

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quetiapina Teva Italia 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 50 mg contiene 50 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Ogni compressa da 150 mg contiene 150 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Ogni compressa da 200 mg contiene 200 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Ogni compressa da 300 mg contiene 300 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Ogni compressa da 400 mg contiene 400 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

50 mg

Compresse rivestite con film, di colore marrone, biconvesse, oblunghe, con l'incisione "Q 50" su un lato

150 mg

Compresse rivestite con film, di colore bianco, biconvesse, oblunghe con l'incisione "Q 150" su un lato

200 mg

Compresse rivestite con film, di colore giallo, biconvesse, oblunghe con l'incisione "Q 200" su un lato

300 mg

Compresse rivestite con film, di colore giallo chiaro, biconvesse, oblunghe con l'incisione "Q 300" su un lato

400 mg

Compresse rivestite con film, di colore bianco, biconvesse, oblunghe con l'incisione "Q 400" su un lato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quetiapina Teva Italia è indicato per:

- trattamento della schizofrenia,
- trattamento del disturbo bipolare:
 - o per il trattamento degli episodi maniacali di entità da moderata a grave nel disturbo bipolare
 - o per il trattamento degli episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare
 - o per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti affetti da disturbo bipolare, che hanno risposto in precedenza al trattamento con quetiapina.
- trattamento aggiuntivo (add-on) degli episodi depressivi maggiori nei pazienti con Disturbi Depressivi Maggiori (MDD) con risposta sub-ottimale alla monoterapia antidepressiva (vedere Paragrafo 5.1). Prima di iniziare il trattamento, il medico deve prendere in considerazione il profilo di sicurezza di quetiapina (vedere Paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Esistono diversi schemi di dosaggio per ciascuna indicazione. Bisogna pertanto assicurarsi che i pazienti ricevano informazioni chiare sul dosaggio più appropriato per la loro patologia.

Quetiapina Teva Italia deve essere somministrata una volta al giorno, lontano dai pasti. Le compresse devono essere inghiottite intere, e non divise, masticate o frantumate.

Adulti:

Per il trattamento della schizofrenia e degli episodi maniacali da moderati a gravi associati a disturbo bipolare

Quetiapina Teva Italia deve essere somministrata almeno un'ora prima dei pasti. La dose giornaliera all'inizio della terapia è pari a 300 mg al giorno 1 e a 600 mg al giorno 2. La dose giornaliera raccomandata è di 600 mg, tuttavia, se è clinicamente giustificato, il dosaggio può essere aumentato a 800 mg al giorno. La dose deve essere aggiustata in un intervallo di dosaggio efficace, compreso tra 400 mg e 800 mg al giorno, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del paziente. Per la terapia di mantenimento della schizofrenia non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare

Quetiapina Teva Italia deve essere somministrata alla sera prima di coricarsi. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. Negli studi clinici non è stato osservato 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 dalla somministrazione di una dose pari a 600 mg. Dosi superiori a 300 mg devono essere somministrate da medici esperti nel trattamento del disturbo bipolare. In singoli pazienti, nel caso si manifestassero problemi di tollerabilità, studi clinici hanno indicato che può essere considerata una riduzione della dose a un minimo di 200 mg.

Per la prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare

Per prevenire le recidive di episodi maniacali, misti o depressivi nel disturbo bipolare, i pazienti che hanno risposto a quetiapina per il trattamento acuto del disturbo bipolare devono proseguire la terapia con quetiapina allo stesso dosaggio somministrato alla sera prima di coricarsi. La dose di Quetiapina Teva Italia può essere variata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità individuale entro un range di 300-800 mg/die. È importante utilizzare la dose minima efficace per la terapia di mantenimento.

Per il trattamento aggiuntivo di episodi depressivi maggiori associati a MDD:

Quetiapina Teva Italia deve essere somministrata prima di coricarsi. All'inizio della terapia, la dose giornaliera è pari a 50 mg nei Giorni 1 e 2, e 150 mg nei Giorni 3 e 4. L'effetto antidepressivo è stato osservato alle dosi di 150 e 300 mg/die in studi clinici a breve termine come terapia aggiuntiva (in associazione con amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina – vedere Paragrafo 5.1) e alla dose di 50 mg/die in studi clinici a breve termine condotti in monoterapia. A dosi superiori aumenta il rischio di insorgenza di eventi avversi. Il medico deve pertanto accertarsi che venga utilizzata la dose minima efficace per il trattamento, iniziando con 50 mg/die. L'eventuale incremento del dosaggio da 150 a 300 mg/die deve essere effettuato in base alla valutazione del singolo paziente.

Passaggio dalla terapia con quetiapina compresse a rilascio immediato:

Per garantire una modalità di somministrazione più comoda, i pazienti trattati attualmente con dosi suddivise di quetiapina compresse a rilascio immediato, possono passare al trattamento con Quetiapina Teva Italia compresse a rilascio prolungato alla dose totale giornaliera equivalente da assumere una volta al giorno. Possono essere necessari aggiustamenti individuali del dosaggio.

Anziani:

Come per altri antipsicotici ed antidepressivi, quetiapina deve essere somministrata con cautela negli anziani, in particolare durante il periodo iniziale di somministrazione. Può essere necessario che l'incremento progressivo della dose di Quetiapina Teva Italia debba avvenire più lentamente e che la dose terapeutica giornaliera debba essere più bassa rispetto ai pazienti giovani. Nei pazienti anziani la clearance plasmatica

media di quetiapina è risultata ridotta del 30% - 50% in confronto ai pazienti più giovani. La dose iniziale per i pazienti anziani è pari a 50 mg/die. La dose può essere aumentata con incrementi di 50 mg/die fino a raggiungere un dosaggio efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente.

Nei pazienti anziani con episodi depressivi maggiori associati a MDD, la dose iniziale deve essere pari a 50 mg/die ai Giorni 1-3, aumentando a 100 mg/die al Giorno 4 e a 150 mg/die al Giorno 8. Deve essere utilizzata la dose minima efficace, iniziando con 50 mg/die. Qualora fosse richiesto un aumento della dose a 300 mg/die sulla base della valutazione del singolo paziente, questo incremento deve essere effettuato non prima del Giorno 22 di trattamento.

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

Popolazione pediatrica:

La quetiapina non deve essere utilizzata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati che ne supportino l'uso in questa fascia di età. I dati al momento disponibili provenienti da studi clinici controllati verso placebo sono riportati ai paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Danno renale:

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con danno renale.

Compromissione della funzionalità epatica:

La quetiapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico. Pertanto, la quetiapina deve essere impiegata con cautela in pazienti con compromissione epatica nota, particolarmente durante le fasi iniziali del trattamento. La dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica deve essere di 50 mg/die. La dose può essere aumentata con incrementi giornalieri di 50 mg/die fino a raggiungere la 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 elencati al Paragrafo 6.1.

La somministrazione concomitante degli inibitori del citocromo P450 3A4, come gli inibitori dell'HIV-proteasi, agenti antifungini azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone, è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Poiché la quetiapina è approvata per diverse indicazioni, si deve tener conto del profilo di sicurezza del farmaco rispetto alla diagnosi del singolo paziente e alla dose da somministrare.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine nei pazienti con MDD non sono state valutate come trattamento aggiuntivo, tuttavia l'efficacia e la sicurezza a lungo termine sono state valutate in pazienti adulti sottoposti a monoterapia (vedere Paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica:

La quetiapina non deve essere utilizzata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati che ne supportino l'uso in questa fascia di età. Gli studi clinici con quetiapina hanno evidenziato che, in aggiunta al noto profilo di sicurezza osservato negli adulti (vedere Paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si verificano con una frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento dell'appetito, innalzamento della prolattina sierica, vomito, riniti e sincope) o possono avere differenti implicazioni per bambini e adolescenti (sintomi extrapiramidali e irritabilità), mentre uno di questi non era mai stato riportato precedentemente negli studi condotti in soggetti adulti (aumento della pressione arteriosa). Nei bambini e negli adolescenti sono state osservate anche alterazioni dei test di funzionalità tiroidea.

Inoltre, in termini di sicurezza le implicazioni a lungo termine del trattamento con Quetiapina Teva Italia sulla crescita e sulla maturazione non sono state analizzate oltre le 26 settimane. Le implicazioni a lungo termine relative allo sviluppo cognitivo e comportamentale non sono note.

Negli studi clinici controllati con placebo condotti su pazienti bambini e adolescenti, la quetiapina è stata associata ad un' aumentata incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo nei pazienti trattati per schizofrenia, mania bipolare e depressione bipolare (vedere Paragrafo 4.8).

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico:

La depressione è associata ad un aumentato rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino ad una remissione significativa. Poiché tale miglioramento potrebbe non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino al raggiungimento di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale si è osservato che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci del miglioramento.

Inoltre, il medico deve considerare il rischio potenziale di eventi correlati al suicidio dopo brusca interruzione del trattamento con quetiapina, dovuti ai noti fattori di rischio della patologia in questione.

Anche altri disturbi psichiatrici per i quali viene prescritta la quetiapina possono essere associati ad un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Oltre a ciò, queste patologie possono esistere in comorbilità con episodi depressivi maggiori. Le stesse precauzioni seguite per il trattamento di pazienti con episodi depressivi maggiori devono perciò essere adottate durante il trattamento di pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici.

