RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quetiapina Sandoz 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di quetiapina (come fumarato).
Eccipiente con effetto noto:
Ogni compressa rivestita con film contiene 16,05 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Quetiapina Sandoz 25 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore rosa-salmone, rotonde (diametro di circa 6,0 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quetiapina Sandoz è indicata nel trattamento di

- trattamento della schizofrenia
- trattamento del disturbo bipolare.
  - per il trattamento degli episodi di mania da moderati a gravi nel disturbo bipolare.
  - per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati a disturbo bipolare.
  - per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti con disturbo bipolare che in precedenza hanno risposto al trattamento con quetiapina

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per ciascuna indicazione esistono diversi schemi posologici. È pertanto necessario assicurarsi che i pazienti siano chiaramente informati sulla dose adatta alla loro condizione.

Adulti

Per il trattamento della schizofrenia

Per il trattamento della schizofrenia, Quetiapina Sandoz deve esse somministrato due volte al giorno.

La dose giornaliera complessiva per i primi quattro giorni di terapia è 50 mg (1° giorno), 100 mg (2° giorno), 200 mg (3° giorno) e 300 mg (4° giorno).
Dal 4° giorno in avanti la dose deve essere titolata fino al normale intervallo di dose efficace di 300-450 mg/die. A seconda della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente, la dose può essere aggiustata entro un intervallo di 150-750 mg/die.

Per il trattamento degli episodi di mania da moderati a gravi nel disturbo bipolare

Per il trattamento degli episodi di mania associati al disturbo bipolare, Quetiapina Sandoz deve essere somministrato 2 volte al giorno.
La dose giornaliera complessiva per i primi quattro giorni di terapia è 100 mg (1° giorno), 200 mg (2° giorno), 300 mg (3° giorno) e 400 mg (4° giorno). A partire dal 6° giorno possono essere effettuati ulteriori aggiustamenti della dose fino a 800 mg/die, con incrementi non superiori a 200 mg/die.
La dose di quetiapina può essere aggiustata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente entro un intervallo di 200-800 mg/die. La dose efficace abituale è compresa tra 400 e 800 mg/die.

Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati a disturbo bipolare

Quetiapina Sandoz deve essere somministrata una volta al giorno, prima di coricarsi.
La dose giornaliera complessiva per i primi quattro giorni di terapia è 50 mg (1° giorno), 100 mg (2° giorno), 200 mg (3° giorno) e 300 mg (4° giorno). La dose giornaliera raccomandata di quetiapina è pari a 300 mg.
Negli studi clinici, non è stato osservato alcun beneficio ulteriore nel gruppo trattato con 600 mg rispetto a quello trattato con 300 mg (vedere paragrafo 5.1). Singoli pazienti potrebbero beneficiare da un dosaggio di 600 mg.
Dosaggi superiori a 300 mg dovrebbero essere utilizzati dai medici esperti nel trattamento del disturbo bipolare. In singoli pazienti con problemi di intolleranza, gli studi clinici hanno indicato che può essere presa in considerazione la riduzione della dose a un minimo di 200 mg.

Per la prevenzione della recidiva nel disturbo bipolare:

Per la prevenzione delle recidive di episodi di mania, misti o depressivi nel disturbo bipolare, i pazienti che hanno risposto a quetiapina nel trattamento acuto del disturbo

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

bipolare devono continuare la terapia alla stessa dose. La dose può essere aggiustata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente, all'interno dell'intervallo da 300 a 800 mg al giorno somministrata due volte al giorno. È importante che per la terapia di mantenimento sia utilizzata la dose efficace più bassa.

Anziani
Come con altri antipsicotici, Quetiapina Sandoz deve essere somministrata con cautela negli anziani, in particolare durante il periodo di dosaggio iniziale. Potrebbe essere necessario che l'incremento progressivo della dose debba avvenire più lentamente e che la dose terapeutica giornaliera debba essere più bassa rispetto ai pazienti più giovani, a seconda della risposta clinica e della tollerabilità individuale.
In confronto ai pazienti più giovani, negli anziani la clearance plasmatica media di quetiapina si è ridotta dal 30% fino al 50%.

L'efficacia e la sicurezza di quetiapina non sono state valutate nei pazienti oltre i 65 anni affetti da episodi depressivi associati a disturbo bipolare.

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Compromissione della funzionalità epatica
La quetiapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico. Pertanto Quetiapina Sandoz deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica nota, particolarmente durante il periodo di dosaggio iniziale. I pazienti con compromissione epatica devono iniziare il trattamento con 25 mg/die. La dose deve essere aumentata giornalmente 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.

Popolazione pediatrica
La somministrazione di Quetiapina Sandoz non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età, a causa della mancanza di dati a supporto dell'uso in questa fascia d'età. Le evidenze disponibili da studi clinici controllati con placebo sono presentate nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Nota
Per dosi non realizzabili/praticabili con questi medicinali sono disponibili altri farmaci contenenti quetiapina con titolazioni maggiori.

Modo di somministrazione
Quetiapina Sandoz può essere somministrata con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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 somministrazione concomitante di inibitori del citocromo P450-3A4, per esempio inibitori della proteasi dell'HIV, agenti antifungini azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone, è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Poiché 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.

Popolazione pediatrica

La somministrazione di quetiapina non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età, a causa della mancanza di dati a supporto dell'uso in questa fascia d'età. Gli studi clinici con quetiapina hanno dimostrato che, oltre al profilo di sicurezza noto individuato negli adulti (vedere paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si sono verificati con una frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento dell'appetito, l'innalzamento di prolattina sierica, vomito, rinite e sincope) o possono avere differenti implicazioni per bambini e adolescenti (sintomi extrapiramidali e irritabilità) ed è stato identificato un evento avverso che non era stato visto in precedenza in studi condotti sugli adulti (aumento della pressione arteriosa). Variazioni dei test di funzionalità tiroidea sono state osservate anche nei bambini e negli adolescenti.

Inoltre, le implicazioni di sicurezza a lungo termine del trattamento con quetiapina sulla crescita e la maturazione non sono stati studiati oltre la 26 settimana. Le implicazioni a lungo termine per lo sviluppo cognitivo e comportamentale non sono note.

In studi clinici controllati con placebo, con bambini e adolescenti, l'uso di quetiapina è stato associato con un'aumentata incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo nei pazienti trattati per la schizofrenia e nella mania bipolare e depressione bipolare (vedere paragrafo 4.8).

Suicidio/pensieri suicidi o peggioramento clinico

La depressione nel disturbo bipolare è associata a un aumento del rischio di pensieri suicidi, autolesionismo e suicidi (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a quando non si verifica una remissione significativa. Poiché durante le prime settimane o più di trattamento potrebbe non manifestarsi alcun miglioramento, i pazienti devono essere strettamente controllati fino a quando tale miglioramento non si verifica. L'esperienza clinica generale indica che il rischio di suicidio potrebbe aumentare nelle prime fasi di recupero.

Inoltre, i medici devono considerare il potenziale rischio di eventi correlati al suicidio dopo la brusca interruzione del trattamento con quetiapina, a causa dei noti fattori di rischio per la malattia da trattare.

Anche altri disturbi psichiatrici per i quali viene prescritto quetiapina possono essere associati ad un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste patologie

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

possono esistere in co-morbilità 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 noti per essere 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 uno stretto monitoraggio dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e in seguito alle variazioni della dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di controllare qualsiasi eventuale peggioramento clinico, comportamento o pensiero suicidario e variazioni inusuali del comportamento, e di richiedere immediatamente un intervento medico se tali sintomi si presentano.

