza di disfagia con la quetiapina rispetto al placebo è stato osservato soltanto negli studi clinici sulla depressione bipolare.

<sup>9</sup> In base a un incremento ponderale > 7% del peso ponderale rispetto al basale. Si verifica prevalentemente durante le prime settimane di trattamento.

<sup>10</sup> I seguenti sintomi da astinenza sono stati osservati più frequentemente negli studi clinici in acuto in monoterapia controllati verso placebo che hanno valutato i sintomi da sospensione: insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni era diminuita significativamente una settimana dopo l'interruzione.

<sup>11</sup> Trigliceridi  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pazienti  $\geq 18$  anni di età) oppure  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pazienti < 18 anni di età) in almeno una occasione.

<sup>12</sup> Colesterolo  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pazienti  $\geq 18$  anni di età) oppure  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pazienti < 18 anni di età) in almeno una occasione. È stato osservato molto frequentemente un aumento del colesterolo LDL  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). La variazione media tra i pazienti che hanno subito questo aumento era di 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).

<sup>13</sup> Vedere testo sottostante.

<sup>14</sup> Piastrine  $\leq 100 \times 10^9/l$  in almeno una occasione.

<sup>15</sup> Sulla base delle segnalazioni di eventi avversi negli studi clinici relative all'aumento della creatina fosfochinasi ematica non associato alla sindrome neurolettica maligna.

<sup>16</sup> Livelli di prolattina (pazienti > 18 anni di età): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) nei maschi; > 30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) nelle femmine in qualsiasi momento.

<sup>17</sup> Può provocare cadute

<sup>18</sup> Colesterolo HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) nei maschi; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) nelle femmine in qualsiasi momento.

<sup>19</sup> Incidenza di pazienti con spostamento dell'intervallo QTc da < 450 msec a ≥ 450 msec con un incremento ≥ 30 msec. Negli studi clinici controllati con placebo su quetiapina, la variazione media e l'incidenza di pazienti con spostamento a un livello clinicamente significativo sono simili tra quetiapina e placebo.

<sup>20</sup> Spostamento da > 132 mmol/l a ≤ 132 mmol/l in almeno una occasione.

<sup>21</sup> Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati segnalati durante la terapia con compresse a rilascio prolungato o subito dopo l'interruzione del trattamento con quetiapina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

<sup>22</sup> Vedere paragrafo 5.1

<sup>23</sup> Diminuzione dell'emoglobina a ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) nei maschi, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) nelle femmine si è manifestata almeno una volta nell'11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti i trial inclusi quelli in aperto. Per questi pazienti, il decremento massimo medio di emoglobina è stato di circa 1,50 g/dl in qualsiasi momento.

<sup>24</sup> Questi eventi compaiono spesso in presenza di tachicardia, capogiri, ipotensione ortostatica e/o malattie cardiache/respiratorie latenti.

<sup>25</sup> In base agli spostamenti dal valore basale normale a quello potenzialmente significativo da un punto di vista clinico rilevato a vari stadi post-basale in tutti gli studi clinici. Gli spostamenti nei valori del T<sub>4</sub> totale, T<sub>4</sub> libero, T<sub>3</sub> totale e T<sub>3</sub> libero, sono definiti come < 0,8 x LLN (pmol/l), e lo spostamento nel valore del TSH è definito come > 5 mIU/l in ogni momento.

<sup>26</sup> In base all'aumento della frequenza degli eventi di vomito nei pazienti anziani (≥ 65 anni di età).

<sup>27</sup> In base agli spostamenti dal valore basale normale a quello potenzialmente significativo da un punto di vista clinico rilevato a vari stadi post-basale in tutti gli studi clinici. Gli spostamenti nei valori dei globuli bianchi (white blood cells – WBCs) sono definiti come ≤ 3x10<sup>9</sup> cellule/l in ogni momento.

<sup>28</sup> In base agli spostamenti dal valore basale normale a quello potenzialmente significativo da un punto di vista clinico rilevato a vari stadi post-basale in tutti gli studi clinici. Gli spostamenti nei valori degli eosinofili sono definiti come > 1x10<sup>9</sup> cellule/l in ogni momento.