I pazienti con un'anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o coloro che mostrano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento sono esposti ad un rischio maggiore di ideazione suicidaria o tentativo di suicidio, e devono pertanto essere sottoposti a stretta sorveglianza durante il trattamento. Una metanalisi condotta su studi clinici controllati con placebo con farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumentato rischio di comportamento suicidario con l'uso di antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore a 25 anni.

Durante la terapia deve essere effettuato un attento monitoraggio dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e in seguito a variazioni del dosaggio. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di controllare qualsiasi eventuale peggioramento clinico, comportamento o ideazione suicidaria e variazioni inusuali del comportamento, e di richiedere immediatamente un intervento medico se tali sintomi si presentano.

In studi clinici controllati con placebo a più breve termine condotti su pazienti con episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare è stato osservato un incremento del rischio di eventi correlati al suicidio nei pazienti adulti giovani (di età inferiore a 25 anni) trattati con quetiapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,0% vs. 0%). Nell'ambito di studi clinici condotti in pazienti con MDD l'incidenza degli eventi correlati al suicidio rilevata in pazienti adulti giovani (età inferiore a 25 anni) era pari al 2,1% (3/144) per quetiapina e all'1,3% (1/75) per il placebo.

Rischio metabolico:

Dato il rischio di peggioramento del profilo metabolico, incluse le variazioni del peso corporeo, del glucosio ematico (vedere iperglicemia) e dei lipidi, che è stato riscontrato nell'ambito di studi clinici, i parametri metabolici dei pazienti devono essere valutati all'inizio del trattamento e le variazioni di questi parametri devono essere controllate regolarmente durante il trattamento. Il peggioramento di questi parametri deve essere gestito in modo clinicamente appropriato (vedere anche Paragrafo 4.8).

Sintomi extrapiramidali:

Negli studi clinici controllati con placebo nei pazienti adulti trattati per episodi depressivi maggiori correlati a disturbo bipolare e disturbo depressivo maggiore, la quetiapina è stata associata ad un aumento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

L'uso di quetiapina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione di agitazione soggettivamente spiacevole o disturbante e dalla necessità di muoversi, spesso accompagnata da un'incapacità a rimanere seduti o fermi. Ciò è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che manifestino questi sintomi, l'incremento della dose potrebbe rivelarsi nocivo.

Discinesia tardiva:

Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva si deve considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia con quetiapina. I sintomi di discinesia tardiva possono peggiorare o persino insorgere 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, quali sedazione (vedere Paragrafo 4.8). Negli studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare e disturbo depressivo maggiore, l'insorgenza di tale evento si verifica generalmente entro i primi 3 giorni di trattamento ed è principalmente di intensità da lieve a moderata. I pazienti che manifestino sonnolenza di grave intensità, possono richiedere controlli più frequenti per un periodo minimo di 2 settimane dall'insorgenza di sonnolenza, o fino al miglioramento dei sintomi, e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Ipotensione ortostatica:

Il trattamento con quetiapina è stato associato ad ipotensione ortostatica e vertigini correlate (vedere Paragrafo 4.8) i quali, analogamente alla sonnolenza, insorgono solitamente durante la fase iniziale di titolazione del dosaggio. Ciò può aumentare il verificarsi di lesioni accidentali (cadute), specialmente nella popolazione anziana. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela fino a quando non saranno a conoscenza della loro sensibilità individuale al farmaco.

La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari note, patologie cerebrovascolari o con altre condizioni predisponenti all'ipotensione. Una riduzione del dosaggio o una titolazione più graduale deve essere considerata se si verifica ipotensione ortostatica, soprattutto nei pazienti con patologia cardiovascolare sottostante.

Sindrome da apnea notturna:

Nei pazienti che usano quetiapina è stata riportata la sindrome da apnea notturna. Nei pazienti in trattamento concomitante con medicinali che deprimono il sistema nervoso centrale e che hanno una storia pregressa di apnea notturna, o sono a rischio di apnea notturna, come quelli in sovrappeso/obesi o di sesso maschile, la quetiapina deve essere usata con cautela.

Crisi epilettiche:

Gli studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di crisi epilettiche nei pazienti trattati con quetiapina o placebo. Non ci sono dati disponibili sull'incidenza di crisi epilettiche in pazienti con storia di disturbi epilettici. Come per gli altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con storia di crisi epilettiche (vedere Paragrafo 4.8).

Sindrome maligna da neurolettici:

La sindrome maligna da neurolettici è stata associata al trattamento con farmaci 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 creatin-fosfochinasi. In caso di comparsa di tali manifestazioni, il trattamento con quetiapina deve essere interrotto e deve essere instaurata un'appropriata terapia medica.

Neutropenia grave e agranulocitosi:

Negli studi clinici con quetiapina sono stati riportati casi di grave neutropenia (conta dei neutrofili $<0,5 \times 10^9/L$). La maggior parte degli episodi di neutropenia grave si è verificata entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata osservata un'apparente correlazione con il dosaggio. Durante l'esperienza di post-marketing, alcuni casi hanno avuto un esito fatale. I possibili fattori di rischio per

neutropenia comprendono pre-esistente riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue (WBC) ed un'anamnesi di neutropenia iatrogena. Tuttavia, alcuni casi si sono verificati in pazienti senza fattori di rischio pre-esistenti. La somministrazione di quetiapina deve essere interrotta nei pazienti con una conta dei neutrofili $<1,0 \times 10^9/L$. I pazienti devono essere controllati per possibili segni e sintomi di infezione, e la conta dei neutrofili deve essere regolarmente monitorata (fino a quando superi valori di $1,5 \times 10^9/L$) (vedere Paragrafo 5.1).

La neutropenia deve essere tenuta in considerazione in pazienti con infezione o febbre, in particolare in assenza di chiari fattori predisponenti, e deve essere gestita in modo clinicamente appropriato.

I pazienti devono essere avvisati di riferire immediatamente la comparsa di segni / sintomi compatibili con agranulocitosi o infezione (es. febbre, debolezza, letargia, o mal di gola) in qualsiasi momento durante la terapia con quetiapina. Tali pazienti devono avere una conta leucocitaria e conta assoluta dei neutrofili (ANC) eseguita tempestivamente, soprattutto in assenza di fattori predisponenti.

Effetti anticolinergici (muscarinici):

Norquetiapina, un metabolita attivo della quetiapina, ha un'affinità di grado da moderato a forte per molteplici sottotipi di recettori muscarinici. Questo contribuisce all'insorgenza di reazioni avverse al farmaco (ADR) che riflettono gli effetti anticolinergici quando la quetiapina è usata a dosi raccomandate, quando viene usata in concomitanza ad altri medicinali con effetti anticolinergici e in caso di sovradosaggio.

Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono trattamenti con effetti anticolinergici (muscarinici). Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con una diagnosi corrente o una storia pregressa di ritenzione urinaria, ipertrofia prostatica clinicamente rilevante, ostruzione intestinale o condizioni correlate, aumentata pressione intraoculare o glaucoma ad angolo chiuso (vedere Paragrafi 4.5, 4.8, 5.1 e 4.9).

Interazioni:

Vedere anche Paragrafo 4.5.

L'uso concomitante di quetiapina con potenti induttori enzimatici epatici come la carbamazepina o la fenitoina riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, con possibili ripercussioni sull'efficacia della terapia. Nei pazienti trattati con induttori enzimatici epatici, il trattamento con quetiapina può essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici della terapia superino i rischi della sospensione degli induttori enzimatici epatici. È importante che ogni variazione riguardante gli induttori sia graduale e, se necessario, sostituita da un farmaco non induttore (per es. sodio valproato).

Peso corporeo:

Nei pazienti trattati con quetiapina è stato riportato un aumento del peso corporeo; i pazienti devono essere monitorati e trattati in maniera clinicamente appropriata in base alle linee-guida dell'antipsicotico utilizzato (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Iperglicemia:

Raramente sono stati riportati casi di iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, compresi alcuni casi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In taluni casi un precedente aumento del peso corporeo poteva rappresentare un fattore predisponente. Pertanto, è consigliabile un appropriato monitoraggio clinico in base alle linee-guida dell'antipsicotico utilizzato. I pazienti trattati con qualsiasi farmaco antipsicotico, quetiapina inclusa, devono essere monitorati per possibili segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), mentre i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere regolarmente controllati per un possibile peggioramento del controllo del glucosio. Il peso deve essere sottoposto a controlli regolari.

Lipidi:

Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati aumenti dei trigliceridi e del colesterolo LDL e totale ed una riduzione del colesterolo HDL (vedere Paragrafo 4.8). Le variazioni dei lipidi devono essere gestite in modo clinicamente appropriato.

Prolungamento dell'intervallo QT:

La quetiapina, negli studi clinici e durante l'uso secondo le istruzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), non è stata associata ad incrementi persistenti dell'intervallo QT assoluto. Nell'esperienza di post-marketing il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato con quetiapina a dosi terapeutiche (vedere Paragrafo 4.8) e nel sovradosaggio (vedere Paragrafo 4.9). Come con altri antipsicotici, è necessaria cautela nella prescrizione di quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o anamnesi familiari di prolungamento del QT. E' necessario prestare cautela nella prescrizione di quetiapina con farmaci noti per allungare l'intervallo QT, o con neurolettici concomitanti, soprattutto nei soggetti anziani, nei pazienti con sindrome del QT lungo congenita, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesemia (vedere Paragrafo 4.5).