In studi clinici controllati con placebo a breve termine condotti su pazienti con episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare è stato osservato un rischio maggiore di eventi correlati al suicidio nei pazienti giovani adulti (di età inferiore a 25 anni) trattati con quetiapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,0% vs. 0%).Uno studio retrospettivo basato sulla popolazione che assume quetiapina per il trattamento di pazienti con disturbi depressivi maggiori ha mostrato un aumento del rischio di autolesionismo e suicidio in pazienti di età compresa tra 25 e 64 anni senza una storia di autolesionismo durante l'uso di quetiapina con altri antidepressivi.

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, 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 irrequietezza soggettivamente spiacevole o dolorosa e dalla necessità di muoversi, spesso accompagnata da un'incapacità a rimanere seduti o fermi. Ciò è più probabile che si

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

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 correlati, come la sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare, l'insorgenza è avvenuta di solito entro i primi 3 giorni di trattamento ed è stata prevalentemente di intensità da lieve a moderata. Nei pazienti in cui si verifica sonnolenza di grave intensità potrebbero richiedere un controllo più frequente per un minimo di 2 settimane dalla comparsa dei sintomi di sonnolenza, oppure fino a quando i sintomi migliorano e potrebbe essere necessario considerare l'opportunità di interrompere il trattamento.

Ipotensione ortostatica
Il trattamento con quetiapina è stato associato ad ipotensione ortostatica e capogiro correlato (vedere paragrafo 4.8) che, analogamente alla sonnolenza, insorgono solitamente durante la fase iniziale di titolazione della dose. Ciò può aumentare il verificarsi di lesioni accidentali (cadute), specialmente negli anziani. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela fino a quando non saranno a conoscenza della loro sensibilità individuale al farmaco.

Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologia cardiovascolare nota, malattia cerebrovascolare o altre condizioni predisponenti all'ipotensione. Una riduzione del dosaggio o una sua titolazione più graduale deve essere presa in considerazione se si verifica ipotensione ortostatica, soprattutto in pazienti con patologia cardiovascolare sottostante.

Sindrome di apnea del sonno
Sindrome di apnea del sonno è stata segnalata nei pazienti trattati con quetiapina. Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con medicinali deprimenti il sistema nervoso centrale e che hanno una storia o sono a rischio di apnea del sonno, come quelli che sono in sovrappeso/obesi o sono di sesso maschile.

Convulsioni
Gli studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di convulsioni nei pazienti trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

Non ci sono dati disponibili sull'incidenza di crisi epilettiche in pazienti con storia di disturbi epilettici. Come per altri antipsicotici, si raccomanda cautela in caso di trattamento di pazienti con anamnesi di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome neurolettica maligna

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

Neutropenia grave e Agranulocitosi

Nel corso di studi clinici con quetiapina è stata segnalata neutropenia grave (conta dei neutrofili <0,5 x 10^9/L). La maggior parte dei casi di neutropenia grave si è verificata entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è apparsa alcuna correlazione apparente con la dose. Durante l'esperienza post-marketing, alcuni casi hanno avuto esito fatale. I possibili fattori di rischio per la neutropenia includono una bassa conta pre-esistente di globuli bianchi (WBC) e un'anamnesi di neutropenia indotta da farmaci. Tuttavia, alcuni casi si sono verificati in pazienti senza fattori di rischio pre-esistenti. Nei pazienti con conta dei neutrofili <1,0 x 10^9/L il trattamento con quetiapina deve essere interrotto. I pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di infezione e la conta dei neutrofili deve essere monitorata (fino a quando non supera 1,5 x 10^9/L) (vedere paragrafo 5.1).

La neutropenia deve essere considerata in pazienti con infezione o febbre, soprattutto in assenza di fattori predisponenti evidenti, e deve essere gestita in modo clinicamente appropriato.

I pazienti devono essere avvisati di segnalare immediatamente la comparsa di segni/sintomi compatibili con agranulocitosi o infezione (ad esempio, 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 quetiapina viene utilizzata alle dosi raccomandate, quando usata in concomitanza con altri medicinali con effetti anticolinergici, e nel caso di sovradosaggio.
Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con medicinali che hanno effetti anticolinergici (muscarinici).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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

Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con una diagnosi attuale o precedente storia di ritenzione urinaria, ipertrofia prostatica clinicamente significativa, ostruzione intestinale o patologie correlate, aumento della pressione intraoculare o glaucoma ad angolo chiuso. (Vedere paragrafi 4.5, 4.8, 5.1 e 4.9.)

Interazioni
Vedere paragrafo 4.5.

L'uso concomitante di quetiapina con un forte induttore degli enzimi epatici, come carbamazepina o fenitoina, diminuisce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, il che potrebbe influenzare l'efficacia della terapia con quetiapina. Nei pazienti che ricevono un induttore degli enzimi epatici, l'istituzione del trattamento con quetiapina deve avvenire solo se il medico ritiene che i benefici di quetiapina prevalgono sul rischio di rimuovere l'induttore degli enzimi epatici. È importante che qualsiasi aggiustamento dell'induttore avvenga in modo graduale e, se necessario, che questo venga sostituito con un non-induttore (per esempio valproato di sodio).

Peso
L'aumento di peso è stato segnalato in pazienti che erano stati trattati con quetiapina, questi devono essere monitorati e gestiti in modo clinicamente appropriato in conformità con le linee guida dell'antipsicotico utilizzato (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Iperglicemia
Iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione del diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma sono stati segnalati raramente, inclusi alcuni casi ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, è stato segnalato un precedente aumento del peso corporeo che può essere un fattore predisponente. È consigliabile un appropriato monitoraggio clinico in conformità con le linee guida dell'antipsicotico utilizzato. I pazienti trattati con qualsiasi farmaco antipsicotico inclusa quetiapina, devono essere tenuti sotto osservazione per segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un peggioramento del controllo del glucosio. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

Lipidi
Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati aumenti dei trigliceridi, di LDL e del colesterolo totale e diminuzione del colesterolo HDL (vedere paragrafo 4.8). L'aumento dei lipidi deve essere gestito in modo clinicamente adeguato.

Prolungamento dell'intervallo QT
Negli studi clinici, e quando viene utilizzato rispettando le indicazioni fornite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, quetiapina non ha causato incrementi persistenti degli intervalli QT assoluti. In studi post-marketing è stato segnalato un prolungamento dell'intervallo QT con quetiapina somministrata a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.8) e in sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Come per altri antipsicotici occorre prestare cautela quando quetiapina è prescritta a pazienti con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

malattia cardiovascolare o con un'anamnesi familiare di prolungamento dell'intervallo QT. Cautela deve essere esercitata anche nel prescrivere quetiapina sia in concomitanza con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT sia in concomitanza con antipsicotici, in particolare negli anziani, in pazienti affetti da sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipokaliemia o ipomagnesemia (vedere il paragrafo 4.5).

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

Sospensione
In seguito alla brusca interruzione di quetiapina sono stati descritti sintomi da sospensione acuta, quali insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiro e irritabilità. È consigliabile effettuare la sospensione in modo graduale, nell'arco di un periodo di tempo pari ad almeno una/due settimane (vedere paragrafo 4.8).