<sup>29</sup> Lo spostamento nel valore dei neutrofili da ≥ 1,5x10<sup>9</sup> cellule/l al basale a < 0,5x10<sup>9</sup> cellule/l in ogni fase durante il trattamento.

<sup>30</sup> In base ai risultati di sindrome metabolica segnalata come evento avverso ottenuti da tutti gli studi clinici con quetiapina.

<sup>31</sup> In alcuni pazienti, un peggioramento di oltre un fattore metabolico fra peso, glucosio ematico e lipidi è stato osservato negli studi clinici (vedere paragrafo 4.4).

In seguito all'uso di neurolettici sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT, aritmia ventricolare, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco e torsioni di punta, che vengono considerati effetti di classe.

In studi clinici a breve termine controllati con placebo su schizofrenia e mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per la quetiapina e 8,0% per il placebo; mania bipolare: 11,2% per la quetiapina e 11,4% per il placebo). In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata dell'8,9% per la quetiapina rispetto al 3,8% per il placebo, sebbene l'incidenza degli eventi avversi individuali (per es. acatisia, disturbi extrapiramidali, tremore, discinesia, distonia, irrequietezza, contrazioni muscolari involontarie, ipereattività psicomotoria e rigidità muscolare) sia stata generalmente bassa e non abbia mai superato il 4% in nessun gruppo di trattamento.

Il trattamento con quetiapina è risultato associato a una lieve riduzione dose-dipendente dei livelli degli ormoni tiroidei, in particolare del T<sub>4</sub> totale e del T<sub>4</sub> libero. La riduzione del T<sub>4</sub> totale e del T<sub>4</sub> libero è massima

durante le prime 2-4 settimane di trattamento con quetiapina e non si riducono ulteriormente nel corso della terapia a lungo termine. In quasi tutti i casi, gli effetti sul T<sub>4</sub> totale e T<sub>4</sub> libero si sono risolti con la sospensione del trattamento con quetiapina indipendentemente dalla durata del trattamento.

Solamente alle dosi più elevate sono stati riscontrati decrementi più contenuti dei livelli di T<sub>3</sub> totale e di T<sub>3</sub> inversa. Non sono state rilevate variazioni dei livelli di TBG e, in genere, aumenti associati dei livelli di TSH, ciò ad indicare che la quetiapina non provoca un ipotiroidismo clinicamente rilevante.

#### **Bambini e adolescenti (da 10 a 17 anni di età)**

Le stesse reazioni avverse sopra descritte per gli adulti devono essere prese in considerazione anche per bambini e adolescenti.

La tabella seguente maggiore riassume le reazioni avverse che si verificano con maggiore frequenza in bambini e adolescenti (10-17 anni di età) rispetto alla popolazione adulta o le reazioni avverse che non sono state identificate nella popolazione adulta.

La frequenza degli eventi avversi è ordinata come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ )	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
<i>Molto comune:</i>	Aumento dell'appetito
<i>Esami diagnostici</i>	
<i>Molto comune:</i>	Aumento della prolattina <sup>1</sup> , aumento della pressione sanguigna <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
<i>Molto comune:</i>	Sintomi extrapiramidali <sup>3</sup>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
<i>Comune:</i>	Irritabilità <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Livelli di prolattina (pazienti < 18 anni di età): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) maschi; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) femmine, in ogni momento della giornata. Meno dell'1% dei pazienti ha avuto un incremento dei livelli di prolattina > 100 µg/l.

<sup>2</sup> In base a cambiamenti superiori ai valori soglia clinicamente significativi (adattati ai criteri del National Institutes of Health) o incrementi > 20 mmHg per la pressione sistolica o > 10 mmHg per la pressione diastolica osservati in qualsiasi momento della giornata in due studi acuti (3-6 settimane) controllati con placebo nei bambini e negli adolescenti.

<sup>3</sup> Vedere paragrafo 5.1

<sup>4</sup> Nota: La frequenza è coerente con quella osservata negli adulti, ma l'irritabilità può essere associata a differenti implicazioni cliniche nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Casi letali sono stati osservati in uno studio clinico a seguito di un sovradosaggio acuto di 13,6 grammi, e nell'esperienza post-marketing con dosi di 6 grammi di sola quetiapina. Tuttavia, è stata descritta la sopravvivenza dei pazienti in caso di sovradosaggio acuto fino a 30 g. Nell'esperienza post-marketing ci sono stati casi molto rari di morte o coma da sovradosaggio della sola quetiapina.