Cardiomiopatia e miocardite:

Sono stati segnalati casi di cardiomiopatia e miocardite nell'ambito di studi clinici e nel corso dell'esperienza di post-marketing; tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale con quetiapina. Il trattamento con quetiapina deve essere rivalutato nei pazienti con sospetto di cardiomiopatia o miocardite.

Interruzione del trattamento:

Dopo improvvisa interruzione del trattamento con quetiapina sono stati riportati sintomi da sospensione acuta quali insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri ed irritabilità. Si consiglia un'interruzione graduale, nell'arco di un periodo di almeno 1-2 settimane (vedere Paragrafo 4.8).

Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza:

L'uso della quetiapina non è autorizzato per il trattamento di psicosi correlata alla demenza.

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 3 volte del rischio di eventi 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 utilizzata con cautela nei pazienti con fattori di rischio per ictus.

In una metanalisi eseguita su farmaci antipsicotici atipici, è stato riportato un incremento del rischio di morte rispetto al placebo nei pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza. Tuttavia, in due studi clinici con quetiapina controllati verso placebo, della durata di 10 settimane nella stessa popolazione di pazienti (n=710; età media: 83 anni; range: 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 in pazienti anziani con demenza.

Disfagia:

Con quetiapina è stata riportata disfagia (vedere Paragrafo 4.8). La quetiapina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti a rischio di polmonite *ab ingestis*.

Stipsi e ostruzione intestinale:

La stipsi rappresenta un fattore di rischio per l'ostruzione intestinale. Stipsi e ostruzione intestinale sono stati riportati con quetiapina (vedere Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Sono compresi casi fatali in pazienti che hanno un maggior rischio di ostruzione intestinale, inclusi quelli in trattamento con terapie multiple concomitanti che riducono la motilità intestinale e/o quelli che potrebbero non riportare sintomi di stipsi. I pazienti con ostruzione intestinale/ileo devono essere sottoposti a un attento monitoraggio e a cure urgenti.

Tromboembolismo venoso (VTE):

Con l'uso di farmaci antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (VTE). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per VTE, è necessario identificare tutti i possibili fattori di rischio per VTE prima e durante il trattamento con quetiapina ed adottare appropriate misure preventive.

Pancreatite:

La pancreatite è stata evidenziata negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. Tra le segnalazioni post-marketing, mentre non per tutti i casi era possibile identificare i fattori di rischio, molti pazienti avevano fattori che sono noti per essere associati a pancreatite, come aumento dei trigliceridi (vedere Paragrafo 4.4), calcoli biliari, e il consumo di alcol.

Informazioni aggiuntive:

I dati relativi all'uso di quetiapina in associazione con valproato di sodio o litio negli episodi maniacali acuti da moderati a gravi sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è risultata ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati hanno evidenziato un effetto additivo alla terza settimana.

Uso improprio ed abuso:

Sono stati riportati casi di uso improprio ed abuso. Quetiapina deve essere prescritta con cautela a pazienti con storia di abuso di alcool o droghe.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché la quetiapina esplica la sua attività principale sul sistema nervoso centrale, la quetiapina deve essere somministrata con cautela in associazione con altri farmaci ad attività centrale e con alcol.

Deve essere prestata cautela nel trattamento di pazienti che ricevono altri medicinali con effetti anticolinergici (muscarinici) (vedere Paragrafo 4.4).

Il (CYP) 3A4 è il principale enzima del sistema del citocromo P450 responsabile del metabolismo della quetiapina. In uno studio di interazione in volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dosaggio di 25 mg) con ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha causato un aumento dell'AUC di quetiapina di 5-8 volte. Per tale motivo, l'uso concomitante di quetiapina con inibitori CYP3A4 è controindicato. Si raccomanda inoltre di non assumere quetiapina con succo di pompelmo.

In uno studio in pazienti trattati con dosi multiple per la valutazione della farmacocinetica di quetiapina, somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (noto induttore degli enzimi epatici), la co-somministrazione di carbamazepina ha aumentato significativamente la clearance della quetiapina. Questo incremento della clearance ha ridotto l'esposizione sistemica alla quetiapina (valutata tramite AUC) in media del 13% rispetto alla somministrazione di quetiapina, in monoterapia, sebbene in alcuni pazienti sia stato osservato un effetto più marcato. Come conseguenza di tale interazione possono prodursi concentrazioni plasmatiche ridotte, che possono interferire con l'efficacia della terapia con quetiapina. La somministrazione contemporanea di quetiapina e fenitoina (un altro induttore del sistema enzimatico microsomiale) ha indotto un marcato aumento della clearance della quetiapina, pari a circa il 450%. Nei pazienti in trattamento con induttori degli enzimi epatici, il trattamento con quetiapina può essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici della quetiapina superino il rischio della sospensione degli induttori enzimatici epatici. E' importante che ogni variazione di tali induttori avvenga gradualmente e, se necessario, che venga sostituita da un farmaco non induttore (per es. valproato di sodio) (vedere Paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di antidepressivi a base di imipramina (un noto inibitore del CYP 2D6) o fluoxetina (un noto inibitore del CYP 3A4 e del CYP 2D6) non altera in modo significativo il profilo farmacocinetico della quetiapina.

La contemporanea somministrazione degli antipsicotici risperidone o aloperidolo non altera in modo significativo la farmacocinetica della quetiapina. L'uso concomitante di quetiapina e tioridazina causa un incremento della clearance di quetiapina di circa il 70%.

La co-somministrazione di cimetidina non altera il profilo farmacocinetico della quetiapina.

La farmacocinetica del litio non viene alterata dalla contemporanea somministrazione di quetiapina.

Nell'ambito di uno studio clinico randomizzato, della durata di 6 settimane, che ha valutato l'impiego di litio e Quetiapina Teva Italia compresse a rilascio prolungato versus placebo e quetiapina compresse a rilascio prolungato in pazienti adulti affetti da mania acuta, è stata riscontrata un'incidenza più alta di eventi correlati extrapiramidali (in particolare tremore, sonnolenza e incremento ponderale) nel gruppo di trattamento con l'aggiunta di litio, in confronto al gruppo di trattamento con l'aggiunta del placebo (vedere Paragrafo 5.1).

La somministrazione contemporanea di valproato di sodio e quetiapina non influenza in modo clinicamente rilevante le farmacocinetiche dei due prodotti. In uno studio retrospettivo su bambini/adolescenti che hanno ricevuto valproato, quetiapina o entrambi, è stata riscontrata un'alta incidenza di leucopenia e neutropenia nel gruppo in terapia con l'associazione dei due farmaci rispetto ai gruppi in monoterapia.

Non sono stati eseguiti studi formali di interazione con i farmaci cardiovascolari più comunemente utilizzati.

Occorre usare cautela quando la quetiapina viene somministrata in concomitanza con farmaci noti per determinare squilibri elettrolitici o allungamenti dell'intervallo QT.

Sono stati registrati casi di falso positivi nei risultati di test immunoenzimatici per il metadone e antidepressivi triciclici in pazienti che avevano assunto quetiapina. Si raccomanda di confermare i risultati dubbi dei test di screening immunoenzimatici mediante appropriata tecnica cromatografica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Primo trimestre

La moderata quantità di dati pubblicati da gravidanze esposte (tra 300 -1000 esiti di gravidanza), comprendenti reports individuali e alcuni studi osservazionali non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni dovute al trattamento. Tuttavia, sulla base di tutti i dati disponibili, non può essere stabilita una conclusione definitiva. Studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere sezione 5.3). Pertanto, quetiapina deve essere usata durante la gravidanza solo se i benefici giustificano i potenziali rischi.

Terzo trimestre

I neonati esposti al trattamento con antipsicotici (fra cui quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di manifestare reazioni avverse fra cui sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi della nutrizione. Di conseguenza, i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

Allattamento

In base a un numero molto limitato di dati ricavati da reports pubblicati sull'escrezione di quetiapina nel latte materno umano, il grado di escrezione di quetiapina alle dosi terapeutiche non sembra essere costante. Data la mancanza di dati robusti, bisogna decidere se interrompere l'allattamento al seno oppure sospendere la terapia con Quetiapina Teva Italia compresse a rilascio prolungato, tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Gli effetti di quetiapina sulla fertilità dell'uomo non sono stati valutati. Sono stati riscontrati effetti correlati a livelli elevati di prolattina nei ratti, benché non siano direttamente rilevanti per l'uomo (vedere Paragrafo 5.3 Dati preclinici).

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

A causa dei suoi effetti principali a carico del sistema nervoso centrale, la quetiapina può interferire con attività che richiedono vigilanza mentale. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchinari fino a quando non sia nota la loro suscettibilità individuale a questo effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR) più comunemente segnalate con quetiapina ($\geq 10\%$) sono sonnolenza, capogiri, cefalea, secchezza delle fauci, sintomi di astinenza (interruzione), aumenti dei livelli sierici di trigliceridi, aumenti del colesterolo totale (prevalentemente colesterolo LDL), diminuzioni del colesterolo HDL, incremento ponderale, diminuzione dell'emoglobina e sintomi extrapiramidali.