Anziani con psicosi correlate alla demenza
Quetiapina non è autorizzata per il trattamento dei pazienti con psicosi correlate alla demenza.
In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento pari a circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti a rischio di ictus.

In seguito a una meta-analisi eseguita su tutti gli antipsicotici atipici è stato segnalato un incremento del rischio di decessi negli anziani con psicosi correlata alla demenza rispetto a quelli trattati con placebo. In due studi clinici controllati versus placebo della durata di dieci settimane effettuati con quetiapina 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 pari al 5,5% rispetto al 3,2% nel gruppo trattato con placebo. I pazienti in questi studi sono deceduti per varie cause, compatibili con le previsioni per questa popolazione.

Pazienti anziani con morbo di Parkinson/Parkinsonismo
Uno studio retrospettivo basato sulla popolazione che assume quetiapina per il trattamento di pazienti con MDD, ha mostrato un aumento del rischio di morte durante l'uso di quetiapina in pazienti con età >65. Questa associazione non era presente quando i pazienti con Parkinson sono stati eliminati dall'analisi. Si deve prestare attenzione quando la quetiapina è prescritta a pazienti anziani con Parkinson.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

Disfagia
Disfagia (vedere paragrafo 4.8) è stata segnalata con quetiapina. Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti a rischio di polmonite per aspirazione.

Stipsi e ostruzione intestinale
La stipsi rappresenta un fattore di rischio per occlusione intestinale. Stipsi e ostruzione intestinale sono stati segnalati con quetiapina (vedere paragrafo 4.8). Questo include le segnalazioni ad esito fatale in pazienti che sono a più alto rischio di ostruzione intestinale, compresi quelli che stanno assumendo contemporaneamente altri farmaci che diminuiscono la motilità intestinale e/o non possono segnalare sintomi di stipsi.
I pazienti con ostruzione intestinale/ileo devono essere sottoposti a un attento monitoraggio e a cure urgenti.

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

Pancreatite
La pancreatite è stata segnalata negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. Tra i rapporti post-marketing, mentre non tutti i casi sono stati confusi da fattori di rischio, molti pazienti presentavano fattori che sono noti per essere associati a pancreatite, come aumento dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.8), calcoli biliari, e consumo di alcol.

Informazioni supplementari
I dati relativi a quetiapina in combinazione con divalproex o litio negli episodi di mania da moderati a gravi sono limitati; la terapia combinata è stata tuttavia ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati hanno mostrato un effetto additivo alla terza settimana.

Uso improprio e abuso
Sono stati segnalati casi di uso improprio e abuso. Potrebbe essere necessaria cautela quando si prescrive quetiapina a pazienti con una storia di abuso di alcol o droga.

Quetiapina Sandoz contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente senza sodio.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Considerati i suoi effetti primari sul sistema nervoso centrale, quetiapina deve essere usata con cautela in combinazione con altri medicinali ad azione centrale e con alcool.

Si deve usare cautela nel trattamento di pazienti che stanno assumendo altri medicinali con effetti anticolinergici (muscarinici) (vedere paragrafo 4.4).

Il citocromo P450 (CYP) 3A4 è l'enzima principalmente responsabile per il metabolismo di quetiapina mediato dal citocromo P450. In uno studio di interazione condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (al dosaggio di 25 mg) con ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha provocato un aumento da 5 a 8 volte nell'AUC di quetiapina. Sulla base di questo dato, l'uso concomitante di quetiapina con gli inibitori del CYP3A4 è controindicato. Si raccomanda inoltre di non assumere succo di pompelmo durante la terapia con quetiapina.

In una prova a dosi multiple atta a valutare la farmacocinetica di quetiapina somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (un noto induttore degli enzimi epatici), la somministrazione concomitante di carbamazepina ha aumentato in modo significativo la clearance di quetiapina. Questo aumento della clearance ha ridotto l'esposizione sistemica di quetiapina (misurata come AUC) a una media del 13% dell'esposizione rilevata durante la somministrazione della sola quetiapina, anche se in alcuni pazienti è stato osservato un effetto maggiore. Come conseguenza di questa interazione, possono verificarsi concentrazioni plasmatiche più basse, che potrebbero influenzare l'efficacia della terapia con quetiapina. La somministrazione concomitante di quetiapina e fenitoina (un altro induttore degli enzimi microsomiali) ha provocato un notevole aumento della clearance di quetiapina di circa il 450%. Nei pazienti che ricevono un induttore degli enzimi epatici, l'istituzione del trattamento con quetiapina deve avvenire solo se il medico ritiene che i benefici di quetiapina prevalgono sul rischio di rimuovere l'induttore degli enzimi epatici. È importante che qualsiasi aggiustamento dell'induttore avvenga in modo graduale e, se necessario, che questo venga sostituito con un non-induttore (per esempio valproato di sodio) (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica di quetiapina non è stata alterata in modo significativo dalla somministrazione concomitante degli antidepressivi imipramina (un noto inibitore del CYP 2D6) o fluoxetina (un noto inibitore del CYP 3A4 e del CYP 2D6).

La farmacocinetica di quetiapina non è stata alterata in modo significativo dalla somministrazione concomitante degli antipsicotici risperidone o aloperidolo. L'uso concomitante di quetiapina e tioridazina ha provocato un aumento di circa il 70% nella clearance di quetiapina.

La farmacocinetica di quetiapina non è stata alterata in modo significativo dalla somministrazione concomitante di cimetidina.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020

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 farmacocinetica del litio non è stata alterata in modo significativo dalla somministrazione concomitante di quetiapina.

In uno studio di 6 settimane, randomizzato, tra litio e quetiapina a rilascio prolungato versus placebo e quetiapina a rilascio prolungato in pazienti adulti con mania grave, sono stati osservati una maggiore incidenza di eventi correlati extrapiramidali (in particolare tremore), sonnolenza e aumento di peso nel gruppo in trattamento aggiuntivo con litio rispetto al gruppo in trattamento aggiuntivo con placebo (vedere paragrafo 5.1).

La farmacocinetica di sodio valproato e di quetiapina non è stata alterata in modo clinicamente rilevante dalla somministrazione concomitante. In uno studio retrospettivo su bambini e 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 effettuati studi formali di interazione con medicinali cardiovascolari comunemente utilizzati.

È necessario prestare cautela quando quetiapina viene usata in concomitanza con prodotti medicinali noti per provocare squilibrio elettrolitico o per prolungare l'intervallo QT.

Sono stati segnalati casi di risultati falsi positivi nei test immunoenzimatici per metadone e antidepressivi triciclici in pazienti che avevano assunto quetiapina. Si raccomanda la conferma dei risultati dubbi di screening immunologico con una tecnica cromatografica appropriata.

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 non hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
Quetiapina deve pertanto essere usata durante la gravidanza solo se i benefici giustificano i potenziali rischi.

Terzo trimestre

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o da sospensione che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, sofferenza

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

respiratoria, o disturbi della nutrizione. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati.

