RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quetiapina Orion 25 mg compresse rivestite con film
Quetiapina Orion 100 mg compresse rivestite con film
Quetiapina Orion 200 mg compresse rivestite con film
Quetiapina Orion 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

25 mg compresse: Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).
100 mg compresse: Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).
200 mg compresse: Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).
300 mg compresse: Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).

Eccipienti con effetti noti*:* lattosio monoidrato (20,7 mg nelle compresse da 100 mg, 41,4 mg nelle compresse da 200 mg, 62,1 mg nelle compresse da 300 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
Quetiapina Orion 25 mg: compresse rivestite con film color marrone/rosa scuro, rotonde, convesse da 6 mm di diametro.
Quetiapina Orion 100 mg: compresse rivestite con film color giallo chiaro, rotonde, convesse da 8 mm di diametro.
Quetiapina Orion 200 mg: compresse rivestite con film color bianco, rotonde, convesse da 11 mm di diametro.
Quetiapina Orion 300 mg: compresse rivestite con film color bianco, a forma di capsula, convesse lunghe 19 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento della schizofrenia
- Trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi associati a disturbo bipolare
- Trattamento di episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare
- Prevenzione delle recidive nei pazienti con disturbo bipolare, nei pazienti con episodi maniacali o depressivi che hanno risposto al trattamento con quetiapina.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Per ogni indicazione esistono differenti schemi di dosaggio. Si deve pertanto garantire che i pazienti ricevano informazioni chiare sul dosaggio appropriato per la loro condizione.
Quetiapina Orion può essere somministrato indipendentemente dai pasti.
Adulti

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per il *trattamento della schizofrenia* Quetiapina Orion deve essere somministrato due volte al giorno: la dose totale giornaliera per i primi 4 giorni di terapia è:
Giorno 1 50 mg
Giorno 2 100 mg
Giorno 3 200 mg
Giorno 4 300 mg

Dal giorno 4 in poi, la dose deve essere titolata entro un *range* di dosi usualmente efficaci di 300 – 450 mg/die. In funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente, la dose può essere variata entro un *range* di 150 – 750 mg/die.

Per il *trattamento di episodi maniacali associati a disturbo bipolare* Quetiapina Orion deve essere somministrato due volte al giorno: la dose totale giornaliera per i primi quattro giorni di terapia è:
Giorno 1 100 mg
Giorno 2 200 mg
Giorno 3 300 mg
Giorno 4 400 mg

Ulteriori aggiustamenti del dosaggio fino a 800 mg al giorno possono essere incrementati a partire dal giorno 6 con dosi non superiori a 200 mg per giorno. La dose può essere variata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità individuale del paziente, entro un *range* di 200 – 800 mg per giorno. La dose efficace usuale varia entro un *range* di 400 – 800 mg per giorno.

Per il *trattamento di episodi depressivi nel disturbo bipolare* Quetiapina Orion deve essere somministrata una volta al giorno al momento di coricarsi: la dose totale giornaliera per i primi quattro giorni di terapia è:
Giorno 1 50 mg
Giorno 2 100 mg
Giorno 3 200 mg
Giorno 4 300 mg

La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. Negli studi clinici, non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo dei 600 mg rispetto al gruppo dei 300 mg (vedere paragrafo 5.1). I singoli pazienti possono trarre beneficio da una dose di 600 mg. Dosi iniziali superiori a 300 mg devono essere prescritte da medici esperti nel trattamento del disturbo bipolare. In singoli pazienti, in caso di problemi di tolleranza, studi clinici hanno indicato che potrebbe essere considerata una riduzione della dose a un minimo di 200 mg.

Per la *prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare*: Per la prevenzione delle recidive degli episodi maniacali, depressivi e misti in corso di disturbo bipolare, i pazienti che hanno risposto a quetiapina per il trattamento acuto del disturbo bipolare devono continuare la terapia alla stessa dose. La dose può essere variata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità individuale del paziente, entro un *range* di 300 - 800 mg/die somministrati due volte al giorno. È importante utilizzare la dose minima efficace per la terapia di mantenimento.

<u>Anziani</u>

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 la velocità di titolazione della dose debba avvenire più lentamente e che la dose terapeutica giornaliera debba essere più bassa, rispetto a quella utilizzata nei pazienti giovani, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente. Nell'anziano la clearance plasmatica media di quetiapina è risultata ridotta del 30–50% in confronto ai pazienti più giovani.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Bambini e adolescenti

L'uso di quetiapina non è raccomandato 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 disponibili provenienti da studi clinici controllati verso placebo sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Compromissione della funzionalità renale

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

Compromissione della funzionalità epatica

Quetiapina è ampiamente metabolizzata attraverso il fegato. Pertanto quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con compromissione epatica nota, particolarmente durante il periodo iniziale di trattamento. La dose iniziale di quetiapina nei pazienti con compromissione epatica dovrebbe essere di 25 mg/die. La dose può essere aumentata con incrementi di 25 – 50 mg/die fino a raggiungere la dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni 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, gli antifungini azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone, è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Poiché quetiapina ha numerose indicazioni, il profilo di sicurezza deve essere considerato in relazione alla diagnosi del singolo paziente e alla dose da somministrare.