Reazioni cutanee avverse severe (SCARs), che includono la sindrome di Stevens Johnson (SSJ), necrosi epidermica tossica (NET), eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sono state riportate in associazione al trattamento con quetiapina.

L'incidenza di ADR associate alla terapia con quetiapina è riportata nella tabella seguente (Tabella 1), secondo il formato raccomandato dal Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

Tabella 1: ADR associate alla terapia con quetiapina

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non noto (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Emoglobina ridotta ²²	Leucopenia ^{1, 28} , conta dei neutrofili diminuita, aumento degli eosinofili ²⁷	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, conta delle piastrine diminuita ¹³	Agranulocitosi ²⁶		
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Ipersensibilità (incluse reazioni cutanee allergiche)		Reazione anafilattica ⁵	
<i>Patologie endocrine</i>		Iperprolattinemia ¹⁵ , diminuzione di T4 totale ²⁴ , diminuzione di T4 libera ²⁴ , diminuzione di T3 totale ²⁴ , aumento del TSH ²⁴	Diminuzione di T3 libera ²⁴ , Ipotiroidismo ²¹		Secrezioni e inappropriate di ormone antidiuretico	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Aumento dei livelli di trigliceridi nel sangue ^{10,30} , Aumento del colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL) ^{11,30}	Appetito aumentato, glucosio ematico aumentato fino a livelli iperglicemici ^{6, 30}	Iponatremia ¹⁹ , Diabete mellito ^{1,5} , Esacerbazione del diabete pre-esistente	Sindrome metabolica ²⁹		

	Diminuzione del colesterolo HDL ^{17,30} , aumento ponderale ^{8,30}					
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Sogni anomali e incubi, ideazione suicidaria e comportamento suicidario ²⁰		Sonnambulismo ed altri eventi correlati come parlare nel sonno e disturbo dell'alimentazione correlato al sonno		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Capogiro ^{4,16} , sonnolenza ^{2,1} , cefalea, ⁶ sintomi extrapiramidali ^{1,21}	Disartria	Crisi convulsive ¹ , sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva ^{1,5} , sincope ^{4,16}			
<i>Patologie cardiache</i>		Tachicardia ⁴ , palpitazioni ²³	Prolungamento dell'intervallo QT ^{1,12,18} bradicardia ³²			
<i>Patologie dell'occhio</i>		Visione offuscata				
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione ortostatica ^{4,16}		Tromboembolismo venoso ¹		
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Dispnea ²³	Rinite			
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Secchezza delle fauci	Stipsi, dispepsia, vomito ²⁵	Disfagia ⁷	Pancreatite ¹ , ostruzione intestinale/ileo		
<i>Patologie epatobiliari</i>		Aumento dei livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) ³ , Aumento dei livelli di gamma-GT ³	Aumento dei livelli sierici di aspartato aminotransferasi (AST) ³	Ittero ⁵ epatite		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>				Angioedema ⁵ , sindrome di Stevens-Johnson ⁵	Necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme, Eruzione da farmaco con Eosinofilia e	

						Sintomi Sistemici (DRESS)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>					Rabdomiolisi	
<i>Patologie renali e urinarie</i>			Ritenzione urinaria			
<i>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</i>						Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale ³¹
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			Disfunzioni sessuali	Priapismo, galattorrea, gonfiore mammario, disturbi mestruali		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Sintomi da astinenza (interruzione) ^{1,9}	Astenia lieve, edema periferico, irritabilità, piressia		Sindrome maligna da neurolettici ¹ , ipotermia		
<i>Esami diagnostici</i>				Aumento della creatina-fosfochinasi ¹⁴		

(1) Vedere Paragrafo 4.4.

(2) Può verificarsi sonnolenza, generalmente durante le prime due settimane di trattamento, che si risolve solitamente proseguendo la somministrazione di quetiapina.

(3) In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici (scostamento da normale a $\geq 3X$ LSN in qualsiasi momento) delle transaminasi sieriche (ALT, AST) o delle di gamma-GT. Tali aumenti sono stati generalmente reversibili proseguendo la terapia con quetiapina.

(4) Come altri antipsicotici con attività alfa1 bloccante adrenergica, quetiapina può comunemente indurre ipotensione ortostatica, associata a capogiro, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, specialmente durante la fase iniziale di titolazione (vedere Paragrafo 4.4).

(5) Il calcolo delle frequenze per queste ADR deriva esclusivamente dai dati di post-marketing, ricavati dall'impiego della formulazione di quetiapina a rilascio immediato.

(6) Glicemia a digiuno $\geq 126\text{mg/dL}$ ($\geq 7,0$ mmol/L) o glicemia non a digiuno $\geq 200\text{mg/dL}$ ($\geq 11,1$ mmol/L) in almeno un'occasione.

(7) Un aumento del tasso di disfagia con quetiapina rispetto al placebo è stato osservato solo negli studi clinici nella depressione bipolare.

(8) Basato su un aumento ponderale $>7\%$ rispetto al peso basale. Si verifica prevalentemente durante le prime settimane di trattamento negli adulti.

(9) I seguenti sintomi da astinenza sono stati osservati più frequentemente in studi clinici in acuto, in monoterapia controllati verso placebo, che hanno valutato i sintomi da sospensione: insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri ed irritabilità. L'incidenza di queste reazioni è diminuita significativamente dopo 1 settimana dall'interruzione del farmaco.

- (10) Trigliceridi ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pazienti con età ≥ 18 anni) o ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pazienti di età < 18 anni) in almeno un'occasione.
- (11) Colesterolo ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pazienti con età ≥ 18 anni) o ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pazienti con età < 18 anni) in almeno un'occasione. E' stato osservato con frequenza molto comune un aumento del colesterolo LDL ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). La variazione media tra i pazienti che hanno riportato questo aumento era pari a 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
- (12) Vedere testo sottostante.
- (13) Piastrine $\leq 100 \times 10^9/L$ in almeno un'occasione.
- (14) Basati su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi ad aumento della creatinfosfochinasi non associato a sindrome maligna da neurolettici.
- (15) Livelli di prolattina (pazienti > 18 anni di età): > 20 $\mu\text{g/L}$ ($> 869,56$ pmol/L) maschi; > 30 $\mu\text{g/L}$ ($> 1304,34$ pmol/L) femmine, in qualunque momento di osservazione.
- (16) Possono provocare cadute.
- (17) Colesterolo HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) nei maschi; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) femmine in qualsiasi momento.
- (18) Incidenza di pazienti con QTc passato da < 450 msec a ≥ 450 msec con un aumento ≥ 30 msec. Negli studi clinici con quetiapina controllati con placebo la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno manifestato uno spostamento verso livelli clinicamente significativi sono simili nei gruppi trattati con quetiapina e placebo.
- (19) Variazione da > 132 mmol/L a ≤ 132 mmol/L almeno in un caso.
- (20) Durante la terapia con quetiapina o subito dopo la sospensione del trattamento sono stati riportati casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
- (21) Vedere Paragrafo 5.1
- (22) La diminuzione dell'emoglobina a valori ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) nei maschi, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) nelle femmine si è verificata almeno in una occasione nell'11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi clinici, incluse le estensioni in aperto. In questi pazienti la diminuzione massima dell'emoglobina in qualsiasi momento è stata in media di $-1,50$ g/dL
- (23) Queste segnalazioni si sono spesso verificate in corso di tachicardia, capogiro, ipotensione ortostatica e/o malattie cardiorespiratorie concomitanti.
- (24) Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo in tutti gli studi clinici. Le variazioni di T4 totale, T4 libera, T3 totale e T3 libera sono definite come $< 0,8 \times (\text{LLN})$ (pmol/l) e la variazione della TSH è > 5 mIU/l in qualunque momento.
- (25) Sulla base dell'aumentata percentuale di vomito nei pazienti anziani (≥ 65 anni di età).
- (26) Variazioni dei valori basali dei neutrofili da $\geq 1,5 \times 10^9/L$ a $< 0,5 \times 10^9/L$ in qualsiasi momento durante il trattamento e rilevate in pazienti con neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) e infezione nel corso di tutti gli studi clinici sull'impiego di quetiapina (vedere paragrafo 4.4).
- (27) Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo al basale in tutti gli studi clinici. Le variazioni degli eosinofili sono definite come $> 1 \times 10^9$ cellule/l in qualunque momento.
- (28) Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo al basale in tutti gli studi clinici. Le variazioni dei globuli bianchi sono definite come $\leq 3 \times 10^9$ cellule/l in qualunque momento.
- (29) Basato su segnalazioni relative a sindrome metabolica in tutti gli studi clinici con quetiapina.
- (30) Negli studi clinici è stato osservato in alcuni pazienti un peggioramento di più di uno dei fattori metabolici come peso, glucosio ematico e lipidi (vedere paragrafo 4.4).
- (31) Vedere Paragrafo 4.6
- (32) Possono verificarsi all'inizio o in prossimità del trattamento e possono essere associate ad ipotensione e/o sincope. La frequenza è basata sugli eventi avversi riportati di bradicardia ed eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina.

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

Popolazione pediatrica

Le stesse ADR sopra descritte per gli adulti devono essere considerate per i bambini e per gli adolescenti. La tabella seguente riassume le ADR che si verificano con frequenza maggiore nei bambini e negli adolescenti (di età tra 10 e 17 anni) rispetto alla popolazione adulta oppure ADR che non sono state identificate nella popolazione adulta.