Inoltre, i seguenti effetti sono stati segnalati in caso di sovradosaggio in monoterapia con quetiapina: prolungamento dell'intervallo QT, convulsioni, stato epilettico, raddomiosi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, delirio e/o agitazione.

I pazienti con pre-esistente malattia cardiovascolare grave possono presentare un aumento del rischio degli effetti del sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4).

In generale, i segni e i sintomi riferiti sono imputabili a un aumentato effetto delle proprietà farmacologiche note del principio attivo, quali sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione.

### **Gestione del sovradosaggio**

Non esiste un antidoto specifico per la quetiapina. In caso di segni gravi deve essere presa in considerazione la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci e si raccomanda una terapia intensiva, con instaurazione e mantenimento della pervietà delle vie aeree a supporto di un'adeguata ossigenazione e ventilazione, e monitoraggio e supporto della funzionalità cardiovascolare. Sebbene non sia stata valutata la prevenzione dell'assorbimento nei casi di sovradosaggio, una lavanda gastrica può essere utilizzata in avvelenamenti gravi e, se possibile, deve essere effettuata entro un'ora dall'ingestione. Deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo.

In caso di sovradosaggio di quetiapina, l'ipotensione refrattaria deve essere trattata con appropriate misure quali infusione di agenti endovenosi e/o simpatico mimetici. Epinefrina e dopamina devono essere evitate, poiché la stimolazione beta può peggiorare l'ipotensione nella situazione di blocco alfa indotta dalla quetiapina.

Lo stretto controllo medico e il monitoraggio devono continuare fino alla guarigione del paziente.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antipsicotici; diazepine, oxazepine, tisazepine e oxepine.

Codice ATC: N05AH04.

#### **Meccanismo d'azione:**

La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. La quetiapina e il metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano, interagiscono con un ampio spettro di recettori per neurotrasmettitori. La quetiapina e la norquetiapina presentano affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT<sub>2</sub>) e dopaminergici D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori 5HT<sub>2</sub> rispetto ai recettori D<sub>2</sub> contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione della quetiapina a indurre reazioni extrapiramidali (EPS) rispetto agli antipsicotici tipici.

In aggiunta, la norquetiapina ha un'elevata affinità per il trasportatore della noradrenalina (NET). La quetiapina e la norquetiapina possiedono inoltre elevata affinità per i recettori istaminergici e  $\alpha_1$ -adrenergici e un'affinità ridotta per i recettori  $\alpha_2$ -adrenergici e serotoninergici 5HT<sub>1</sub>. La quetiapina non presenta un'apprezzabile affinità per i recettori colinergici muscarinici o per i recettori delle benzodiazepine.

#### **Effetti farmacodinamici:**

La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, quale il test di evitamento attivo. Inoltre antagonizza l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta la concentrazione dei metaboliti della dopamina considerati indicatori neurochimici dell'attività di blocco dei recettori D<sub>2</sub>.

Nei test preclinici di predittività delle reazioni extrapiramidali, la quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici tipici dimostrando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. La quetiapina provoca solo una debole catalessia alle dosi efficaci per bloccare i recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Dopo somministrazione cronica, la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico attraverso un blocco della depolarizzazione dell'area mesolimbica senza effetto sull'area nigrostriatale in cui sono presenti i neuroni dopaminergici. Dopo somministrazione acuta e cronica, la quetiapina presenta una disposizione minima a indurre manifestazioni distoniche nelle scimmie Cebus sensibilizzate all'aloiperidolo o libere da trattamento farmacologico (vedere sezione 4.8).