Bambini e adolescenti (tra i 10 e i 17 anni di età)

Quetiapina non è raccomandata per l'uso 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 e sintomi extrapiramidali), mentre uno di questi non era mai stato riportato precedentemente negli studi condotti negli adulti (aumento della pressione arteriosa). Nei bambini e negli adolescenti sono state osservate anche modifiche dei test di funzionalità tiroidea.

Inoltre, le implicazioni sulla sicurezza a lungo termine del trattamento con quetiapina sulla crescita e la 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 trattati con quetiapina, quetiapina è stata associata ad un'aumentata incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo nei pazienti trattati per schizofrenia e mania bipolare (vedere paragrafo 4.8).

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Agenzia Italiana del Farmaco

La depressione nel disturbo bipolare è associata ad un aumentato rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando non si verifica una remissione significativa. Poiché tale miglioramento può 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. Altre condizioni psichiatriche per le quali quetiapina è prescritta possono essere associate anche ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. In aggiunta, queste patologie possono essere associate con episodi depressivi maggiori. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con episodi depressivi maggiori si devono pertanto osservare quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici.

Pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, o che manifestino un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento sono noti per essere a maggior rischio di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi di studi clinici controllati con placebo di farmaci antidepressivi nei pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumentato rischio di comportamento suicidario con antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti con meno di 25 anni.

Una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, deve accompagnare la terapia farmacologica soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (e gli assistenti dei pazienti) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidari e cambiamenti inusuali del comportamento e di consultare immediatamente il medico se questi sintomi si presentano.

Negli studi clinici a breve termine controllati con placebo condotti in pazienti con episodi depressivi maggiori associati a disturbo bipolare è stato osservato un aumento del rischio degli eventi correlati al suicidio nei pazienti giovani adulti con meno di 25 anni che erano stati trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo (3,0% vs. 0% rispettivamente).

Sintomi extrapiramidali

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

L'uso di quetiapina è stato associato con lo sviluppo di acatisia, caratterizzata da un'irrequietezza soggettivamente spiacevole o da un'inquietudine angosciosa e dal bisogno di muoversi spesso accompagnato da un'incapacità di stare seduto o immobile. Questo è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

Discinesia tardiva

La discinesia tardiva è una sindrome caratterizzata da movimenti discinetici potenzialmente irreversibili, involontari che possono svilupparsi nei pazienti trattati con farmaci antipsicotici tra cui la quetiapina. Qualora si manifestino segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Quetiapina Orion. I sintomi da discinesia tardiva possono peggiorare o perfino insorgere dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Sonnolenza e vertigini

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi a essa correlati, quali sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare, l'insorgenza di tale evento si verifica usualmente entro i primi 3 giorni di trattamento ed è principalmente di intensità da lieve a moderata. I pazienti con depressione bipolare 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.

Il trattamento con quetiapina è stato associato a ipotensione ortostatica e vertigini a essa correlati (vedere paragrafo 4.8) che, come la sonnolenza si verificano durante il periodo iniziale di titolazione della dose. Questo può aumentare il rischio di lesioni accidentali (cadute), soprattutto nella popolazione anziana.
Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela fino a quando non hanno familiarità con i potenziali effetti del medicinale.

Patologie cardiovascolari

Quetiapina Orion deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari note o anamnesi familiare del prolungamento del QT, patologie cerebrovascolari o con altre condizioni di predisposizione all'ipotensione. La Quetiapina Orion può indurre ipotensione ortostatica, in particolare durante il periodo iniziale di titolazione della dose e pertanto in questo caso occorre considerare una riduzione della dose o una titolazione più graduale. Un regime di titolazione più lento deve essere considerato nei pazienti con patologia cardiovascolare sottostante.

Crisi epilettiche

Gli studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di crisi epilettiche nei pazienti trattati con quetiapina o placebo. Non sono disponibili dati sull'incidenza delle crisi epilettiche nei 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 neurolettica maligna

La sindrome neurolettica maligna 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 creatinfosfochinasi. In caso di comparsa di tali manifestazioni, il trattamento con Quetiapina Orion deve essere interrotto e deve essere instaurata un'appropriata terapia medica.

Neutropenia grave

Negli studi clinici con quetiapina sono stati riportati casi non comuni 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. Nel corso dell'esperienza di post-commercializzazione, la risoluzione della leucopenia e/o neutropenia è avvenuta in seguito alla cessazione della terapia con quetiapina.
I possibili fattori di rischio per neutropenia comprendono una pre-esistente riduzione del numero di globuli bianchi (WBC) e un'anamnesi di neutropenia iatrogena. 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 i 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).

Interazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Vedere anche paragrafo 4.5.

L'uso concomitante di quetiapina con un potente induttore degli enzimi epatici come la carbamazepina o la fenitoina riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, con possibili ripercussioni sull'efficacia della terapia con quetiapina. Nei pazienti trattati con induttori degli enzimi epatici, il trattamento con quetiapina può essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici della quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori degli enzimi epatici. È importante che ogni variazione riguardante gli induttori sia graduale e, se necessario, sostituire la terapia con 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 preesistente 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 peggioramento del controllo del glucosio. Il peso corporeo deve essere sottoposto a controlli regolari.

Lipidi

Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati innalzamenti dei trigliceridi e del colesterolo LDL e totale e una riduzione del colesterolo HDL (vedere paragrafo 4.8). Gli aumenti dei lipidi devono essere gestiti in modo clinicamente appropriato.