Allattamento al seno
Sulla base di dati molto limitati da segnalazioni di escrezione di quetiapina nel latte materno umano, l'escrezione di quetiapina a dosi terapeutiche sembra essere inconsistente. A causa della mancanza di dati affidabili, si deve prendere una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con quetiapina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Gli effetti di quetiapina sulla fertilità umana non sono stati valutati. Effetti correlati ai livelli di prolattina sono stati osservati nei ratti, anche se questi non sono direttamente rilevanti per gli esseri umani (vedere paragrafo 5.3)

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

Considerati i suoi effetti primari sul sistema nervoso centrale, quetiapina può interferire con le attività che richiedono prontezza mentale. I pazienti devono pertanto essere avvertiti affinché non guidino né utilizzino macchinari fino a quando non sia nota la sensibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse al farmaco (ADR) segnalate più comunemente con quetiapina (≥10%) sono sonnolenza, capogiro, cefalea, secchezza della bocca, sintomi da sospensione (interruzione), aumento dei livelli sierici di trigliceridi, innalzamento di colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL), diminuzione del colesterolo HDL, aumento di peso, diminuzione dell'emoglobina e sintomi extrapiramidali.

Elenco tabulare delle reazioni avverse
L'incidenza di ADR associate alla terapia con quetiapina, è segnalata 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

Nella valutazione degli effetti indesiderati sono state usate le seguenti stime di frequenza:
Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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

Reazioni avverse al farmaco (ADRs) in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza		
Classificazione per sistemi e organi MedDRA	**Frequenza**	**ADR**
Patologie del sistema emolinfopoietico	**Molto comune**	Emoglobina ridotta [22]
	Comune	Leucopenia[1, 28,] riduzione della conta dei neutrofili, aumento degli eosinofili [27]
	Non comune	Neutropenia[1] Trombocitopenia, anemia, riduzione della conta delle piastrine [13]
	Raro	Agranulocitosi[26]
Disturbi del sistema immunitario	**Non comune**	Ipersensibilità (incluse reazioni allergiche cutanee)
	Molto raro	Reazione anafilattica [5]
Patologie endocrine	**Comune**	Iperprolattinemia[15], riduzioni del T_4 totale [24], riduzioni del T_4 libero[24], riduzioni del T_3 totale[24], aumenti del TSH [24]
	Non comune	Riduzioni del T_3 libero[24], ipotiroidismo[21]
	Molto raro	Secrezione inadeguata dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	**Molto comune**	Aumenti dei livelli sierici dei trigliceridi[10, 30], aumenti del colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL)[11, 30], riduzioni del colesterolo HDL[17, 30], aumento di peso[8, 30]
	Comune	Aumento dell'appetito, aumento del glucosio nel sangue fino a livelli iperglicemici [6, 30]
	Non comune	Iponatriemia[19], Diabete mellito[1, 5,] Esacerbazione del diabete pre-esistente
	Raro	Sindrome metabolica [29]

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

Disturbi psichiatrici	**Comune**	Sogni anomali e incubi, ideazione suicidaria e comportamento suicidario [20]
	Raro	Sonnambulismo e reazioni correlate come parlare nel sonno e disturbi alimentari correlati al sonno
Patologie del sistema nervoso	**Molto comune**	Capogiri [4, 16], sonnolenza[2, 16], cefalea, sintomi extrapiramidali [1, 21]
	Comune	Disartria
	Non comune	Convulsioni[1], sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva [1, 5], Sincope[4, 16]
Patologie dell'occhio	**Comune**	Visione offuscata
Patologie cardiache	**Comune**	Tachicardia[4], Palpitazioni[23]
	Non comune	Prolungamento del QT [1, 12, 18], Bradicardia[32]
Patologie vascolari	**Comune**	Ipotensione ortostatica [4, 16]
	Raro	Tromboembolismo venoso [1]
	Non nota	Infarto [33]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	**Comune**	Dispnea[23]
	Non comune	Rinite
Patologie gastrointestinali	**Molto comune**	Secchezza della bocca
	Comune	Stipsi, dispepsia, vomito [25]
	Non comune	Disfagia[7]
	Raro	Pancreatite[1], ostruzione intestinale/Ileo
Patologie epatobiliari	**Comune**	Aumenti dei livelli di alanino aminotransaminasi sieriche (ALT)[3], aumenti dei livelli delle gamma-GT [3]
	Non comune	Aumenti dei livelli di aspartato transaminasi sieriche (AST)[3]

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

	Raro	Ittero[5], epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	**Molto raro**	Angioedema[5], syndrome di Stevens-Johnson[5]
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme Reazione da farmaco con Eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	**Molto raro**	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	**Non comune**	Ritenzione urinaria
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	**Non nota**	Sindrome da astinenza neonatale [31]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	**Non comune**	Disfunzioni sessuali
	Raro	Priapismo, galattorrea, gonfiore del seno, disturbi mestruali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	**Molto comune**	Sintomi da sospensione (interruzione)[1, 9]
	Comune	Lieve astenia, edema periferico, irritabilità, piressia
	Raro	Sindrome neurolettica maligna [1], ipotermia
Esami diagnostici	**Raro**	Aumento della creatina fosfochinasi plasmatica[14]

(1) Vedere paragrafo 4.4.
(2) Può verificarsi sonnolenza, che di solito insorge durante le prime due settimane di trattamento e che generalmente si risolve con la somministrazione continuata di quetiapina.
(3) In alcuni pazienti che ricevevano quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici (aumenti dai livelli normali pari a > 3X ULN in qualsiasi momento) delle transaminasi sieriche (ALT, AST) o dei livelli di gamma GT. Questi aumenti sono stati generalmente reversibili con il proseguimento del trattamento con quetiapina.
(4) Come con altri antipsicotici con attività di blocco dei recettori alpha-1-adrenergici, quetiapina può comunemente indurre ipotensione ortostatica associata a capogiri, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, specialmente durante il periodo iniziale di titolazione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

(5) Il calcolo della frequenza di queste ADR è stato effettuato solo sulla base dei dati post-marketing.
(6) Glucosio plasmatico a digiuno ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) o glucosio plasmatico non a digiuno ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) in almeno un'occasione.
(7) Un aumento del tasso di disfagia con quetiapina vs placebo è stato osservato solo nel corso di studi clinici sulla depressione bipolare.
(8) Basato su un aumento >7% del peso corporeo rispetto al basale. Si verifica prevalentemente negli adulti durante le prime settimane di trattamento negli adulti.
(9) I seguenti sintomi di astinenza sono stati osservati più frequentemente nel corso di studi clinici in acuto in monoterapia, controllati con placebo, che hanno valutato i sintomi da sospensione: insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni è diminuita in modo significativo una settimana dopo l'interruzione della terapia.
(10) Trigliceridi ≥200 mg/dl (≥2,258 mmol/l) (pazienti ≥18 anni) o ≥150 mg/dL (≥1,694 mmol/L) (pazienti <18 anni) in almeno un'occasione.
(11) Colesterolo ≥240 mg/dl (≥6,2064 mmol/l) (pazienti ≥18 anni d'età) o ≥200 mg/dL (≥5.172 mmol/L) (pazienti <18 anni d'età) in almeno un'occasione. Un aumento del colesterolo LDL ≥ 30 mg/dL (≥ 0,769 mmol / L) è stata osservato molto comunemente. La variazione media tra i pazienti che avevano questo aumento è stata 41,7 mg/dL (≥ 1,07 mmol/L).
(12) Vedere testo di seguito.
(13) piastrine ≤ 100 x 10^9/L in almeno un'occasione.
(14) in base a segnalazioni di eventi avversi in corso di studi clinici che riportano un aumento della creatin fosfochinasi nel sangue non associato a sindrome neurolettica maligna.
(15) I livelli di prolattina (pazienti> 18 anni di età):> 20 µg /L (> 869,56 pmol/L) maschi; > 30 µg/L (> 1.304,34 pmol/L) femmine in qualsiasi momento.
(16) può provocare cadute.
(17) colesterolo HDL: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) maschi; <50 mg/dL (1,282 mmol/L) femmine in qualsiasi momento.
(18) Incidenza di pazienti che hanno uno spostamento di QTc da <450 msec a ≥ 450 msec, con un aumento ≥ 30 msec. Negli studi controllati con placebo, con quetiapina la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno un passaggio a un livello clinicamente significativo è simile tra quetiapina e placebo.
(19) Variazione da > 132 mmol/L a ≤ 132 mmol/L in almeno un'occasione
(20) Durante la terapia con quetiapina o subito dopo la sospensione del trattamento sono stati segnalati 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 e ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) nelle femmine si è verificata in

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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

almeno un'occasione nel 11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi clinici, incluse le estensioni in aperto. In questi pazienti, la media della riduzione massima dell'emoglobina in qualsiasi momento era -1.50 g/dL.