### **Efficacia clinica:**

In tre studi clinici controllati con placebo in pazienti con schizofrenia in cui la quetiapina è stata somministrata in dosi variabili non vi è stata nessuna differenza nell'incidenza di reazioni extrapiramidali o nell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra il gruppo trattato con quetiapina e il gruppo placebo. In uno studio controllato con placebo condotto per valutare dosi fisse di quetiapina comprese tra 75 e 750 mg/die non è stato rilevato aumento delle reazioni extrapiramidali o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

In quattro studi controllati con placebo, sono state valutate dosi di quetiapina fino a 800 mg/die per il trattamento degli episodi da moderati a gravi di mania bipolare. Due dei quattro studi sono stati condotti in monoterapia e due con l'aggiunta di litio o valproato. Non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento con quetiapina o placebo nell'incidenza degli effetti extrapiramidali o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

In studi clinici controllati con placebo su pazienti anziani con psicosi associata alla demenza, l'incidenza di eventi cerebrovascolari per 100 pazienti/anno non è stata più alta nei pazienti trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo.

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi, la quetiapina ha dimostrato efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali a 3 e 12 settimane in due studi in monoterapia. Non ci sono dati derivati da studi a lungo termine che dimostrino l'efficacia della quetiapina nel prevenire successivi episodi maniacali o depressivi. I dati relativi alla somministrazione di quetiapina in associazione con valproato o litio nel trattamento degli episodi maniacali acuti da moderati a severi a 3 e 6 settimane sono limitati; comunque la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati hanno mostrato un effetto additivo alla terza settimana. Un secondo studio non ha dimostrato effetti additivi alla sesta settimana.

La dose media di quetiapina nell'ultima settimana nei pazienti responder è stata circa 600 mg/die e circa l'85% dei pazienti responder assunto una dose variabile da 400 a 800 mg/die.

In quattro studi clinici della durata di 8 settimane in pazienti con episodi depressivi da moderati a severi affetti da disturbo bipolare I e II, la quetiapina a rilascio immediato è stata significativamente superiore al placebo nei pazienti trattati, in termini di misure di esito rilevanti quali: miglioramento medio della MADRS e risposta clinica definita come almeno un miglioramento del 50 % del punteggio totale MADRS rispetto al basale. Non vi è stata differenza di entità dell'effetto tra i pazienti che hanno ricevuto 300 mg di quetiapina a rilascio immediato e quelli che hanno ricevuto una dose di 600 mg.

Nella fase di prosecuzione di questi due studi, è stato dimostrato che il trattamento a lungo termine dei pazienti che avevano risposto alla quetiapina a rilascio immediato 300 mg o 600 mg era efficace nei sintomi depressivi rispetto al trattamento con placebo, ma non in quelli maniacali.

In due studi di prevenzione delle ricadute su pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, che hanno valutato la quetiapina in associazione a stabilizzatori dell'umore, l'associazione con quetiapina è risultata superiore agli stabilizzatori in monoterapia nell'aumentare il tempo di recidiva di qualunque episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo). La quetiapina è stata somministrata due volte al giorno, per un totale di 400 mg - 800 mg/die come terapia di associazione con litio o valproato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che la quetiapina è efficace nella schizofrenia e nella mania in duplice somministrazione giornaliera, nonostante la quetiapina abbia un'emivita farmacocinetica di circa 7 ore. Ciò è supportato da uno studio con la tomografia ad emissione di positroni (PET) i cui dati dimostrano che il legame di quetiapina con i recettori 5HT<sub>2</sub> e D<sub>2</sub> si mantiene per 12 ore. Non sono state studiate efficacia e sicurezza di dosi superiori a 800 mg/die.

L'efficacia a lungo termine della quetiapina a rilascio immediato nella prevenzione delle ricadute schizofreniche non è stata verificata in studi clinici in cieco. Negli studi clinici in aperto su pazienti con schizofrenia, la quetiapina si è dimostrata efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la prosecuzione della terapia nei pazienti che avevano dimostrato un'iniziale risposta al trattamento, suggerendo un'efficacia nel lungo termine.

In studi clinici in monoterapia controllati con placebo su pazienti con conta basale dei neutrofili  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , l'incidenza di almeno un episodio di neutrofili  $< 1,5 \times 10^9/l$  è stata dell'1,72% in pazienti trattati con quetiapina e dello 0,73% in pazienti trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati con placebo, in aperto, verso un confronto attivo; pazienti con una conta basale dei neutrofili  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ), l'incidenza di almeno un episodio di neutrofili  $< 0,5 \times 10^9/l$  è stata dello 0,21% in pazienti trattati con quetiapina e dello 0% in pazienti trattati con placebo e l'incidenza  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  è stata dello 0,75% in pazienti trattati con quetiapina e dello 0,11% in pazienti trattati con placebo.