Rischio metabolico

A causa delle variazioni osservate nel peso corporeo, glucosio ematico (vedere iperglicemia) e lipidi evidenziate negli studi clinici, può verificarsi nei pazienti (compresi quelli con valori basali normali) un possibile peggioramento del loro profilo di rischio metabolico, che deve essere gestito in modo clinicamente appropriato (vedere anche paragrafo 4.8).

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 a un incremento persistente dell'intervallo QT assoluto. Nell'esperienza di post-commercializzazione 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 malattie cardiovascolari o anamnesi familiare di prolungamento del QT. È anche 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).

Reazioni acute da interruzione del trattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo improvvisa interruzione del trattamento con quetiapina sono stati riportati sintomi da sospensione acuta quali insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, vertigini ed irritabilità. Si consiglia un'interruzione graduale nell'arco di un periodo di almeno una o due settimane (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza

Quetiapina non è autorizzata per il trattamento di pazienti con psicosi correlata alla demenza.

Negli 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 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. 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*.

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 e adottare appropriate misure preventive.

Pancreatite

Negli studi clinici e durante l'esperienza post-commercializzazione sono state riportate pancreatiti, tuttavia una relazione causale non è stata stabilita. Tra le relazioni post-commercializzazione, molti pazienti presentavano fattori che sono noti per essere associati a pancreatite, come aumento dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.4 Lipidi), calcoli biliari, e consumo di alcol.

Informazioni aggiuntive

I dati relativi all'uso di quetiapina in associazione con divalproex 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 settimana 3.

Quetiapina Orion 100 mg, 200 mg e 300 mg compresse contiene lattosio monodrato (vedere paragrafo 2). I pazienti affetti da rari problemi ereditari da intolleranza al galattosio, deficit di lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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

Il citocromo P450 (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 tal motivo, l'uso concomitante di quetiapina con inibitori del CYP3A4 è controindicato. Si raccomanda inoltre di non assumere succo di pompelmo durante la terapia con quetiapina.

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 di quetiapina. Questo incremento della clearance ha ridotto l'esposizione sistemica di quetiapina (misurata come AUC) in media del 13% rispetto all'esposizione durante la somministrazione di sola quetiapina, 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, l'inizio del trattamento con quetiapina può avvenire solo se il medico ritiene che i benefici di quetiapina superino il rischio della sospensione degli induttori enzimatici epatici. È 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 di quetiapina.

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

La somministrazione contemporanea di valproato di sodio e quetiapina non influenza in modo clinicamente rilevante le farmacocinetiche dei due prodotti. In uno studio retrospettivo nei bambini e negli adolescenti trattati con valproato, quetiapina, o con entrambi, è stata riscontrata un'incidenza maggiore di leucopenia e neutropenia nel gruppo trattato con la combinazione rispetto ai gruppi trattati con la 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 riportati risultati di falsi positivi nei test immunoenzimatici per metadone e antidepressivi triciclici nei pazienti che hanno assunto quetiapina. Si raccomanda di confermare i risultati discutibili di screening immunologico attraverso una tecnica cromatografica appropriata.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di quetiapina non sono state ancora stabilite durante il periodo di gravidanza.
Finora non sono emerse indicazioni negative dai test sugli animali; tuttavia non sono stati esaminati i possibili effetti sull'occhio del feto. Pertanto Quetiapina Orion deve essere somministrata durante la gravidanza solo se i benefici giustificano i potenziali rischi. Successivamente all'uso di Quetiapina in gravidanza sono stati osservati sintomi di astinenza nei neonati.I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa la quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare di gravità e durata successivamente al parto. Sono stati riportati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disordine alimentare. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati (vedere anche paragrafo 4.8).

Allattamento

Sono stati pubblicati dei report sull'escrezione di quetiapina nel latte materno umano, tuttavia il grado di escrezione non era consistente. Le donne che allattano al seno devono pertanto essere avvertite di evitare l'allattamento durante l'assunzione di Quetiapina Orion.

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 sensibilità al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comunemente osservate con quetiapina sono sonnolenza, vertigini, secchezza delle fauci, astenia lieve, stipsi, tachicardia, ipotensione ortostatica e dispepsia.

Come per altri antipsicotici l'uso di quetiapina è stato associato ad incremento ponderale, sincope, sindrome neurolettica maligna, leucopenia, neutropenia ed edema periferico.

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

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto Comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema	Diminuzione dell'emoglo-	Leucopenia[1,29], diminuzione dei	Trombocito-penia, anemia,	Agranulocitosi[27]		Neutropenia[1]

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

emolinfopoietico	bina[23]	neutrofili, eosinofilia[28]	diminuzione delle piastrine[14]			
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse le reazioni allergiche cutanee)		Reazione anafilattica[6]	
Patologie endocrine		Iperprolattine-mia[16], diminuzione del T_4 totale[25], diminuzione del T_4 libero[25], diminuzione del T_3 totale [25], aumento del TSH[25]	Diminuzione del T_3 libero[25], ipotiroidismo[22]		Alterata secrezione dell'ormone antidiuretico	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Innalzamento dei livelli sierici dei trigliceridi[11, 31], innalzamento del colesterolo totale (prevalentemente il colesterolo LDL)[12, 31], diminuzione del colesterolo HDL[18, 31], aumento ponderale[9, 31]	Aumento dell'appetito, aumento della glicemia fino a livelli iperglicemici[7, 31]	Iponatriemia[20] , diabete mellito[1,5,6]	Sindrome metabolica[30]		
Disturbi psichiatrici		Sogni anomali e incubi, ideazione suicidaria e comportamento suicidario[21]		Sonnambu-lismo e reazioni correlate come parlare nel sonno e sonno correlato a disturbi alimentari		
Patologie del sistema nervoso	Vertigini[4,17], somnolenza[2,17], cefalea	Sincope[4,17], sintomi extrapiramidali[1,22], disartria	Crisi epilettiche[1], sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva[1,6]			
Patologie		Vista offuscata				