Tabella 2: ADR associate alla terapia con quetiapina nei bambini e negli adolescenti che si verificano con una frequenza più alta rispetto agli adulti o non sono state identificate nella popolazione adulta

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: Molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1.000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1.000) e molto raro (<1/10.000).

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune
Patologie endocrine	Innalzamenti dei livelli di prolattina ¹	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento dell'appetito	
Patologie del sistema nervoso	Sintomi extrapiramidali ^{3,4}	Sincope
Patologie vascolari	Aumento della pressione arteriosa ²	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite
Patologie gastrointestinali	Vomito	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Irritabilità ³

1. Livelli di prolattina (pazienti con età < 18 anni): >20 ug/L (>869,56 pmol/L) nei maschi; >26 ug/L (>1130,428 pmol/L) nelle femmine in qualsiasi momento di osservazione. Meno dell'1% dei pazienti ha riportato un aumento del livello di prolattina >100 ug/L.
2. Basati sul superamento delle soglie clinicamente significative (adattate dai criteri del *National Institutes of Health*) o aumenti >20mmHg della pressione arteriosa sistolica o >10 mmHg per la pressione arteriosa diastolica in qualsiasi momento di osservazione in due studi clinici in acuto (3-6 settimane) controllati con placebo condotti nei bambini e negli adolescenti.
3. Nota: la frequenza ricalca quella osservata nei pazienti adulti, ma l'irritabilità potrebbe essere associata a diverse implicazioni cliniche nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.
4. Vedere Paragrafo 5.1

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In generale, segni e sintomi riportati sono riconducibili ad un potenziamento degli effetti farmacologici noti del farmaco, come ad es. sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti anticolinergici.

Il sovradosaggio può portare al prolungamento dell'intervallo QT, crisi epilettiche, stato epilettico, rabdomiolisi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, delirio e/o agitazione, coma e morte. I

pazienti con grave patologia cardiovascolare pre-esistente possono essere più a rischio di sviluppare effetti da sovradosaggio (vedere Paragrafo 4.4: Ipotensione ortostatica).

In caso di sovradosaggio con quetiapina a rilascio prolungato XR c'è un picco di sedazione ritardato, un' impulso di picco e un recupero ritardato rispetto al sovradosaggio di quetiapina a rilascio immediato IR.

Nel caso di sovradosaggio di quetiapina a rilascio-prolungato è stata riportata la formazione di un bezoario gastrico e perciò è raccomandata un'appropriata diagnostica per immagini al fine di guidare ulteriormente la gestione del paziente.

In alcuni casi è stata eseguita con successo la rimozione endoscopica del bezoario farmaco indotto.

Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per la quetiapina. Nei casi con manifestazioni più gravi, deve essere considerata la possibilità di un coinvolgimento di diversi farmaci, e si raccomandano quindi procedure di cura intensiva, comprese l'instaurazione e il mantenimento della pervietà delle vie aeree a supporto di un'adeguata ossigenazione e ventilazione il monitoraggio e il sostegno della funzionalità cardiovascolare.

In base alla letteratura pubblicata, i pazienti con delirium e agitazione e una chiara sindrome anticolinergica possono essere trattati con 1-2 mg di fisostigmina (sotto monitoraggio continuo con ECG). L'impiego di questo farmaco non è raccomandato come trattamento standard a causa del potenziale effetto negativo di fisostigmina sulla conduttanza del cuore. Fisostigmina può essere impiegata in assenza di aberrazioni all'ECG. Non usare fisostigmina in caso di aritmie, qualsiasi grado di blocco cardiaco o allargamento del complesso QRS.

Sebbene non sia stata valutata la prevenzione dell'assorbimento nei casi di sovradosaggio, si può tenere in considerazione la lavanda gastrica nei casi di grave intossicazione, da eseguire possibilmente entro un'ora dall'ingestione. Si deve considerare anche la somministrazione di carbone attivo.

Nei casi di sovradosaggio da quetiapina, l'ipotensione refrattaria deve essere trattata con misure appropriate come ad esempio fluidi endovenosi e/o agenti simpaticomimetici. Devono essere evitate epinefrina e dopamina, poiché la beta stimolazione può peggiorare l'ipotensione durante l'instaurarsi del blocco alfa indotto dalla quetiapina.

Un'accurata supervisione medica ed un appropriato monitoraggio devono essere garantiti fino alla guarigione del paziente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici; Diazepine, ossazepine e tiazepine

Codice ATC: N05A H04

Meccanismo di azione:

La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. La quetiapina ed il metabolita attivo presente nel plasma umano, norquetiapina, interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali. La quetiapina e la norquetiapina presentano un'affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT₂) e dopaminergici D₁- e D₂. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori 5HT₂ rispetto ai recettori D₂ contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta propensione di quetiapina ad indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) rispetto agli antipsicotici tipici. Quetiapina e norquetiapina non hanno un'affinità apprezzabile per i recettori benzodiazepinici, mentre possiedono un'alta affinità per i recettori istaminergici ed adrenergici alfa 1, un'affinità moderata per i recettori adrenergici alfa 2. La quetiapina, inoltre, ha un'affinità bassa o nulla per i recettori muscarinici, mentre la norquetiapina ha un'affinità e un'affinità da moderata ad elevata per i diversi recettori muscarinici, il che può spiegare gli effetti anticolinergici (muscarinici). L'inibizione del NET (trasportatore della

noradrenalina) e l'azione di agonista parziale sui siti 5HT1A ad opera di norquetiapina potrebbero contribuire all'efficacia terapeutica di quetiapina come farmaco antidepressivo.

Effetti farmacodinamici:

La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, come il test di evitamento condizionato. E' in grado altresì di bloccare 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 D2.

Nei test preclinici di predittività di sintomi extrapiramidali (EPS), la quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici tipici, presentando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori dopaminergici D2. La quetiapina induce solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D2. Dopo somministrazione cronica la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico attraverso il blocco della depolarizzazione dell'area mesolimbica senza effetto sull'area nigrostriatale in cui sono presenti i neuroni dopaminergici. La quetiapina, dopo somministrazione acuta e cronica, mostra una minima propensione all'insorgenza di manifestazione distoniche nella scimmia Cebus sensibilizzata all'aloiperidolo o libera da trattamento farmacologico (vedere paragrafo 4.8)

Efficacia clinica:

Schizofrenia

L'efficacia di quetiapina a rilascio prolungato nel trattamento della schizofrenia è stata dimostrata in uno studio clinico controllato verso placebo, della durata di 6 settimane, condotto in pazienti che rispondevano ai criteri del DSM-IV per la diagnosi di schizofrenia, ed in uno studio clinico controllato verso farmaco attivo sul passaggio da quetiapina a rilascio immediato a quetiapina a rilascio prolungato in pazienti schizofrenici ambulatoriali clinicamente stabili.

La variabile di esito primaria nello studio controllato verso placebo era rappresentata dalla variazione del punteggio totale sulla scala PANSS rilevata a partire dalla visita basale fino alla valutazione finale. La somministrazione di quetiapina a rilascio prolungato 400 mg/die, 600 mg/die e 800 mg/die è stata associata a miglioramenti statisticamente significativi dei sintomi psicotici rispetto al placebo. L'entità dell'effetto delle dosi da 600 mg e 800 mg è risultata superiore rispetto a quella della dose da 400 mg.

In uno studio clinico controllato verso farmaco attivo, della durata di 6 settimane, che ha confrontato il passaggio da un farmaco all'altro, la variabile di esito primaria era rappresentata dalla quota di pazienti che hanno manifestato mancanza di efficacia, cioè hanno interrotto il trattamento in studio per assenza di efficacia terapeutica o il cui punteggio totale sulla scala PANSS risultava superiore del 20% o più nelle visite successive a quella di randomizzazione. Nei pazienti stabilizzati con quetiapina a rilascio immediato a dosi comprese tra 400 mg ed 800 mg, l'efficacia si è mantenuta invariata quando i soggetti sono passati ad una dose giornaliera equivalente di quetiapina a rilascio prolungato somministrata una sola volta al giorno.

In uno studio a lungo termine condotto in pazienti schizofrenici stabilizzati, trattati con quetiapina a rilascio prolungato per 16 settimane, quetiapina a rilascio prolungato è risultata più efficace rispetto al placebo nella prevenzione delle ricadute. Il rischio stimato di recidiva dopo 6 mesi di trattamento era pari al 14,3% per il gruppo di trattamento con quetiapina a rilascio prolungato in confronto al 68,2% per il placebo. La dose media era pari a 669 mg. Non sono emerse ulteriori osservazioni sulla sicurezza in relazione al trattamento con quetiapina a rilascio prolungato fino a 9 mesi (mediana 7 mesi). In particolare, non è stato riscontrato un aumento delle segnalazioni di eventi avversi correlati a EPS ed incremento ponderale in associazione al trattamento prolungato con quetiapina compresse a rilascio prolungato.