#### Opacità della cataratta/del cristallino

In uno studio clinico per valutare il potenziale di induzione di cataratta della quetiapina (200 – 800 mg/die) rispetto al risperidone (2-8 mg) in pazienti con schizofrenia o con disturbo schizoaffettivo, la percentuale di pazienti con aumento di opacità del cristallino è stata non superiore per la quetiapina (4%) rispetto al risperidone (10%) in seguito ad esposizioni di almeno 21 mesi.

#### **Bambini e adolescenti (da 10 a 17 anni di età)**

L'efficacia e la sicurezza della quetiapina sono state valutate in uno studio controllato con placebo di 3 settimane per il trattamento della mania (n=284 pazienti, età 10-17). Circa il 45% delle pazienti ha avuto una diagnosi aggiuntiva di ADHD. In aggiunta, è stato effettuato uno studio di 6 settimane controllato con placebo per il trattamento della schizofrenia (n=222 pazienti, età 13-17). In entrambi gli studi, sono stati esclusi i pazienti con nota carenza di risposta alla quetiapina. Il trattamento con quetiapina iniziava con 50 mg/die, e al giorno 2 veniva incrementato a 100 mg/die; successivamente la dose era aggiustata al livello ottimale (mania 400-600 mg/die; schizofrenia 400-800 mg/die) tramite incrementi di 100 mg/die, somministrati due o tre volte al giorno.

Nello studio sulla mania, le differenze della modificazione delle medie ai minimi quadrati dalla linea di base nel punteggio totale YMRS (attivo meno placebo) sono state -5,21 per la quetiapina 400 mg/die e -6,56 per la quetiapina 800 mg/die. Le velocità di risposta (aumento YMRS  $\geq 50\%$ ) sono state del 64% per la quetiapina 400 mg/die, 58% per 600 mg/die e 37% per il placebo.

Nello studio della schizofrenia, le differenze della modificazione delle medie ai minimi quadrati dalla linea di base nel punteggio totale PANSS (attivo meno placebo) sono state -8,16 per la quetiapina 400 mg/die e -9,29 per la quetiapina 800 mg/die. Né a regime di basse dosi (400 mg/die) né quello ad alte dosi (800 mg/die) la quetiapina è risultata presentare percentuali di risposta maggiore nei pazienti rispetto al placebo, risposta definita come una riduzione del 30% della linea di base del punteggio totale PANSS. Sia nella mania che nella schizofrenia, dosi più alte comportano una riduzione numerica delle velocità di risposta.

Nessun dato è disponibile sul mantenimento dell'effetto o sulla prevenzione in questa fascia di età.

Una fase in aperto di 26 settimane del trial in acuto (n=380 pazienti), con dosi flessibili di quetiapina da 400 mg a 800 mg al giorno, ha fornito dati aggiuntivi di tollerabilità. Aumenti della pressione sanguigna sono stati segnalati in bambini e adolescenti e aumento dell'appetito, incremento ponderale, sintomi extrapiramidali, e aumento della prolattina sierica sono stati segnalati con frequenza più alta nei bambini e negli adolescenti rispetto ai pazienti adulti (vedi sezioni 4.4 e 4.8).

#### Sintomi extrapiramidali

In uno studio clinico in monoterapia a breve termine controllato con placebo effettuato su pazienti adolescenti (13-17 anni di età) con schizofrenia, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del



12,9% per la quetiapina e del 5,3% per il placebo, sebbene l'incidenza di effetti indesiderati (es. acatisia, tremore, disturbi extrapiramidali, ipocinesia, irrequietezza, iperattività psicomotoria, rigidità muscolare, discinesia) non ha superato il 4,1% in ogni classe di trattamento. In uno studio clinico in monoterapia a breve termine controllato con placebo su pazienti adolescenti e bambini (10-17 anni di età) con mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del 3,6% per la quetiapina e dell'1,1% per il placebo. In uno studio in aperto a lungo termine sulla schizofrenia e la mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali associati al trattamento è stata del 10%.