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Agenzia Italiana del Farmaco

dell'occhio						
Patologie cardiache		Tachicardia[4], palpitazioni[24]	Prolungamento dell'intervallo QT[1,13,19] Bradicardia[33]			
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica[4,17]		Tromboembolismo venoso[1]		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite, dispnea[24]				
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Costipazione, dispepsia, vomito[26]	Disfagia[8]	Pancreatite		
Patologie epatobiliari		Innalzamento sierico delle transaminasi (ALT, AST)[3], innalzamento dei livelli di gamma-GT[3]		Ittero[6], epatite		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					Angioedema[6], sindrome di Stevens-Johnson[6]	Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali						Sindrome da astinenza neonatale[32]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzioni sessuali	Priapismo, galattorrea, gonfiore del seno, disordini mestruali		

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sintomi da astinenza (interruzione)[1,10]	Astenia lieve, edema periferico, irritabilà, piressia		Sindrome neurolettica maligna[1], ipotermia		
Esami diagnostici				Innalzamento nel sangue della creatinfosfochinasi[15]		

(1) Vedere paragrafo 4.4.

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

(3) In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici delle transaminasi sieriche (ALT, AST) o delle gamma-GT (spostamento dal valore normale a > 3X ULN in qualsiasi momento).
Tali aumenti sono stati generalmente reversibili proseguendo la terapia con quetiapina.

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

(5) In casi molto rari è stata riportata esacerbazione del diabete preesistente.

(6) Il Calcolo delle Frequenze per queste ADR deriva esclusivamente dai dati di post-commercializzazione.

(7) Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL (≥7,0 mmol/L) o glicemia non a digiuno ≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L) in almeno un'occasione.

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

(9) Basato su un aumento ponderale >7% rispetto al peso basale iniziale. Si verifica prevalentemente durante le prime settimane di trattamento.

(10) 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, vertigini ed irritabilità. L'incidenza di queste reazioni è diminuita significativamente dopo 1 settimana dall'interruzione del farmaco.

(11) Trigliceridi ≥ 200 mg/dL (≥ 2,258 mmol/L) (pazienti con età ≥ 18 anni) o ≥ 150 mg/dL (≥ 1,694 mmol/L) (pazienti con età < 18anni) in almeno un'occasione.

(12) Colesterolo ≥ 240 mg/dL (≥ 6,2064 mmol/L) (pazienti con età ≥ 18 anni) o ≥ 200 mg/dL (≥ 5,172 mmol/L) (pazienti con età < 18 anni) in almeno un'occasione. È stato osservato con frequenza

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

molto comune un aumento del colesterolo LDL ≥ 30 mg/dL (≥ 0,769 mmol/L). La variazione media tra i pazienti che hanno riportato questo aumento era pari a 41,7 mg/dL (≥ 1,07 mmol/L).

(13) Vedere testo sottostante.

(14) Piastrine ≤ 100 x 109/L in almeno un'occasione.

(15) Sulla base di eventi avversi di uno studio clinico relativi all'aumento nel sangue della creatinfosfochinasi non associato a sindrome neurolettica maligna.

(16) Livelli di prolattina (pazienti > 18 anni di età): > 20 µg/L (> 869.56 pmol/L) maschi; > 30 µg/L (> 1304,34 pmol/L) femmine, in qualunque momento di osservazione.

(17) Possono provocare cadute.

(18) Colesterolo HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) maschi; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) femmine in qualsiasi momento.

(19) 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 siano simili nei gruppi trattati con quetiapina e placebo.

(20) Spostamento da > 132 mmol/L a ≤ 132 mmol/L in almeno un'occasione.

(21) Casi di ideazione suicidaria e comportamento suicidario sono stati riportati durante la terapia con quetiapina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

(22) Vedere paragrafo 5.1.

(23) Diminuzione dell'emoglobina a ≤13 g/dL (8,07 mmol/L) nei maschi, ≤12 g/dL (7,45 mmol/L) nelle femmine avvenuta in almeno un'occasione nel 11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi clinici comprese le estensioni in aperto. Per questi pazienti, la diminuzione media massima dei valori di emoglobina in qualsiasi momento, era -1,50 g/dL.

(24) Queste segnalazioni spesso avvengono in condizioni di tachicardia, vertigini, ipotensione ortostatica, e/o sottostanti la malattia cardiaca/respiratoria.

(25) Basato sugli spostamenti da valori basali normali a valori potenzialmente importanti da un punto di vista clinico in qualsiasi momento successivo al basale in tutti gli studi clinici. Spostamenti del T4 totale, T4 libero, T3 totale e T3 libero sono definiti come <0,8 x LLN (pmol/L) e spostamenti del TSH in qualsiasi momento > 5 mIU/L.

(26) Basato sulla percentuale di aumento del vomito nei pazienti anziani (≥ 65 anni di età).

(27) Spostamento dei neutrofili da ≥1,5 x 109/L al basale a <0,5 x 109/L in qualsiasi momento durante il trattamento.