(23) Queste segnalazioni si sono spesso verificate in corso di tachicardia, capogiro, ipotensione ortostatica e/o preesistenti 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 della T_4 totale, T_4 libera, T_3 totale e T_3 libera sono definite come < 0.8 x 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) Sulla base delle variazioni dei valori basali dei neutrofili da >=1,5 x 10^9/L a <0,5 x 10^9/L in qualsiasi momento durante il trattamento e sulla base dei pazienti con grave neutropenia (<0,5 x 10^9/L) e infezione durante tutti gli studi clinici con quetiapina (vedere paragrafo 4.4).

(27) Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo in tutti gli studi clinici. Le variazioni negli eosinofili sono definite come >1 x 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 in tutti gli studi clinici. Le variazioni nelle WBC sono definite come ≤ 3 x 10^9 cellule/L in qualunque momento.

(29) Basati su segnalazioni di eventi avversi relativi a sindrome metabolica derivanti da studi clinici con quetiapina.

(30) Durante gli studi clinici è stato osservato in alcuni pazienti un peggioramento di più di uno dei fattori metabolici quali peso, glucosio ematico e lipidi (vedere paragrafo 4.4).

(31) Vedere paragrafo 4.6.

(32) Può accadere in corrispondenza o in prossimità dell'inizio del trattamento ed essere associato ad ipotensione e/o sincope. La frequenza è calcolata sulla base degli eventi avversi di bradicardia e degli eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina

(33) Basato su uno studio epidemiologico retrospettivo non randomizzato

Con l'uso degli antipsicotici sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT, aritmia ventricolare , decesso improvviso e inspiegabile, arresto cardiaco e *Torsades de Pointes*, che sono considerati effetti di classe.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020

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

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

Popolazionepediatrica

Le stesse ADR descritte sopra per gli adulti devono essere tenute in considerazione per bambini e adolescenti. Nella tabella seguente (Tabella 2) sono riassunte le reazioni avverse che si manifestano con maggiore frequenza nei bambini e negli adolescenti (10-17 anni) rispetto alla popolazione adulta o le 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.

Nella valutazione delle reazioni avverse sono state usate le seguenti stime di frequenza:
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)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

Reazioni avverse al farmaco (ADRs) in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza		
Classificazione per sistemi e organi MedDRA	**Frequenza**	**ADR**
Patologie endocrine	**Molto comune**	Aumento dei livelli di prolattina[1]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	**Molto comune**	Aumento dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	**Molto comune**	Sintomi extrapiramidali[3,4]
	Comune	Sincope
Patologie vascolari	**Molto comune**	Aumento della pressione arteriosa[2]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	**Comune**	Rinite
Patologie gastrointestinali	**Molto comune**	Vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	**Comune**	Irritabilità[3]

(1) I livelli di prolattina (pazienti <18 anni di età):> 20 ug /L (> 869,56 pmol/L) nei maschi; > 26 ug/L (> 1130,428 pmol/L) nelle femmine in qualsiasi momento. Meno dell'1% dei pazienti ha avuto un incremento a un livello di prolattina >100 ug/L.
(2) Basati sul superamento delle soglie clinicamente significative (adattate dai criteri dal National Institutes of Health) o aumenti > 20 mmHg per la sistolica o > 10 mmHg per la pressione diastolica in qualsiasi momento, in due studi in acuto (3-6 settimane) controllati con placebo in bambini e adolescenti.

(3)Nota: La frequenza è coerente con quella osservata negli adulti, ma può essere associata a differenti implicazioni cliniche in bambini e 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/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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

Sintomi
In generale, i segni e i sintomi segnalati sono riconducibili ad un potenziamento degli effetti farmacologici noti del principio attivo, come ad es. sonnolenza e sedazione, tachicardia,ipotensione ed effetti anti-colinergici.

Il sovradosaggio potrebbe portare ad un prolungamento dell'intervallo QT, convulsioni, stato epilettico, rabdomiolisi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, delirio, e/o agitazione coma e morte. I pazienti con gravi malattie cardiovascolari preesistenti possono essere maggiormente a rischio per quanto riguarda gli effetti del sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4, "Ipotensione ortostatica").

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per quetiapina. In caso di segni di sovradosaggio grave deve essere presa in esame la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci e si raccomanda l'istituzione di procedure di terapia intensiva, che comprendono l'instaurazione e il mantenimento della pervietà delle vie aeree, a supporto di un'adeguata ossigenazione e ventilazione, e il monitoraggio e il supporto del sistema cardiovascolare.

Sulla base della letteratura pubblica, i pazienti con delirio e agitazione e una chiara sindrome anticolinergica possono essere trattati con fisostigmina, 1-2 mg (sotto monitoraggio ECG continuo). Questo non è raccomandato come trattamento standard, a causa del potenziale effetto negativo di fisostigmina sulla conduttanza cardiaca. Fisostigmina può essere utilizzato se ci sono aberrazioni ECG. Non usare fisostigmina in caso di aritmie, qualsiasi grado di blocco cardiaco o allargamento del QRS.

Anche se la prevenzione dell'assorbimento nel sovradosaggio non è stata studiata, la lavanda gastrica è indicata nei casi di intossicazioni gravi e, se possibile, deve essere effettuata entro un'ora dalla ingestione. Deve essere presa in considerazione 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 simpatico mimetici (devono essere evitate epinefrina e dopamina, poichè la beta stimolazione può peggiorare l'ipotensione durante l'instaurarsi dell'alfa-blocco indotto dalla quetiapina).

La stretta supervisione medica e il monitoraggio devono continuare fino alla guarigione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: antipsicotici, Diazepine, oxazepine e tiazepine.
Codice ATC: N05A H04.

Meccanismo d'azione

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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

Quetiapina è un agente antipsicotico atipico. Quetiapina e il metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano interagiscono con un'ampia gamma di recettori neurotrasmettitoriali. Quetiapina e norquetiapina presentano affinità per i recettori cerebrali serotoninergici ($5HT_2$) e dopaminergici D_1 e D_2. Si ritiene che sia proprio questa combinazione di antagonismo recettoriale con una maggiore selettività per i recettori $5HT_2$ rispetto ai recettori D_2 a contribuire alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta inclinazione a indurre reazioni extrapiramidali (EPS) di quetiapina rispetto agli antipsicotici tipici. Quetiapina e norquetiapina non hanno alcuna affinità per i recettori delle benzodiazepine, ma alta affinità per i recettori istaminergici e recettori alfa1 adrenergici, moderata affinità a recettori adrenergici alfa2.Quetiapina ha anche bassa o nessuna affinità per i recettori muscarinici, mentre norquetiapina ha un'affinità di grado da moderato ad alto per diversi recettori muscarinici, che potrebbe spiegare gli effetti anticolinergici (muscarinici). L'inibizione della NET e di azione agonista parziale a siti 5HT1A ad opera della norquetiapina può contribuire all'efficacia terapeutica di quetiapina come antidepressivo.