#### Aumento di peso

In uno studio clinico a breve termine su popolazione pediatrica (10-17 anni età), il 17% dei pazienti trattati con quetiapina e il 2,5% dei pazienti trattati con placebo ha aumentato il peso corporeo di  $\geq 7\%$ . Un incremento di almeno 0,5 deviazioni standard dalla linea di base del *Body Mass Index* (BMI) è stato usato come misura di modificazione clinicamente significativa, quando aggiustata per la normale crescita durante tale periodo; il 18,3% dei pazienti che sono stati trattati con quetiapina per almeno 26 settimane ricade in questa classe.

#### Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico

Nei pazienti affetti da schizofrenia coinvolti in questi studi, l'incidenza di eventi associati al suicidio è stata per i pazienti di età pediatrica, dell'1,4% per la quetiapina (2/147) e dell'1,3 % per il placebo (1/75), per i pazienti di età < di 18 anni. Negli studi clinici a breve termine controllati con placebo su pazienti pediatrici con mania bipolare, l'incidenza degli eventi associati al suicidio è stata dell'1,0% (2/193) per la quetiapina e dello 0% (0/90) per il placebo, nei pazienti < 18 anni di età.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione orale la quetiapina è ben assorbita e ampiamente metabolizzata. La somministrazione con il cibo non modifica in maniera significativa la biodisponibilità della quetiapina. La quetiapina è legata per circa l'83% alle proteine plasmatiche. Le concentrazioni molarie massime allo stato stazionario del metabolita attivo norquetiapina sono pari al 35% di quelle osservate con la quetiapina. L'emivita di eliminazione della quetiapina e della norquetiapina è approssimativamente 7 e 12 ore rispettivamente.

Le farmacocinetiche della quetiapina e delle norquetiapina sono lineari nell'intervallo di dosi approvato. La cinetica della quetiapina non differisce fra uomini e donne.

La clearance media della quetiapina negli anziani è circa il 30-50% più bassa di quella trovata negli adulti fra 18 e 65 anni di età.

Dopo somministrazione di quetiapina radiomarcata, il prodotto viene ampiamente metabolizzato a livello epatico e si ritrova immutato nelle urine e nelle feci in quantità inferiore al 5% del prodotto originale. Circa il 73% della radioattività si ritrova nelle urine e il 21% nelle feci. Il valore medio di clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% in soggetti con insufficienza epatica (cirrosi alcolica stabile). Poiché la quetiapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico, i pazienti con insufficienza epatica possono presentare livelli plasmatici del farmaco più elevati e necessitare di un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. La norquetiapina è principalmente prodotta ed eliminata dal CYP3A4.

È stato dimostrato che la quetiapina ed alcuni dei suoi metaboliti (inclusa la norquetiapina) sono deboli inibitori in vitro delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P45 dell'uomo. *In vitro*, l'inibizione dei CYP è stata osservata solo a concentrazioni circa 5-50 volte più elevate di quelle riscontrabili nell'uomo a dosi comprese tra 300 e 800 mg/die. Sulla base di queste osservazioni in vitro è improbabile che

l'associazione di quetiapina con altri farmaci provochi un'inibizione clinicamente rilevabile del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450.

### **Bambini e adolescenti (da 10 a 17 anni di età)**

Dati di farmacocinetica sono stati rilevati in 9 bambini di età fra 10-12 anni di età e 12 adolescenti, che erano in trattamento con 400 mg di quetiapina due volte il giorno. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici normalizzati in base alla dose del composto progenitore, la quetiapina, sono risultati generalmente simili nei bambini e negli adolescenti (10-17 anni di età) rispetto agli adulti, sebbene la  $C_{max}$  nei bambini sia risultata pari al valore estremo più elevato dell'intervallo osservato negli adulti. L'AUC e la  $C_{max}$  del metabolita attivo, la norquetiapina, sono risultate approssimativamente del 62% e 49% nei bambini (10 -12 anni di età) e del 28% e 14% negli adolescenti (13-17 anni di età) nei confronti dei valori rispettivi negli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti genotossici da parte della quetiapina. Le seguenti alterazioni si sono presentate in animali da laboratorio a livelli di esposizione clinicamente rilevanti, sebbene non siano state confermate in studi clinici a lungo termine.