(28) Basato sugli spostamenti da valori basali normali a valori potenzialmente importanti da un punto di vista clinico in qualsiasi momento successivo al basale in tutti gli studi clinici. Gli spostamenti degli eosinofili sono definiti come >1 x 109 cellule/L in qualsiasi momento.

(29) Basato sugli spostamenti da valori basali normali a valori potenzialmente importanti da un punto di vista clinico in qualsiasi momento successivo al basale in tutti gli studi clinici. Gli spostamenti dei WBCs sono definiti come ≤ 3 x 109cellule/L in qualsiasi momento.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Agenzia Italiana del Farmaco

(30) Basato sulle segnalazioni degli eventi avversi da sindrome metabolica provenienti da tutti gli studi clinici con quetiapina.

(31) In alcuni pazienti è stato osservato negli studi clinici un peggioramento di più di uno dei fattori metabolici che influenzano il peso, il glucosio nel sangue e i lipidi (vedi paragrafo 4.4)

(32) Vedere paragrafo 4.6.

(33) Può verificarsi in corrispondenza o appena all'inizio del trattamento ed essere associato ad ipotensione e/o sincope. Frequenza sulla base di eventi avversi riportati di bradicardia e eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina.

Casi di prolungamento del QT, aritmia ventricolare, inspiegabile morte improvvisa, arresto cardiaco e torsione di punta sono stati riportati con l'uso di neurolettici e sono considerati effetti di classe.

Bambini ed adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni)
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.

Le frequenze degli eventi avversi sono raggruppate come segue: Molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000) e molto raro (<1/10.000).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Molto comune: Aumento dell'appetito

Esami diagnostici
Molto comune: Innalzamento della prolattina[1], aumento della pressione sanguigna[2]

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: Sintomi extrapiramidali[3]

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: Irritabilità[4]

(1) 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 qualsiasi momento. Meno dell' 1% dei pazienti hanno avuto un aumento del livello di prolattina >100 µg/L.
(2) Basati sul superamento delle soglie clinicamente significative (adattate dai criteri del National Institutes of Health) o aumenti > 20 mmHg della pressione sanguigna sistolica o > 10 mmHg per la pressione sanguigna diastolica in qualsiasi momento in due studi clinici in acuto (3 –6 settimane) controllati con placebo condotti nei bambini e negli adolescenti.
(3) Vedere 5.1.
(4) 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.

4.9 Sovradosaggio

Un esito fatale è stato riportato negli studi clinici in seguito a sovradosaggio acuto di 13,6 grammi e negli studi di post-commercializzazione a dosi basse pari a 6 grammi di sola quetiapina. Tuttavia, è

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

stata riportata anche sopravvivenza in seguito a sovradosaggi acuti fino a 30 grammi. Nell'esperienza post-commercializzazione sono state riportate segnalazioni molto rare di sovradosaggio di sola quetiapina che hanno causato il decesso o il coma. In aggiunta, sono stati riportati i seguenti eventi in un contesto di sovradosaggio di quetiapina in monoterapia: prolungamento dell'intervallo QT, crisi epilettiche, stato epilettico, rabdomiolisi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, delirio, e/o agitazione.

I pazienti con grave patologia cardiovascolare preesistente possono essere più a rischio di sviluppare effetti da sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4, Patologie cardiovascolari).

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

Gestione 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 ed il mantenimento della pervietà delle vie aeree assicurando un'adeguata ossigenazione e ventilazione e monitorando e supportando la funzionalità cardiovascolare. Sebbene non sia stata valutata la prevenzione dell'assorbimento nei casi di sovradosaggio, si può tenere in considerazione la lavanda gastrica (dopo intubazione, se il paziente è privo di conoscenza) nei casi di grave intossicazione, da eseguire, se possibile, entro un'ora dall'ingestione. Si deve considerare anche la somministrazione di carbone attivo insieme con un lassativo.

In caso di sovradosaggio di quetiapina, l'ipotensione refrattaria deve essere trattata con misure appropriate come fluidi endovenosi e/o agenti simpaticomimetici. Epinefrina e dopamina devono essere evitate, poiché la beta stimolazione può peggiorare l'ipotensione in un contesto di blocco dei recettori alfa indotto da quetiapina.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Diazepine, ossazepine and tiazepine, codice ATC: N05A H04.

Meccanismo di azione

La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. La quetiapina e 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 ($5HT_2$) e dopaminergici D_1 e D_2. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori $5HT_2$ rispetto ai recettori D_2 contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione di quetiapina ad indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) rispetto agli antipsicotici tipici. Inoltre, la norquetiapina presenta un'elevata affinità per il trasportatore della norepinefrina (NET). Sia la quetiapina che la norquetiapina possiedono inoltre un'elevata affinità per i recettori istaminergici ed α_1 adrenergici, ed una affinità ridotta per i recettori α_2 adrenergici e serotoninergici $5HT_1A$. La quetiapina non presenta un'apprezzabile affinità per i recettori muscarinici colinergici o per i recettori benzodiazepinici.

Effetti farmacodinamici

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, come il test di evitamento condizionato. È 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 D_2.

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 D_2. La quetiapina induce solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D_2. 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 manifestazioni distoniche nella scimmia Cebus sensibilizzata all'aloperidolo o libera da trattamento farmacologico (Vedere Paragrafo 4.8).