Effetti farmacodinamici

Quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, per esempio il test di evitamento condizionato. Quetiapina blocca inoltre l'azione degli agonisti dopaminergici, come è stato determinato da un punto di vista sia comportamentale sia elettrofisiologico, e aumenta le concentrazioni del metabolita della dopamina, un indice neurochimico dell'attività di blocco dei recettori D_2.

Nel test pre-clinici predittivi di EPS, quetiapina è diversa dagli antipsicotici standard e presenta un profilo atipico. In seguito a somministrazione cronica quetiapina non produce supersensibilità dei recettori dopaminergici D_2. Quetiapina produce solo una debole catalessi alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D_2. Quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico, producendo in seguito a somministrazione cronica un blocco della depolarizzazione del sistema mesolimbico senza effetto sui neuroni nigrostriatali dopaminergici. In seguito a somministrazione acuta e cronica quetiapina mostra una minima inclinazione a indurre manifestazioni distoniche nelle scimmie Cebus sensibilizzate ad aloperidolo o non trattate con farmaci (vedere il paragrafo 4.8).

Efficacia clinica

Schizofrenia

In tre studi clinici controllati con placebo condotti su pazienti con schizofrenia in cui quetiapina è stata somministrata in dosi variabili non vi è stata alcuna differenza nell'incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) o nell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra il gruppo trattato con quetiapina e il gruppo trattato con placebo.

In uno studio controllato con placebo condotto per valutare dosi fisse di quetiapina comprese tra 75 e 750 mg/die non è stato rilevato alcun aumento dei sintomi extrapiramidali (EPS) o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici. L'efficacia a lungo termine della quetiapina a rilascio immediato nella prevenzione delle recidive di schizofrenia non è stata verificata in studi clinici in cieco. Negli studi in aperto, in pazienti affetti da schizofrenia, quetiapina è efficace nel mantenere il miglioramento

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020

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).

clinico durante la continuazione della terapia in pazienti che hanno mostrato una risposta positiva al trattamento iniziale, suggerendo una qualche efficacia a lungo termine.

Disturbo bipolare
In quattro studi controllati con placebo sono state valutate dosi di quetiapina fino a 800 mg/die per il trattamento degli episodi di mania da moderati a gravi, due dei quattro studi sono stati condotti in monoterapia e due in combinazione con litio o divalproex: non sono state osservate differenze tra i gruppi in trattamento con quetiapina e con placebo nell'incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali a 3 e 12 settimane, nel corso di due studi clinici in monoterapia. Non vi sono dati provenienti da studi a lungo termine che dimostrino l'efficacia di quetiapina nel prevenire successivi episodi maniacali o depressivi. I dati relativi a quetiapina in combinazione con divalproex o litio negli episodi maniacali acuti da moderati a gravi a 3 e 6 settimane sono limitati; la terapia combinata è stata tuttavia ben tollerata. I dati hanno mostrato un effetto additivo alla terza settimana. Un secondo studio non ha dimostrato alcun effetto additivo alla sesta settimana.

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 tra 400 e 800 mg/die.

In quattro studi clinici della durata di 8 settimane condotti su pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi associati a disturbo bipolare I o II, quetiapina a rilascio immediato a dosi di 300 mg e 600 mg è risultata significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con placebo per le valutazioni pertinenti al risultato: un miglioramento medio secondo i criteri MADRS e per la risposta definita come almeno un miglioramento del 50% secondo il punteggio totale MADRS dal basale. Non vi è stata alcuna differenza nell'entità degli effetti tra i pazienti che avevano ricevuto 300 mg di quetiapina a rilascio immediato e quelli che avevano ricevuto una dose di 600 mg.

Nella fase di mantenimento in due di questi studi, è stato dimostrato che il trattamento a lungo termine di pazienti che avevano risposto a quetiapina a rilascio immediato 300 mg o 600 mg è stato efficace rispetto al trattamento con placebo per quanto riguarda i sintomi depressivi, ma non per quanto riguarda i sintomi maniacali.

In due studi sulla prevenzione della recidiva che hanno valutato quetiapina in combinazione con agenti stabilizzanti dell'umore in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, la combinazione con quetiapina è stata superiore alla monoterapia con gli stabilizzanti dell'umore nell'aumentare il tempo di recidiva di qualsiasi episodio correlato all'umore (maniacale, misto o depressivo). Quetiapina è stata somministrata due volte al giorno per un totale compreso tra 400 e 800 mg al giorno come terapia combinata con litio o valproato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

In uno studio di 6 settimane, randomizzato, tra litio e quetiapina a rilascio prolungato versus placebo e quetiapina a rilascio prolungato in pazienti adulti con mania acuta, la differenza nel miglioramento YMRS medio tra il gruppo in trattamento aggiuntivo con litio e il gruppo in trattamento aggiuntivo con placebo è stata di 2,8 punti e la differenza nella % dei responder (definito come un miglioramento del 50% rispetto al basale sulla scala YMRS) è stata 11% (79% nel gruppo in trattamento aggiuntivo con litio vs 68% nel gruppo in trattamento aggiuntivo con placebo).

In uno studio a lungo termine (fino a 2 anni di trattamento) sulla prevenzione della recidive nei pazienti con mania, depressione o episodi di stato d'animo misto, quetiapina è stata superiore al placebo nell' aumentare il tempo di ricomparsa della recidiva di qualsiasi evento correlato all'umore (maniacale, misto o depresso), in pazienti con disturbo bipolare I. Il numero di pazienti con alterazione dell'umore era rispettivamente di 91 (22,5%) nel gruppo quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo placebo e 95 (26,1%) nel gruppo di trattamento con litio. Nei pazienti che hanno risposto alla quetiapina, confrontando il trattamento continuato con quetiapina con il passaggio al litio, i risultati hanno indicato che il passaggio a terapia con litio non sembra essere associato con un aumento del tempo di ricorrenza di un evento dell'umore.

Studi clinici hanno dimostrato che quetiapina è efficace nella schizofrenia e nella mania quando viene somministrata due volte al giorno, sebbene possieda un'emivita farmacocinetica di circa 7 ore. Questo è ulteriormente supportato dai dati di uno studio con tomografia a emissione di positroni (PET), il quale ha stabilito che per quetiapina l'occupazione dei recettori $5HT_2$ e D_2 si mantiene per un periodo fino a 12 ore. La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 800 mg/die non sono state valutate.