Nei ratti è stata osservata una deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea; nei macachi cinomolgi, invece, sono stati osservati ipertrofia delle cellule follicolari della tiroide, abbassamento dei livelli di  $T_3$  nel plasma, diminuzione delle concentrazioni di emoglobina e della conta dei globuli bianchi e rossi ematici; opacità del cristallino e della cataratta nei cani (per opacità di cristallino e cataratta vedere paragrafo 5.1).

In base a tali dati, i benefici del trattamento con quetiapina devono essere bilanciati rispetto al rischio per la sicurezza del paziente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti:**

#### ***Nucleo:***

Povidone (K30)  
Calcio idrogenofosfato diidrato  
Cellulosa microcristallina  
Amido di sodio glicolato Tipo A  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra  
Talco

#### ***Rivestimento:***

Ipromellosa 6 cps  
Macrogol 400  
Diossido di titanio (E171)  
Ferro ossido giallo (E172) (compresse da 25 mg, 100 mg e 150 mg)  
Ferro ossido rosso (E172) (compresse da 25 mg)  
Inchiostro nero contenente gommalacca, ferro ossido nero e glicole propilenico (compresse da 100 mg, 150 mg, 200 mg e 300 mg).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone (HDPE) e Blister (PVC/Alluminio)

Confezioni:

Flaconi

Quetiapina Pfizer 25 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg: 100, 250, 500 o 1000 compresse.

Quetiapina Pfizer 300 mg: 60, 100, 250, 500 o 1000 compresse.

Blister: 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 o 240 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alle disposizioni locali.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71

04100 Latina

### **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 039998012/M - "25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998024/M - "25 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998036/M - "25 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998048/M - "25 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998051/M - "100 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998063/M - "100 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998075/M - "100 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998087/M - "100 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998099/M - "150 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998101/M - "150 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998113/M - "150 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998125/M - "150 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998137/M - "200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998149/M - "200 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998152/M - "200 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998164/M - "200 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998176/M - "300 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998188/M - "300 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998190/M - "300 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998202/M - "300 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998214/M - "300 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 039998226/M - "25 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/AL  
AIC n. 039998238 /M - "25 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 039998240/M - "25 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998253/M - "25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998265/M - "25 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998277/M - "25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998289/M - "25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998291/M - "25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998303/M - "25 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998315/M - "25 mg compresse rivestite con film" 180 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998327/M - "25 mg compresse rivestite con film" 240 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998339/M - "100 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/AL  
AIC n. 039998341/M - "100 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998354/M - "100 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998366/M - "100 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998378/M - "100 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998380/M - "100 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998392/M - "100 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998404/M - "100 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998416/M - "100 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998428/M - "100 mg compresse rivestite con film" 180 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998430/M - "100 mg compresse rivestite con film" 240 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998442/M - "150 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/AL  
AIC n. 039998455/M - "150 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998467/M - "150 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998479/M - "150 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998481/M - "150 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998493/M - "150 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998505/M - "150 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998517/M - "150 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998529/M - "150 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998531/M - "150 mg compresse rivestite con film" 180 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998543/M - "150 mg compresse rivestite con film" 240 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998556/M - "200 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/AL  
AIC n. 039998568/M - "200 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998570/M - "200 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998582/M - "200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998594/M - "200 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998606/M - "200 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998618/M - "200 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998620/M - "200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998632/M - "200 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998644/M - "200 mg compresse rivestite con film" 180 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998657/M - "200 mg compresse rivestite con film" 240 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998669/M - "300 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/AL  
AIC n. 039998671/M - "300 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998683/M - "300 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998695/M - "300 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998707/M - "300 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998719/M - "300 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998721/M - "300 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998733/M - "300 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998745/M - "300 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998758/M - "300 mg compresse rivestite con film" 180 compresse in blister PVC/AL  
AIC n. 039998760/M - "300 mg compresse rivestite con film" 240 compresse in blister PVC/AL

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 09/03/2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

05/2012

Agenzia Italiana del Farmaco