Efficacia clinica

Schizofrenia
In tre studi clinici controllati verso placebo in pazienti con schizofrenia in cui quetiapina è stata somministrata in dosi variabili, non vi sono state differenze nell'incidenza di reazioni EPS o nell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra il gruppo trattato con quetiapina e il gruppo placebo. In uno studio controllato verso placebo condotto per valutare dosi fisse di quetiapina comprese tra 75 e 750 mg/die non è stato rilevato aumento delle reazioni EPS o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici. L'efficacia a lungo termine di quetiapina nella prevenzione delle ricadute nella schizofrenia non è stata verificata con studi clinici in cieco. Negli studi in aperto, nei pazienti con schizofrenia, quetiapina è risultata efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante il proseguimento della terapia nei pazienti che hanno mostrato un'iniziale risposta al trattamento, suggerendo un'efficacia nel lungo termine.

Disturbo bipolare
In quattro studi controllati verso placebo che valutavano dosi di quetiapina fino a 800 mg /die per il trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi, due studi sono stati condotti in monoterapia e due con l'aggiunta di litio o divalproex, non sono state osservate differenze, nei gruppi di trattamento, tra quetiapina e placebo nell'incidenza degli effetti EPS o nell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi in due studi in monoterapia, quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alla 3 e 12 settimana. Non ci sono dati di studi a lungo termine per dimostrare l'efficacia di quetiapina nella prevenzione successiva a episodi maniacali o depressivi. I dati relativi alla somministrazione di quetiapina in combinazione con divalproex o litio nel trattamento degli episodi maniacali acuti da moderati a gravi, a 3 e 6 settimane, sono limitati; comunque la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati hanno mostrato un effetto addizionale alla settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato un effetto addizionale alla settimana 6. La dose media di quetiapina nell'ultima settimana nei pazienti responder è stata di circa 600 mg/die e circa l'85% dei pazienti responder hanno assunto una dose variabile da 400 a 800 mg /die.

In quattro studi clinici della durata di 8 settimane condotti in pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi associati a disturbo bipolare I e II, quetiapiana 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 una differenza nell'entità dell'effetto tra i pazienti che hanno ricevuto la dose di 300 mg di quetiapian e quelli che hanno ricevuto la dose di 600 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nella fase di prosecuzione di due di questi studi, è stato dimostrato che il trattamento a lungo termine di pazienti che avevano risposto al trattamento con quetiapina 300 mg o 600 mg si è rivelato efficace rispetto al placebo per i sintomi depressivi ma non per quelli 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 da 400 mg a 800 mg al giorno in terapia combinata con litio o valproato.

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 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 evento 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, non hanno manifestato un aumento del tempo di recidiva di un evento correlato all'umore.

Gli studi clinici hanno dimostrato che quetiapina è efficace quando somministrata due volte al giorno, nonostante la quetiapina abbia un'emivita farmacocinetica di circa 7 ore. Ciò è ulteriormente supportato dai dati provenienti dagli studi con tomografia ad emissione di positroni (PET) che hanno identificato che il legame di quetiapina con i recettori $5HT_2$ e D_2 si mantiene per 12 ore. Non sono state studiate efficacia e sicurezza di dosi superiori a 800 mg/die.

Sicurezza clinica

Negli studi clinici a breve termine controllati con placebo nella schizofrenia e nella mania bipolare l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali era simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per quetiapina e 8,0% per placebo; mania bipolare: 11,2% per quetiapina e 11,4% per placebo). La percentuale più alta di sintomi extrapiramidali è stata osservata nei pazienti trattati con quetiapina in confronto a quelli trattati con il placebo negli studi clinici a breve termine controllati con placebo nella MDD e depressione bipolare. Negli studi a breve termine, controllati con placebo nella depressione bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali era di 8,9% per quetiapina rispetto a 3,8% per il placebo. Negli studi a breve termine, controllati con placebo in mono terapia nella depressione maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali era di 5,4% per quetiapina nella formulazione a rilascio prolungato e 3,2% per il placebo. Negli studi a breve termine, controllati con placebo in monoterapia nei pazienti anziani con depressione maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali era di 59,0% per quetiapina nella formulazione a rilascio prolungato e 2,3% per il placebo. Sia nella depressione bipolare che nella MDD, l'incidenza degli eventi avversi individuali (per es. acatisia, sintomi extrapiramidali, tremori, discinesia, distonia, irrequietezza, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare), supera il 4% in ogni gruppo di trattamento.
Negli studi a breve termine, a dose fissa (da 50 mg/die a 800 mg/die), controllati con placebo (durata da 3 a 8 settimane), l'aumento medio del peso nei pazienti trattati con quetiapina variava da 0,8 kg per la dose di 50 mg/die a 1,4 kg per la dose di 600 mg/die (con aumento minore per la dose di 800 mg/die) rispetto a 0,2 kg nei pazienti trattati con placebo. La percentuale dei pazienti trattati con quetiapina con un aumento di peso ≥7% variava dal 5,3% per la dose di 50 mg/die a 15,5% per la dose di 400 mg/die (con aumento minore per le dosi di 600 e 800 mg/die),rispetto al 3,7% nei pazienti trattati con placebo. Gli studi a lungo termine di prevenzione delle recidive hanno avuto un periodo in aperto (da 4 a 36 settimane) durante il quale i pazienti sono stati trattati con quetiapina, seguito da un periodo di sospensione per randomizzazione durante il quale i pazienti sono stati randomizzati a quetiapina o placebo. Per i pazienti che sono stati randomizzati a quetiapina, l'aumento di peso medio durante il periodo in aperto è stato di 2,56 kg ed, entro la settimana 48 del