Sicurezza clinica

In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla schizofrenia e la mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per quetiapina e 8,0% per placebo; mania bipolare: 11,2% per quetiapina e 11,4% per placebo). Percentuali superiori di sintomi extrapiramidali sono state osservate nei pazienti trattati con quetiapina rispetto ai pazienti trattati con placebo in studi clinici a breve termine controllati con placebo nel disturbo depressivo maggiore (MDD) e nella depressione bipolare. In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata dell'8,9% per quetiapina contro il 3,8% del placebo. In studi clinici a breve termine controllati con placebo in monoterapia nel disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del 5,4% per quetiapina a rilascio prolungato e 3,2% per il placebo. In uno studio clinico a breve termine controllato con placebo in monoterapia condotto negli anziani con disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del 9,0% per quetiapina a rilascio prolungato e 2,3% per il placebo. Sia nella depressione bipolare che nel MDD, l'incidenza dei singoli eventi avversi (per es. acatisia, disturbo extrapiramidale, tremore, discinesia, distonia, agitazione, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) non ha superato il 4% in tutti i gruppi di trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

In studi controllati con placebo a breve termine (durata dalle 3 alle 8 settimane) e con dose fissa (da 50 mg/die a 800 mg/die), l'incremento medio ponderale nei pazienti trattati con quetiapina variava tra 0,8 kg per la dose giornaliera da 50 mg e 1,4 kg per la dose giornaliera da 600 mg (con un incremento minore per la dose giornaliera da 800 mg), contro 0,2 kg registrati nei pazienti trattati con placebo. La percentuale di pazienti trattati con quetiapina che ha riportato un aumento del peso corporeo ≥7% variava tra 5,3% per la dose giornaliera da 50 mg e 15,5% per la dose giornaliera da 400 mg (con un incremento minore per le dosi giornaliere da 600 e 800 mg), contro 3,7% dei pazienti trattati con placebo.

Uno studio di 6 settimane, randomizzato, tra litio e quetiapina a rilascio prolungato versus placebo e quetiapina a rilascio prolungato in pazienti adulti con mania acuta ha indicato che la combinazione di quetiapina a rilascio prolungato con litio porta ad eventi avversi maggiori (63% contro 48% in quetiapina a rilascio prolungato in combinazione con placebo). I risultati di sicurezza hanno mostrato una maggiore incidenza di sintomi extrapiramidali riportati nel 16,8% dei pazienti nel gruppo in trattamento aggiuntivo con litio e 6,6% nel gruppo in trattamento aggiuntivo con placebo, la maggior parte dei quali consisteva in tremore, riportato nel 15,6% dei pazienti nel gruppo in trattamento aggiuntivo con litio e 4,9% nel gruppo in trattamento aggiuntivo con placebo. L'incidenza di sonnolenza è stata maggiore in quetiapina a rilascio prolungato nel gruppo in trattamento aggiuntivo con litio (12,7%) rispetto a quetiapina a rilascio prolungato con il gruppo in trattamento aggiuntivo con placebo (5,5%). Inoltre, una percentuale maggiore di pazienti trattati nel gruppo in trattamento aggiuntivo con litio (8,0%) ha manifestato un aumento di peso (≥ 7%) alla fine del trattamento rispetto ai pazienti nel gruppo in trattamento aggiuntivo con placebo (4,7 %).

Gli studi di prevenzione delle recidive di durata superiore prevedevano un periodo in aperto (compreso tra 4 e 36 settimane) durante il quale i pazienti venivano trattati con quetiapina, seguito da un periodo di sospensione randomizzata durante il quale i pazienti venivano randomizzati per ricevere quetiapina o placebo. Per i pazienti randomizzati a quetiapina, l'aumento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,56 kg, ed alla settimana 48 del periodo di randomizzazione l'aumento di peso medio è stato di 3,22 kg, rispetto alla fase in aperto basale. Per i pazienti randomizzati a placebo, l'aumento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,39 kg, ed alla settimana 48 del periodo di randomizzazione l'aumento di peso medio è stato di 0,89 kg, rispetto alla fase in aperto basale.

In studi controllati con placebo negli anziani con psicosi correlata a demenza, l'incidenza di eventi avversi cerebrovascolari per 100 pazienti-anno non è risultata superiore nei pazienti trattati con quetiapina rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Nel corso di tutti gli studi clinici a breve termine in monoterapia controllati con placebo condotti su pazienti con una conta basale dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidenza di almeno un caso di modifica della conta dei neutrofili a $< 1,5 \times 10^9/l$ è stata dell'1,9% nei pazienti trattati con quetiapina rispetto allo 1,5% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

dello spostamento a > 0,5 - < 1.0 X 10^9/L è stata dello 0,2% sia nei pazienti trattati con quetiapina che nei pazienti trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati con placebo, *open label*, comparatore attivo, in pazienti con una conta basale dei neutrofili ≥1,5 x 10^9/l), l'incidenza di almeno un caso di modifica della conta dei neutrofili a <1,5 x 10^9/l è stata del 2,9% e dello 0,21% per una conta dei neutrofili <0,5 X 10^9/L nei pazienti trattati con quetiapina.

Il trattamento con quetiapina è stato associato a piccole riduzioni dose-correlate dei livelli degli ormoni tiroidei. L'incidenza degli scostamenti nel livello del TSH è stata 3,2% per quetiapina verso 2,7% per il placebo. L'incidenza dei reciproci scostamenti potenzialmente significativi dal punto di vista clinico nei livelli di T_3 o T_4 e TSH in questi studi clinici sono stati rari e le variazioni nei livelli degli ormoni tiroidei non sono generalmente associate a ipotiroidismo clinicamente sintomatico. La riduzione del T_4 totale e libero è risultata massima nelle prime sei settimane di trattamento con quetiapina, senza ulteriori riduzioni nel trattamento a lungo termine. In almeno 2/3 dei casi, la cessazione della terapia con quetiapina è stata associata ad un'inversione degli effetti sul T_4 totale e libero, indipendentemente dalla durata del trattamento.

Cataratta/opacità del cristallino
In uno studio clinico condotto allo scopo di valutare il potere catarattogeno di quetiapina (200-800 mg/giorno) rispetto a risperidone (2-8 mg/giorno) in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, la percentuale di pazienti, con almeno 21 mesi di esposizione, che ha presentato un aumento del grado di opacizzazione del cristallino è risultata non superiore nel gruppo quetiapina (4%) rispetto al gruppo risperidone (10%).

Popolazione pediatrica
Efficacia clinica
L'efficacia e la sicurezza di quetiapina sono state studiate in uno studio di 3 settimane controllato con placebo per il trattamento della mania (n = 284 pazienti provenienti da Stati Uniti, di età compresa tra 10-17 anni). Circa il 45% della popolazione di pazienti aveva una diagnosi aggiuntiva di ADHD. Inoltre, è stato effettuato uno studio controllato con placebo di 6 settimane per il trattamento della schizofrenia (n = 222 pazienti, di età compresa tra 13-17 anni). In entrambi gli studi, i pazienti con mancanza di risposta alla quetiapina nota sono stati esclusi. Il trattamento con quetiapina è stato iniziato con 50 mg/die e il 2 ° giorno aumentato a 100 mg/die, successivamente la dose è stata titolata fino ad una dose target (mania 400-600 mg/die; schizofrenia 400-800 mg/die) con incrementi di 100 mg/die, somministrata due o tre volte al giorno.

Nello studio della mania, la differenza nella variazione media di LS rispetto al basale del punteggio YMRS totale (attivo meno placebo) è stata -5,21 per quetiapina 400 mg/die e -6,56 per quetiapina 600 mg/die. La percentuale dei responder (miglioramento YMRS ≥ 50%) è stata del 64% per quetiapina 400 mg/die, il 58% per 600 mg/die e 37% nel gruppo placebo.