Disturbo bipolare

Nel trattamento degli episodi maniacali di entità da moderata a grave nell'ambito di due studi clinici condotti in monoterapia, quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nel ridurre i sintomi maniacali a 3 e 12 settimane. L'efficacia di quetiapina a rilascio prolungato è stata ulteriormente comprovata mostrando differenze significative rispetto al placebo in un altro studio della durata di 3 settimane. Quetiapina compresse a rilascio prolungato è stata somministrata in un intervallo di dosaggio compreso tra 400 a 800

mg/die, e la dose media era pari approssimativamente a 600 mg/die. I dati relativi alla somministrazione di quetiapina in associazione con valproato di sodio o litio nel trattamento degli episodi maniacali acuti di entità da moderata a grave alla terza e alla sesta settimana sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati hanno evidenziato un effetto additivo alla settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato effetti additivi alla settimana 6.

In uno studio clinico condotto in pazienti con episodi depressivi associati a disturbo bipolare di tipo I o II, la somministrazione di 300 mg/die di quetiapina a rilascio prolungato ha mostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo nel ridurre del punteggio totale della scala MADRS.

In altri 4 studi clinici sull'impiego di quetiapina della durata di 8 settimane condotti in pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi associati a disturbo bipolare di tipo I o II, quetiapina compresse a rilascio immediato 300 mg e 600 mg si è dimostrata significativamente superiore al placebo nei pazienti trattati, negli esiti relativi ai parametri di efficacia valutati: miglioramento medio del punteggio della scala MADRS e risposta clinica del paziente definita con un miglioramento di almeno il 50% del punteggio totale della scala MADRS rispetto al basale. Non è stata rilevata differenza alcuna nell'entità dell'effetto tra i pazienti che hanno ricevuto la dose di quetiapina compresse a rilascio immediato da 300 mg e quelli che hanno ricevuto la dose da 600 mg.

Nella fase di prosecuzione di due di questi studi, si è osservato che il trattamento a lungo termine di pazienti che avevano risposto al trattamento con quetiapina compresse a rilascio immediato da 300 mg o 600 mg, si è rivelato efficace rispetto al placebo in termini di prevenzione dei sintomi depressivi, ma non dei sintomi maniacali.

In due studi per la prevenzione delle recidive che hanno valutato l'effetto della quetiapina in associazione a stabilizzatori dell'umore in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, l'associazione con quetiapina si è dimostrata superiore agli stabilizzatori dell'umore in monoterapia nell'aumentare il tempo di recidiva di un qualsiasi 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 al giorno in terapia combinata con litio o valproato.

In uno studio clinico randomizzato, della durata di 6 settimane, che ha valutato l'impiego di litio e quetiapina compresse a rilascio prolungato versus il placebo e quetiapina compresse a rilascio prolungato in pazienti adulti affetti da mania acuta, la differenza relativa al miglioramento medio rilevato sulla scala YMRS tra il gruppo di trattamento con l'aggiunta di litio e il gruppo di trattamento con l'aggiunta del placebo è risultata pari a 2,8 punti, mentre la differenza della % di soggetti responder (definiti in base a un miglioramento del 50% rilevato sulla scala YMRS a partire dalla visita basale) era pari all'11% (79% nel gruppo di trattamento con l'aggiunta di litio vs. 68% nel gruppo di trattamento con l'aggiunta del placebo).

In uno studio a lungo termine (fino a 2 anni di trattamento) che ha valutato la prevenzione di recidive in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, la quetiapina ha mostrato di essere superiore al placebo nel prolungare il tempo di ricaduta alla ricomparsa di un qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo) in pazienti con disturbo bipolare di tipo I. Il numero di pazienti che ha manifestato un episodio correlato all'umore è stato rispettivamente di 91 (22,5%) nel gruppo trattato con quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo trattato con placebo e 95 (26,1%) nel gruppo trattato con litio. I pazienti che hanno risposto al trattamento con quetiapina e che sono poi passati al trattamento con litio, comparando quelli che continuavano il trattamento con quetiapina con quelli che passavano al trattamento con litio, non hanno manifestato alcun beneficio aggiuntivo nella prevenzione delle recidive, rispetto ai pazienti che hanno continuato la terapia con quetiapina.

Episodi depressivi maggiori associati a MDD

Due studi a breve termine (6 settimane) hanno reclutato pazienti che avevano manifestato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antidepressivo. Quetiapina 150 mg e 300 mg/die somministrato come trattamento aggiuntivo alla terapia antidepressiva in corso (amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto

alla sola terapia antidepressiva nel ridurre i sintomi depressivi, come evidenziato dal miglioramento del punteggio totale sulla scala MADRS (variazione media LS vs. placebo pari a 2-3,3 punti).

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine in pazienti con MDD non è stata valutata come terapia aggiuntiva, tuttavia questi parametri sono stati valutati in pazienti adulti sottoposti a monoterapia (vedere sotto).

I seguenti studi sono stati condotti con quetiapina compresse a rilascio prolungato in monoterapia, tuttavia, la quetiapina compresse a rilascio prolungato è indicata solo per la terapia aggiuntiva:

In tre su quattro studi a breve termine (fino a 8 settimane) in monoterapia condotti in pazienti con disturbo depressivo maggiore, quetiapina compresse a rilascio prolungato 50 mg, 150 mg e 300 mg/die ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo nel ridurre i sintomi depressivi, come evidenziato dal miglioramento del punteggio totale sulla scala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (variazione media LS vs. placebo di 2-4 punti).

In uno studio di prevenzione delle recidive condotto in monoterapia, i pazienti con episodi depressivi stabilizzati con il trattamento in aperto con quetiapina compresse a rilascio prolungato per almeno 12 settimane sono stati randomizzati al trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato una volta al giorno o placebo per un periodo fino a 52 settimane. La dose media di quetiapina compresse a rilascio prolungato durante la fase randomizzata era pari al 177 mg/die. L'incidenza di ricadute è risultata pari al 14,2% per i pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato e 34,4% per i soggetti che hanno ricevuto il placebo.

In uno studio a breve termine (9 settimane) condotto in pazienti anziani non affetti da demenza (di età compresa tra 66 e 89 anni) con disturbo depressivo maggiore, quetiapina compresse a rilascio prolungato somministrata in dosi flessibili comprese tra 50 mg e 300 mg/die ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nel ridurre i sintomi depressivi, come evidenziato dal miglioramento del punteggio totale della scala MADRS (variazione media LS vs placebo -7,54). In questo studio i pazienti randomizzati al trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato hanno ricevuto 50 mg/die nei Giorni 1-3, e la dose poteva poi essere aumentata a 100 mg/die il Giorno 4, 150 mg/die il Giorno 8 fino a 300 mg/die, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose media di quetiapina compresse a rilascio prolungato era di 160 mg/die. A parte l'incidenza dei sintomi extrapiramidali (vedere Paragrafo 4.8 e 'Sicurezza clinica' sottostante), la tollerabilità di quetiapina compresse a rilascio prolungato una volta al giorno nei pazienti anziani è risultata equivalente a quella riscontrata nei soggetti adulti (di età compresa tra 18 e 65 anni). La percentuale dei pazienti randomizzati di età superiore ai 75 anni era del 19%.

Sicurezza clinica

In studi clinici a breve termine controllati verso placebo, condotti in pazienti affetti da schizofrenia e mania bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali è risultata simile a quella rilevata in associazione al placebo (schizofrenia: 7,8% per quetiapina e 8,0% per placebo; mania bipolare: 11,2% per quetiapina e 11,4% per il placebo). Sono state registrate percentuali più alte di sintomi extrapiramidali nei pazienti trattati con quetiapina, in confronto a quelli che hanno ricevuto il placebo nell'ambito di studi clinici a breve termine controllati verso placebo condotti in soggetti con MDD e depressione bipolare. In studi clinici a breve termine controllati verso placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era pari all'8,9% per quetiapina, in confronto al 3,8% per il placebo. In studi clinici a breve termine controllati verso placebo, condotti in monoterapia in pazienti con disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era pari al 5,4% per quetiapina compresse a rilascio prolungato e 3,2% per il placebo. In uno studio clinico a breve termine controllato verso placebo, condotto in monoterapia in pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali era pari al 9,0% per quetiapina compresse a rilascio prolungato e 2,3% per il placebo. In caso di depressione bipolare e MDD, l'incidenza dei singoli eventi avversi (per es. acatisia, sindrome extrapiramidale, tremore, discinesia, distonia, irrequietezza, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) non ha superato il 4% in nessun gruppo di trattamento.

In studi clinici a breve termine a dose fissa (da 50 mg/die a 800 mg/die) controllati verso placebo (della durata compresa tra 3 e 8 settimane), l'incremento ponderale medio per i pazienti trattati con quetiapina

variava da 0,8 kg per la dose giornaliera pari a 50 mg e 1,4 kg per la dose giornaliera di 600 mg (con un incremento minore registrato per la dose giornaliera di 800 mg), in confronto a 0,2 kg per i soggetti che hanno ricevuto il placebo. La percentuale di pazienti trattati con quetiapina che hanno acquisito $\geq 7\%$ di peso corporeo variava dal 5,3% per la dose giornaliera pari a 50 mg e 15,5% per la dose giornaliera di 400 mg (con un incremento minore registrato per le dosi giornaliere da 600 e 800 mg), in confronto al 3,7% per i soggetti che hanno ricevuto il placebo.