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

periodo di randomizzazione, di 3,22 kg, rispetto al basale della parte aperta dello studio. Per i pazienti che sono stati randomizzati a placebo, l'aumento medio di peso durante il periodo in aperto è stato di 2,39 kg e entro la settimana 48 del periodo di randomizzazione, l'aumento di peso medio è stato di 0,89 kg, rispetto al basale della parte aperta dello studio. In studi clinici controllati verso placebo, nei pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza, l'incidenza di eventi avversi di tipo cerebrovascolare per 100 pazienti/anno non è stata più alta nei pazienti trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo. In tutti gli studi clinici a breve termine controllati con placebo in monoterapia condotti in pazienti con conta basale dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9$/L, l'incidenza di passaggio ad almeno una conta di neutrofili $<1,5 \times 10^9$/L è stata del 1,9% nei pazienti trattati con quetiapina con rispetto all'1,3% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di uno spostamento a $>0,5$ - $<1.0 \times 10^9$/L era la stessa (0,2%) nei pazienti trattati con quetiapina e in quelli trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati con placebo, in aperto, con confronto) nei pazienti con una conta dei neutrofili al basale $\geq 1,5 \times 10^9$/L, l'incidenza di passaggio ad almeno una conta di neutrofili $<1,5 \times 10^9$/L è stata del 2,9% e $<0,5 \times 10^9$/L è stata nel 0.21% nei pazienti trattati con quetiapina.

Il trattamento con quetiapina è stato associato ad una diminuzione dose correlata dei livelli di ormone tiroideo. L'incidenza dello spostamento del TSH è stata del 3,2% per quetiapina contro il 2,7% per placebo. L'incidenza di reciproci spostamenti potenzialmente significativi da un punto di vista clinico di T_3 o T_4 e TSH in questi studi era rara, ed i cambiamenti osservati nei livelli dell'ormone tiroideo non sono stati associati con ipotiroidismo clinicamente sintomatico.
La riduzione del T_4 totale e libero era massima durante le prime sei settimane di trattamento con quetiapina, senza alcuna ulteriore riduzione durante il trattamento a lungo termine. Per circa 2/3 dei casi, la sospensione del trattamento con quetiapina è stata associata alla reversione degli effetti sul T_4 totale e libero, indipendentemente dalla durata del trattamento.

Cataratta/opacizzazione del cristallino
In uno studio clinico condotto per valutare il potenziale catarattogenico della quetiapina (200-800 mg/die) rispetto al risperidone (2 - 8 mg) in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, la percentuale di pazienti con un aumentato grado di opacità del cristallino non era superiore per quetiapina (4%) rispetto al risperidone (10%), per i pazienti con almeno 21 mesi di esposizione.

Bambini e adolescenti (da 10 a 17 anni di età)
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 affetti 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 titolata progressivamente per raggiungere una 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 responder (miglioramento YMRS $\geq$ 50%) sono state del 64% per quetiapian 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 quetiapian 400 mg/die e – 9,29 per quetiapian 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, sia in quelli sulla schizofrenia.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono disponibili dati sul mantenimento dell'effetto o sulla prevenzione della recidiva in questa fascia d'età.
Un prolungamento degli studi clinici in acuto condotto in aperto per un periodo di 26 settimane (n = 380 pazienti), con somministrazione di dosi flessibili di quetiapina comprese tra 400 e 800 mg/die, ha fornito ulteriori dati di sicurezza. Nei bambini e adolescenti sono stati riportati aumenti della pressione sanguigna e, con frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti, sono stati osservati aumento dell'appetito, sintomi extrapiramidali ed innalzamenti dei livelli sierici di prolattina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Sintomi extrapiramidali
In uno studio controllato con placebo, in monoterapia e a breve termine in pazienti adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) affetti da schizofrenia, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del 12,9% per quetiapina e del 5,3% per placebo, sebbene l'incidenza dei singoli eventi avversi (ad es. acatisia, tremore, disturbo extrapiramidale, ipocinesia, agitazione, iperattività psicomotoria, rigidità muscolare, discinesia) non abbia superato il 4,1% in tutti i gruppi di trattamento. In uno studio controllato con placebo, in monoterapia e a breve termine nei bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) con mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del 3,6% per quetiapina e dell'1,1% per il placebo. In uno studio a lungo termine in aperto con somministrazione di quetiapina per schizofrenia e mania bipolare, l'incidenza complessiva di EPS emergenti dal trattamento è stata del 10%.

Aumento ponderale
In studi clinici a breve termine condotti in pazienti pediatrici (di età compresa tra 10 e 17 anni), il 17% dei pazienti trattati con quetiapina ed il 2,5% di quelli trattati con placebo ha riportato un aumento ≥7% del peso corporeo. Per l'aggiustamento del dosaggio secondo la normale crescita dei soggetti nel lungo termine, è stato utilizzato un incremento di almeno una deviazione standard di 0,5% rispetto al basale dell'Indice di Massa Corporea (BMI) come indicatore di un significativo cambiamento clinico; il 18,3% dei pazienti trattati con quetiapina per almeno 26 settimane soddisfacevano questo criterio.

Suicidio/Ideazione suicidaria o peggioramento clinico
In studi clinici a breve termine controllati con placebo condotti con quetiapina in pazienti pediatrici con schizofrenia, l'incidenza di eventi correlati al suicidio è stata dell'1,4% (2/147) per quetiapina e dell'1,3% (1/75) per placebo nei pazienti <18 anni di età. In studi clinici a breve termine controllati con placebo condotti con quetiapina in pazienti pediatrici con mania bipolare, l'incidenza di eventi correlati al suicidio è stata dell'1,0% (2/193) per quetiapina e dello 0% (0/90) per placebo nei pazienti <18 anni di età.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale quetiapina è ben assorbita ed ampiamente metabolizzata.

La somministrazione con il cibo non modifica in maniera significativa la biodisponibilità di quetiapina. Le concentrazioni molari di picco allo steady-state del metabolita attivo norquetiapina sono pari al 35% di quelle osservate con quetiapina.

Le farmacocinetiche di quetiapina a norquetiapina sono lineari per tutte le dosi approvate.

Distribuzione

Circa l'83% di quetiapina si lega alle proteine plasmatiche.
Metabolismo

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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% dell'originale composto progenitore. Studi *in vitro* hanno dimostrato che CYP3A4 è l'enzima principale responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. La norquetiapina è principalmente prodotta ed eliminata tramite il CYP3A4.
Circa il 73% della radioattività è escreta con le urine e il 21% nelle feci.
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 queste 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. Dagli studi condotti negli animali si è evidenziato che quetiapina può indurre gli enzimi del citocromo P450. In uno studio d'interazione specifica nei pazienti psicotici, tuttavia, nessun incremento dell'attività del citocromo P450 è stato trovato dopo la somministrazione di quetiapina.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di quetiapina e norquetiapina è rispettivamente di circa di 7 e 12 ore. 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

Genere
Il profilo farmacocinetico di quetiapina non differisce tra uomini e donne.

Anziani
Nell'anziano il valore medio di clearance di quetiapina è pari all'incirca al 30-50% del valore riscontrato in soggetti adulti di 18-65 anni.

Insufficienza renale
Il valore medio di clearance plasmatica di quetiapina si riduce di circa il 25% in soggetti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73 m^2) ma i valori individuali di clearance rientrano nel range di normalità per i soggetti sani.

Insufficienza epatica
Il valore medio di clearance plasmatica di quetiapina si riduce di circa il 25% nelle persone con insufficienza epatica nota (cirrosi alcolica stabile). Poiché quetiapina è ampiamente metabolizzata dal fegato, livelli plasmatici elevati sono attesi nella popolazione con insufficienza epatica. In questi pazienti possono essere necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2).

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

I dati di farmacocinetica sono stati campionati in 9 bambini di età compresa tra 10 e 12 anni e in 12 adolescenti, in trattamento, allo stato stazionario, con 400 mg di quetiapina due volte al giorno. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici normalizzati della 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 rispettivamente 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti è stata osservata una deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea; nella scimmia cynomolgus sono state riportate ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, abbassamento dei livelli plasmatici del 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 la cataratta/opacità del cristallino vedere il paragrafo 5.1).

Pertanto, alla luce di queste osservazioni, i benefici del trattamento con quetiapina devono essere valutati tenendo in considerazione i possibili rischi per il paziente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa (compressa da 25 mg):
Cellulosa microcristallina
Croscaramellosa sodica
Povidone (K 30)
Magnesio stearato

Nucleo della compressa (compressa da 100, 200 e 300 mg):
Cellulosa microcristallina
Calcio fosfato dibasico diidrato
Lattosio monoidrato
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Povidone (K 30)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa (compresse da 25 e 100 mg):
Polivinil alcol parzialmente idrolizzato
Macrogol 3350
Talco
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro (E172)

Rivestimento della compressa (compresse da 200 e 300 mg):
Polivinil alcol parzialmente idrolizzato
Macrogol 3350
Talco
Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni speciali di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister
Quetiapina Orion 25 mg: 6, 10, 30, 60 e 100 compresse.
Quetiapina Orion 100 mg: 10, 30, 60, 90 e 100 compresse
Quetiapina Orion 200 mg: 30, 60, 90 e 100 compresse
Quetiapina Orion 300 mg: 30, 60, 90 e 100 compresse
Blister di PVC/PVDC/Alluminio. I blister sono contenuti in scatole di cartone.

Vasetto di plastica:
Quetiapina Orion 25 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg: 100 compresse.
Vasetti di polietilene ad alta densità (HDPE) chiusi con tappo HDPE.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO

Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo – Finlandia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

25 mg compresse rivestite con film - 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950014
25 mg compresse rivestite con film - 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950026
25 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950038
25 mg compresse rivestite con film - 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950040
25 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950053
100 mg compresse rivestite con film - 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950065
100 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950077
100 mg compresse rivestite con film - 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950089
100 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950091
100 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950103
200 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950115
200 mg compresse rivestite con film - 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950127
200 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950139
200 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950141
300 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950154
300 mg compresse rivestite con film - 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950166
300 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950178
300 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040950180
25 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in vasetto HDPE AIC n. 040950192
100 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in vasetto HDPE AIC n. 040950204
200 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in vasetto HDPE AIC n. 040950216
300 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in vasetto HDPE AIC n. 040950228

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).