Nello studio della schizofrenia, la variazione media di LS rispetto al basale del punteggio totale PANSS (attivo meno placebo) è stata -8,16 per quetiapina 400 mg /die e -9,29 per

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

quetiapina 800 mg/die. Il trattamento con quetiapina, né a basso dosaggio (400 mg /die), né ad alto dosaggio (800 mg/die) è stato superiore al placebo per quanto riguarda la percentuale di pazienti che hanno raggiunto la risposta, definita come riduzione ≥ 30% rispetto al basale nel punteggio totale PANSS. Sia nel trattamento della mania che nella schizofrenia le dosi più elevate hanno portato a tassi di risposta numericamente inferiori.

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 di nuovi episodi in questa fascia di età.

Sicurezza clinica
Negli studi pediatrici a breve termine 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 ≥ 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 suicidio correlati nel braccio attivo vs placebo era di 1,4% vs 1,3% negli studi di schizofrenia, 1,0% vs 0% negli studi 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
Un'estensione di 26 settimane open-label allo studio in acuto (n=380 pazienti) con quetiapina somministrata con dosaggi flessibili di 400-800 mg/die ha fornito dati di sicurezza supplementari. Un aumento della pressione arteriosa è stato segnalato in bambini e adolescenti e aumento dell'appetito, sintomi extrapiramidali ed aumenti della prolattina sierica sono stati segnalati con maggior frequenza nei bambini e negli adolescenti rispetto ai pazienti adulti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Per quanto riguarda l'aumento di peso, dopo aver aggiustato per la normale crescita nel lungo termine, un 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
Dopo somministrazione orale quetiapina è ben assorbita e ampiamente metabolizzata.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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 somministrazione in concomitanza 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 per quetiapina.

I profili farmacocinetici di quetiapina e di norquetiapina sono lineari nell'ambito del range di dosaggio autorizzato.

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

Biotrasformazione
In seguito a somministrazione di quetiapina radiomarcata, quetiapina viene ampiamente metabolizzata a livello epatico, con la sostanza parente che rappresenta meno del 5% del materiale relativo al farmaco immodificato rinvenuto nelle urine o nelle feci.
Studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che il CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo di quetiapina mediato dal citocromo P450. Norquetiapina viene prodotto ed eliminato principalmente tramite il CYP3A4.

Circa il 73% della radioattività viene escreta nelle urine e il 21% nelle feci.

È stato riscontrato che quetiapina e alcuni dei suoi metaboliti (incluso norquetiapina) sono deboli inibitori *in vitro* delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo umano P450. *In vitro* l'inibizione del CYP è stata osservata solo a concentrazioni circa da 5 a 50 volte più elevate di quelle riscontrabili nell'uomo a dosi comprese tra 300 e 800 mg/die. Sulla base di queste osservazioni *in vitro* è improbabile che la somministrazione concomitante di quetiapina con altri farmaci provochi un'inibizione clinicamente rilevante del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450. Dagli studi sugli animali sembra che quetiapina possa indurre gli enzimi del citocromo P450. Nel corso di uno specifico studio di interazione condotto su pazienti psicotici, in seguito alla somministrazione di quetiapina non è stato tuttavia rilevato alcun aumento di attività del citocromo P450.

Eliminazione:
L'emivita di eliminazione di quetiapina e norquetiapina è rispettivamente di circa 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

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

Anziani:
Il valore medio della clearance di quetiapina negli anziani è inferiore di circa il 30 - 50% di quello riscontrato in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 65 anni.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).

Compromissione renale:
Il valore medio di clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% nei soggetti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73 m^2), ma i valori individuali di clearance rientrano nell'intervallo di normalità per i soggetti sani.

Compromissione della funzione epatica:
Il valore medio di clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% nei soggetti con nota compromissione epatica (cirrosi alcolica stabile). Poichè la quetiapina è ampiamente metabolizzata dal fegato, i soggetti con funzione epatica compromessa possono presentare livelli plasmatici del farmaco più elevati, che possono richiedere un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
I dati farmacocinetici sono stati campionati in 9 bambini di età compresa tra 10-12 anni e 12 adolescenti, che erano in trattamento allo steady-state con quetiapina 400 mg due volte al giorno. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici dose-normalizzati del composto progenitore, quetiapina, nei bambini e negli adolescenti (10-17 anni di età) sono stati in generale simili agli adulti, anche se la C_{max} nei bambini è stata alla fine più alta del range osservato negli adulti. L'AUC e la C_{max} del metabolita attivo, norquetiapina, erano più elevati, circa il 62% e 49% nei bambini (10-12 anni), rispettivamente, e il 28% e il 14% negli adolescenti (13-17 anni) rispettivamente, rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Nel corso di una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* non vi è stata alcuna evidenza di genotossicità. Negli animali da laboratorio a livelli di esposizione clinicamente rilevanti sono state osservate le seguenti alterazioni, che non sono ancora state confermate nella ricerca clinica a lungo termine.
Nei ratti è stata osservata la deposizione di pigmento nella tiroide; nelle scimmie cynomolgus sono state osservate ipertrofia delle cellule follicolari della tiroide, riduzione dei livelli plasmatici di T_3, diminuzione della concentrazione di emoglobina e diminuzione della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nei cani sono state osservate opacità del cristallino e cataratta (per cataratta/opacità del cristallino vedere paragrafo 5.1).
In un studio di tossicità embrionale fetale nei conigli l'incidenza fetale della flessione carpale/tarsale è aumentata. Questo effetto si è verificato in presenza di effetti materni evidenti come la riduzione del peso corporeo. Questi effetti erano evidenti a livelli materni di esposizione simili o leggermente superiori a quelli ottenuti nell'uomo alla dose terapeutica massima. La rilevanza di questo risultato nell'uomo non è nota.
In uno studio sulla fertilità nel ratto, sono stati osservati una marginale riduzione della fertilità maschile e pseudogravidanza, lunghi periodi di diestro, aumento dell'intervallo precoitale e ridotto tasso di gravidanza. Questi effetti sono correlati ai livelli elevati di prolattina e non sono direttamente rilevanti per l'uomo a causa delle differenze di specie nel controllo ormonale della riproduzione.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo
Calcio idrogeno fosfato diidrato
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Povidone (K 29/32)
Silice colloidale idrata
Sodio amido glicolato, tipo A

Rivestimento
Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Macrogol 4000
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Validità dopo la prima apertura del flacone:
6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister in PVC/COC/PVDC/Alluminio e inserite in una scatola di cartone o confezionate in un flacone in HDPE chiuso con tappo a vite in PP o PE con essiccante.

Confezioni
Blister: 6, 10, 14, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 o 120 compresse rivestite con film.
Flaconi:50, 60, 100, o 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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 medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A., Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

"25 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister PVC/COC/PVDC/AL AIC n. 040402012
"25 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/COC/PVDC/AL AIC n. 040402024
"25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/COC/PVDC/AL AIC n. 040402036
"25 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/COC/PVDC/AL AIC n. 040402048
"25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/COC/PVDC/AL AIC n. 040402051
"25 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/COC/PVDC/AL AIC n. 040402063
"25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/COC/PVDC/AL AIC n. 040402075
"25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/COC/PVDC/AL AIC n. 040402087
"25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/COC/PVDC/AL AIC n. 040402099
"25 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/COC/PVDC/AL AIC n. 040402101
"25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/COC/PVDC/AL monodose AIC n. 040402113
"25 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in flacone HDPE AIC n. 040402125
"25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in flacone HDPE AIC n. 040402137
"25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 040402149
"25 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE AIC n. 040402152

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 30 Settembre 2009
Data dell'ultimo rinnovo: 27 Marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/05/2020
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).