Uno studio clinico randomizzato, della durata di 6 settimane, che ha valutato l'impiego di litio e quetiapina compresse a rilascio prolungato versus il placebo e quetiapina compresse a rilascio prolungato in pazienti adulti affetti da mania acuta ha riscontrato che la combinazione di quetiapina compresse a rilascio prolungato con litio causa un maggior numero di eventi avversi (63% versus 48% per quetiapina compresse a rilascio prolungato in associazione con il placebo). I risultati relativi alla sicurezza hanno evidenziato un'incidenza più alta dei sintomi extrapiramidali segnalati nel 16,8% dei pazienti appartenenti al gruppo di trattamento con aggiunta di litio e nel 6,6% nel gruppo di trattamento con aggiunta del placebo, la maggior parte dei quali consisteva in tremori riportati nel 15,6% dei pazienti del gruppo di trattamento con aggiunta di litio e nel 4,9% del gruppo di trattamento con aggiunta del placebo. L'incidenza della sonnolenza è risultata più alta nel gruppo di trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato in associazione con l'aggiunta di litio (12,7%) in confronto al gruppo di trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato e l'aggiunta del placebo (5,5%). Inoltre, una percentuale più alta di pazienti trattati nel gruppo con l'aggiunta di litio (8,0%) ha evidenziato un incremento ponderale ($\geq 7\%$) al termine del trattamento rispetto ai soggetti del gruppo di trattamento con l'aggiunta del placebo (4,7%).

Studi a lungo termine sulla prevenzione delle recidive prevedevano un periodo in aperto (compreso tra 4 e 36 settimane) durante il quale i pazienti sono stati trattati con quetiapina, seguito da un periodo randomizzato di interruzione della terapia durante il quale i soggetti sono stati randomizzati al trattamento con quetiapina o il placebo. Per i soggetti randomizzati al trattamento con quetiapina, l'incremento ponderale medio durante il periodo in aperto era pari a 2,56 kg, ed entro la settimana 48 del periodo randomizzato corrispondeva a 3,22 kg, in confronto ai valori basali registrati in aperto. Per i pazienti randomizzati al trattamento con il placebo, l'incremento ponderale medio durante il periodo in aperto era pari a 2,39 kg, ed entro la settimana 48 del periodo randomizzato corrispondeva a 0,89 kg, in confronto ai valori basali registrati in aperto.

Nell'ambito di studi clinici controllati verso placebo condotti in pazienti anziani con psicosi correlata a demenza, l'incidenza degli eventi avversi cerebrovascolari per 100 pazienti/anno non è risultata più alta nei soggetti trattati con quetiapina, rispetto a quanto riscontrato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo.

In tutti gli studi clinici a breve termine in monoterapia controllati con placebo, condotti in pazienti con una conta basale dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una conta di neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$, era pari 1,9% nei pazienti trattati con quetiapina, in confronto all'1,5% nei soggetti che hanno ricevuto il placebo. L'incidenza di variazioni a $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ era identica (0,2%) sia nei pazienti trattati con quetiapina sia nei soggetti che hanno ricevuto placebo. In tutti gli studi clinici (controllati con placebo, in aperto, con farmaco attivo di confronto) nei pazienti con conta dei neutrofili basale $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/L$ era pari al 2,9% e una conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/L$ è stata registrata nello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina.

Il trattamento con quetiapina è stato associato a diminuzioni dose-correlate dei livelli di ormoni tiroidei. L'incidenza di variazioni del TSH era pari al 3,2 % per quetiapina versus 2,7 % per il placebo. L'incidenza di variazioni reciproche potenzialmente significative sul piano clinico di T3 o T4 e TSH, rilevata in questi studi, era rara e le alterazioni osservate dei livelli di ormoni tiroidei non sono state associate a ipotiroidismo clinicamente sintomatico.

La diminuzione di T4 totale e libera era massima entro le prime sei settimane di trattamento con quetiapina, mentre non è stata rilevata alcuna ulteriore riduzione durante il trattamento a lungo termine. Per circa 2/3 di tutti i casi, l'interruzione del trattamento con quetiapina è stata associata a un'inversione degli effetti sulla T4 totale e libera, a prescindere dalla durata della terapia.

Cataratte/opacità del cristallino

In uno studio clinico volto a valutare il potenziale catarattogeno di quetiapina (200-800 mg/die) versus risperidone (2-8 mg/die) in pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, la percentuale dei soggetti con un aumento del grado di opacizzazione del cristallino non era più alta con quetiapina (4%) in confronto a risperidone (10%), per i soggetti sottoposti ad almeno 21 mesi di esposizione.

Popolazione pediatrica

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di quetiapina sono state valutate in uno studio clinico della durata di 3 settimane controllato con placebo per il trattamento della mania (n= 284 pazienti provenienti dagli Stati Uniti, di età compresa tra 10 e 17 anni). Circa il 45% della popolazione dei pazienti presentava una diagnosi supplementare di ADHD. Inoltre, è stato eseguito uno studio della durata di 6 settimane controllato con placebo per il trattamento della schizofrenia (n = 222 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni). In entrambi gli studi sono stati esclusi i pazienti con nota non responsività al trattamento con quetiapina. Il trattamento con quetiapina prevedeva una dose iniziale di 50 mg/die, portati a 100 mg/die al Giorno 2; successivamente la dose è stata progressivamente aggiustata per raggiungere un dosaggio mirato (mania 400-600 mg/die; schizofrenia 400-800 mg/die), tramite incrementi di 100 mg/die suddivisi in due o tre somministrazioni giornaliere.

Nello studio sulla mania, la differenza della variazione media LS rispetto al basale nel punteggio totale della scala YMRS (farmaco attivo meno placebo) è stata pari a -5,21 per quetiapina 400 mg/die -6,56 per quetiapina 600 mg/die. Le percentuali dei pazienti responsivi (miglioramento della YMRS $\geq 50\%$) sono state del 64% per quetiapina 400 mg/die, 58% per 600 mg/die e 37% nel braccio di trattamento con placebo.

Nello studio sulla schizofrenia, la differenza della variazione media LS rispetto al basale nel punteggio totale della scala PANSS (farmaco attivo meno placebo) è stata pari a -8,16 per quetiapina 400 mg/die e -9,29 per quetiapina 800 mg/die. La quetiapina non si è dimostrata superiore al placebo sia nel regime a basso dosaggio (400 mg/die) che a quello con dose elevata (800 mg/die) in termini di percentuale di pazienti che hanno risposto al trattamento, definito come una riduzione $\geq 30\%$ del punteggio totale iniziale della scala PANSS. Le dosi più elevate hanno indotto un tasso di risposta numericamente inferiore sia negli studi sulla mania che in quelli sulla schizofrenia.

In un terzo studio a breve termine controllato verso placebo in monoterapia con quetiapina a rilascio prolungato in bambini e adolescenti (10-17 anni di età) con depressione bipolare, l'efficacia non è stata dimostrata.

Non sono disponibili dati sul mantenimento dell'effetto o sulla prevenzione della recidiva in questa fascia d'età.

Sicurezza clinica

Negli studi pediatrici a breve termine con quetiapina sopra descritti, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali (EPS) nel braccio attivo vs placebo erano di 12,9% vs 5,3% nello studio sulla schizofrenia, 3,6% vs 1,1% nello studio sulla mania bipolare e 1,1% vs 0% nello studio sulla depressione bipolare. L'incidenza di aumento di peso $\geq 7\%$ dal peso corporeo basale nel braccio attivo vs placebo era 17% vs. 2,5% negli studi di schizofrenia e mania bipolare e 13,7% vs. 6,8% nello studio della depressione bipolare. L'incidenza di eventi suicidiali correlati nel braccio attivo vs placebo erano di 1,4% vs. 1,3% nello studio di schizofrenia, 1,0% vs. 0% nello studio di mania bipolare, e 1,1% vs. 0% nello studio sulla depressione bipolare. Durante una fase di follow-up esteso post-trattamento di uno studio nella depressione bipolare, ci sono stati altri due eventi correlati al suicidio in due pazienti, uno di questi pazienti aveva utilizzato quetiapina, al momento dell'evento.

Sicurezza a lungo termine

Una estensione di 26 settimane agli studi in acuto condotta in aperto (n=380 pazienti) con quetiapina a dose variabile di 400-800 mg/die, ha fornito dati di sicurezza aggiuntivi. Aumenti della pressione sanguigna sono stati riportati in bambini e adolescenti e aumento dell'appetito, sintomi extrapiramidali e aumenti dei livelli

di prolattina sierica sono stati riportati con frequenza più alta in bambini e adolescenti che in pazienti adulti (vedere Paragrafo 4.4 e 4.8).

Per quanto riguarda l'aumento di peso, dopo aver aggiustato per la normale crescita nel lungo termine, l'aumento di almeno 0,5 della deviazione standard rispetto al basale del Body Mass Index (BMI) è stato utilizzato come misura di un cambiamento clinicamente significativo; il 18,3% dei pazienti che erano trattati con quetiapina per almeno 26 settimane ha soddisfatto questo criterio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Quetiapina è ben assorbita dopo somministrazione orale. Quetiapina a rilascio prolungato raggiunge il picco di concentrazione plasmatica di quetiapina e norquetiapina circa 6 ore dopo la somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni molari di picco allo steady-state del metabolita attivo norquetiapina corrispondono al 35% di quelle osservate per quetiapina.

Il profilo farmacocinetico di quetiapina e norquetiapina è lineare e proporzionale per dosi fino a 800 mg somministrati una volta al giorno. L'area sotto la curva concentrazione-tempo plasmatica (AUC) di quetiapina compresse a rilascio prolungato somministrato una volta al giorno è comparabile a quella ottenuta con la stessa dose giornaliera totale di quetiapina fumarato a rilascio immediato (quetiapina a rilascio immediato) somministrato due volte al giorno, mentre la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è più bassa del 13% allo steady-state. Nel confronto tra quetiapina a rilascio prolungato e quetiapina a rilascio immediato l'AUC del metabolita norquetiapina risulta inferiore del 18%.

In uno studio che ha esaminato gli effetti del cibo sulla biodisponibilità di quetiapina, si è osservato che un pasto ad alto contenuto di grassi produce aumenti statisticamente significativi della C_{max} e dell'AUC di quetiapina compresse a rilascio prolungato pari rispettivamente al 50% e al 20%. Non si può escludere che l'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi sulla formulazione possa essere superiore. Per contro, un pasto leggero non ha prodotto un effetto significativo sulla C_{max} e sull'AUC della quetiapina. Si raccomanda di assumere quetiapina a rilascio prolungato una volta al giorno lontano dai pasti.

Distribuzione:

Il legame della quetiapina alle proteine plasmatiche è pari a circa l'83%.

Biotrasformazione:

Dopo somministrazione di quetiapina radiomarcata, il prodotto viene ampiamente metabolizzato a livello epatico e si ritrova immodificato nelle urine e nelle feci in quantità inferiore al 5% del composto progenitore.

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

Si è osservato che la quetiapina e diversi suoi metaboliti (compresa la norquetiapina) sono deboli inibitori *in vitro* delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 umano. *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 questi risultati *in vitro*, è improbabile che la co-somministrazione di quetiapina ed altri farmaci provochi un'inibizione clinicamente significativa del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450. In base a studi condotti su animali, sembra che la quetiapina possa indurre gli enzimi del citocromo P450. Tuttavia, in uno studio specifico di interazione condotto in pazienti psicotici, non è stato riscontrato alcun aumento dell'attività del citocromo P450 in seguito alla somministrazione di quetiapina.

Eliminazione:

L'emivita di eliminazione di quetiapina e norquetiapina è rispettivamente di circa 7 e 12 ore. Circa il 73% del farmaco radiomarcato viene escreto nelle urine ed il 21% nelle feci, mentre una percentuale inferiore al 5% della radioattività totale è rappresentata dal farmaco immodificato. La frazione di dose molare media di

quetiapina libera e del metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano è escreta nelle urine in misura <5%.

Popolazioni speciali

Sesso:

Il profilo farmacocinetico di quetiapina non differisce tra i due sessi.

Anziani:

La clearance media di quetiapina nei soggetti anziani è ridotta del 30 - 50% circa rispetto a quella rilevata negli adulti di età compresa tra 18 e 65 anni.

Danno renale:

Il valore medio di clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% nei soggetti con grave danno renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73 m²), ma i valori individuali di clearance rientrano nel range di normalità per i soggetti sani.

Compromissione della funzionalità epatica:

Il valore medio di clearance plasmatica di quetiapina si riduce di il 25% circa nei soggetti con una compromissione nota della funzionalità epatica (cirrosi alcolica stabile). Poiché quetiapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico, la popolazione dei pazienti con compromissione epatica può presentare livelli plasmatici più alti del farmaco e possono essere necessari aggiustamenti della dose in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica sono stati campionati in 9 bambini di età compresa tra 10 e 12 anni e 12 adolescenti, in trattamento, allo steady-state, con 400 mg di quetiapina due volte al giorno. Allo steady-state, i livelli plasmatici normalizzati per la dose del composto progenitore, quetiapina nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) si presentavano in genere simili a quelli degli adulti, sebbene la C_{max} nei bambini si posizionava al limite superiore dell'intervallo di valori osservato negli adulti. L'AUC e la C_{max} per il metabolita attivo norquetiapina erano superiori approssimativamente del 62% e del 49% nei bambini (di età compresa tra 10 e 12 anni), e del 28% e 14% rispettivamente negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni), rispetto agli adulti.

Non sono disponibili informazioni sull'uso di quetiapina a rilascio prolungato nei bambini e negli adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Una serie di studi di genotossicità *in vitro* ed *in vivo* non hanno mostrato evidenza di genotossicità. Negli animali da laboratorio esposti a livelli clinicamente rilevanti sono state osservate le seguenti alterazioni, che a tutt'oggi non sono state confermate nelle ricerche cliniche a lungo termine:

nel ratto è stata osservata deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea; nella scimmia cynomolgus sono state riportate ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, abbassamento dei livelli plasmatici di T3, diminuzione della concentrazione di emoglobina e diminuzione della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nel cane è stata riportata opacità del cristallino e cataratta. (per cataratta/opacità del cristallino vedere Paragrafo 5.1).

In uno studio di tossicità embriofetale condotto su conigli, l'incidenza fetale di flessione carpale/tarsale è risultata più alta. Questo effetto è comparso in presenza di effetti materni manifesti, fra cui ridotto incremento ponderale. Questi effetti erano evidenti a livelli di esposizione delle madri simili o leggermente superiori a quelli nell'uomo alla dose terapeutica massima. La rilevanza di questo risultato per l'uomo non è nota.

Uno studio sulla fertilità condotto su ratti ha riscontrato una riduzione minima della fertilità maschile e pseudogavidanza, periodi prolungati di diestro, aumento dell'intervallo precoitale e una percentuale ridotta di gravidanze. Questi effetti sono correlati a livelli elevati di prolattina e non sono direttamente rilevanti per l'uomo date le differenze relative al controllo ormonale della riproduzione tra le specie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Ipromellosa
Cellulosa microcristallina
Sodio citrato anidro
Magnesio stearato

Rivestimento

Titanio diossido (E171)
Ipromellosa
Macrogol/PEG 400
Polisorbato 80
Ossido di ferro giallo (E172) (solo compresse da 50, 200 e 300 mg)
Ossido di ferro rosso (E172) (solo compresse da 50, 200 e 300 mg)
Ossido di ferro nero (E172) (solo compresse da 50, 300 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in alluminio
3 anni

Confezione in HDPE
2 anni

Dopo la prima apertura del contenitore HDPE, il prodotto deve essere usato entro 60 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni speciali per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Aclar – alluminio e confezioni da 50 ml o 75 ml di colore bianco opaco in HDPE con cappucci in PP bianco opaco a prova di bambino con essiccante.

- Blister in PVC/Aclar –alluminio in confezioni da 10, 20, 30, 50, 50x1 (blister perforato per dose unitaria) (confezione ospedaliera), 56 (confezione calendario), 60, 90 o 100 compresse.
- Le confezioni in HDPE contengono 60 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040433017 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 10 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433346 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 20 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433029 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433031 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433043 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50x1 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al -
Confezione Ospedaliera
040433056 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 56 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al - Confezione
Calendario
040433068 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433070 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 90 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433082 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433334 - "50 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Flacone Hdpe
040433094 - "200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 10 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433361 - "200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 20 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433106 - "200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433118 - "200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433120 - "200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50x1 Compresse In Blister
Pvc/Aclar/Al - Confezione Ospedaliera
040433132 - "200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 56 Compresse In Blister
Pvc/Aclar/Al - Confezione Calendario
040433144 - "200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433157 - "200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 90 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433169 - "200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433359 - "200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Flacone Hdpe
040433171 - "300 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 10 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433385 - "300 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 20 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433183 - "300 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433195 - "300 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433207 - "300 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50x1 Compresse In Blister
Pvc/Aclar/Al - Confezione Ospedaliera
040433219 - "300 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 56 Compresse
In Blister Pvc/Aclar/Al - Confezione Calendario
040433221 - "300 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433233 - "300 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 90 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433245 - "300 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433373 - "300 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Flacone Hdpe
040433258 - "400 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 10 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433409 - "400 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 20 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433260 - "400 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433272 - "400 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433284 - "400 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50x1 Compresse
In Blister Pvc/Aclar/Al - Confezione Ospedaliera
040433296 - "400 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 56 Compresse
In Blister Pvc/Aclar/Al - Confezione Calendario
040433308 - "400 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433310 - "400 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 90 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433322 - "400 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
040433397 - "400 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Flacone Hdpe

040433411 - "150 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 10 Compresse In Blister Pvc-Aclar-Al
040433423 - "150 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 20 Compresse In Blister Pvc-Aclar-Al
040433435 - "150 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Pvc-Aclar-Al
040433447 - "150 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Blister Pvc-Aclar-Al
040433450 - "150 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50x1 Compresse In Blister Pvc-Aclar-Al
Confezione Ospedaliera
040433462 - "150 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 56 Compresse In Blister Pvc-Aclar-Al Confezione
Calendario
040433474 - "150 Mg Compresse A Rilascio Prolungato " 60 Compresse In Blister Pvc-Aclar-Al
040433486 - "150 Mg Compresse A Rilascio Prolungato " 90 Compresse In Blister Pvc-Aclar-Al
040433498 - "150 Mg Compresse A Rilascio Prolungato " 100 Compresse In Blister Pvc-Aclar-Al
040433500 - "150 Mg Compresse A Rilascio Prolungato " 60 Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 ottobre 2012

Data del rinnovo più recente: 24 agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO