

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

QUETIAPINA EG STADA 50 mg compresse a rilascio prolungato  
QUETIAPINA EG STADA 150 mg compresse a rilascio prolungato  
QUETIAPINA EG STADA 200 mg compresse a rilascio prolungato  
QUETIAPINA EG STADA 300 mg compresse a rilascio prolungato  
QUETIAPINA EG STADA 400 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

QUETIAPINA EG STADA 50 mg contiene 50 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).

Eccipiente con effetto noto:

14 mg di lattosio (anidro) per compressa

QUETIAPINA EG STADA 150 mg contiene 150 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).

Eccipiente con effetto noto:

42 mg di lattosio (anidro) per compressa

QUETIAPINA EG STADA 200 mg contiene 200 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).

Eccipiente con effetto noto:

56 mg di lattosio (anidro) per compressa

QUETIAPINA EG STADA 300 mg contiene 300 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).

Eccipiente con effetto noto:

85 mg di lattosio (anidro) per compressa

QUETIAPINA EG STADA 400 mg contiene 400 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).

Eccipiente con effetto noto:

113 mg di lattosio (anidro) per compressa

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato

50 mg: compressa di colore da bianco a biancastro, rotonda, biconvessa, 7,1 mm di diametro e 3,2 mm di spessore, con inciso '50' su un lato.

150 mg: compressa di colore da bianco a biancastro, oblunga, biconvessa, 13,6 mm di lunghezza, 6,6 mm di larghezza e 4,2 mm di spessore, con inciso '150' su un lato.

200 mg: compressa di colore da bianco a biancastro, oblunga, biconvessa, 15,2 mm di lunghezza, 7,7 mm di larghezza e 4,8 mm di spessore, con inciso '200' su un lato.

300 mg: compressa di colore da bianco a biancastro, oblunga, biconvessa, 18,2 mm di lunghezza, 8,2 mm di larghezza e 5,4 mm di spessore, con inciso '300' su un lato.

400 mg: compressa di colore da bianco a biancastro, ovale, biconvessa, 20,7 mm di lunghezza, 10,2 mm di larghezza e 6,3 mm di spessore, con inciso '400' su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

QUETIAPINA EG STADA è indicato per il:

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

- trattamento aggiuntivo degli episodi depressivi maggiori nei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) che hanno avuto una risposta sub-ottimale alla monoterapia antidepressiva (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare il trattamento, il medico deve prendere in considerazione il profilo di sicurezza della quetiapina (vedere paragrafo 4.4).

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

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

### Adulti:

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

QUETIAPINA EG STADA deve essere somministrato almeno un'ora prima di un pasto. La dose giornaliera all'inizio della terapia è di 300 mg al giorno 1 e di 600 mg al giorno 2. La dose giornaliera raccomandata è di 600 mg, tuttavia, se clinicamente giustificato, il dosaggio può essere aumentato a 800 mg al giorno. La dose deve essere aggiustata in un intervallo di dosaggio efficace che varia tra 400 mg e 800 mg al giorno, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del paziente. Per la terapia di mantenimento della schizofrenia non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

*Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare*

QUETIAPINA EG STADA deve essere somministrato prima di coricarsi. La dose totale giornaliera per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (giorno 1), 100 mg (giorno 2), 200 mg (giorno 3) e 300 mg (giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. Negli studi clinici non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo trattato con 600 mg rispetto al gruppo trattato con 300 mg (vedere paragrafo 5.1). Singoli pazienti possono trarre beneficio dalla somministrazione di una dose pari a 600 mg. Dosi superiori a 300 mg devono essere somministrate da medici esperti nel trattamento del disturbo bipolare. In singoli pazienti, nel caso si manifestassero problemi di tollerabilità, studi clinici hanno indicato che può essere considerata una riduzione della dose ad un minimo di 200 mg.

*Per la prevenzione di recidive nel disturbo bipolare*

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

*Per il trattamento aggiuntivo di episodi depressivi maggiori nel DDM*

QUETIAPINA EG STADA deve essere somministrato alla sera prima di coricarsi. All'inizio della terapia, la dose giornaliera è pari a 50 mg nei Giorni 1 e 2 e 150 mg nei Giorni 3 e 4. L'effetto antidepressivo è stato osservato alle dosi di 150 e 300 mg/die in studi clinici a breve termine come terapia aggiuntiva (in associazione con amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina – vedere paragrafo 5.1) e alla dose di 50 mg/die in studi clinici a breve termine condotti in monoterapia.

A dosi superiori aumenta il rischio di eventi avversi. Il medico deve pertanto accertarsi che venga utilizzata la dose minima efficace per il trattamento, iniziando con 50 mg/die. L'eventuale incremento del dosaggio da 150 a 300 mg/die deve essere effettuato in base alla valutazione del singolo paziente.

*Passaggio dalla terapia con quetiapina compresse a rilascio immediato*

Per un dosaggio più comodo, i pazienti attualmente trattati con dosi suddivise di quetiapina compresse a rilascio immediato, possono passare al trattamento con QUETIAPINA EG STADA alla dose totale giornaliera equivalente da assumere una volta al giorno. Possono essere necessari aggiustamenti individuali del dosaggio.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Come per altri antipsicotici ed antidepressivi, QUETIAPINA EG STADA deve essere somministrato con cautela negli anziani, in particolare durante il periodo iniziale di trattamento. Può essere necessario che l'incremento progressivo della dose di QUETIAPINA EG STADA debba avvenire più lentamente e che la dose terapeutica giornaliera debba essere più bassa rispetto ai pazienti più giovani. Nei pazienti anziani la clearance plasmatica media della quetiapina è risultata ridotta del 30% - 50% in confronto ai pazienti più giovani. La dose iniziale per i pazienti anziani deve essere pari a 50 mg/die. La dose può essere aumentata con incrementi di 50 mg/die fino a raggiungere un dosaggio efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente.

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

QUETIAPINA EG STADA non è raccomandato 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. I dati al momento disponibili provenienti da studi clinici controllati con placebo sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

#### *Danno renale*

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

#### *Compromissione epatica*

La quetiapina viene ampiamente metabolizzata a livello epatico. Pertanto, QUETIAPINA EG STADA deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica nota, particolarmente durante le fasi iniziali del trattamento. I pazienti con compromissione epatica devono cominciare con 50 mg/die. La dose può essere aumentata con incrementi giornalieri di 50 mg/die fino a raggiungere la dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale

QUETIAPINA EG STADA deve essere somministrato una volta al giorno, senza cibo. Le compresse devono essere inghiottite intere e non divise, masticate o frantumate.

### **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, l'eritromicina, la claritromicina e il nefazodone, è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

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

Poiché QUETIAPINA EG STADA ha diverse indicazioni, si deve tener conto del profilo di sicurezza del farmaco rispetto alla diagnosi del singolo paziente e alla dose da somministrare.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine nei pazienti con DDM non sono state valutate come trattamento aggiuntivo; tuttavia l'efficacia e la sicurezza a lungo termine sono state analizzate in pazienti adulti in monoterapia (vedere paragrafo 5.1).

#### Popolazione pediatrica

La 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, vomito, rinite e sincope), o possono avere differenti implicazioni per bambini e adolescenti (sintomi extrapiramidali e irritabilità), mentre uno di questi non era mai stato riportato precedentemente negli studi condotti su soggetti adulti (aumenti della pressione

arteriosa). Nei bambini e negli adolescenti sono state osservate anche alterazioni dei test di funzionalità tiroidea.

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

#### Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

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

Anche altri disturbi psichiatrici per i quali viene prescritta quetiapina possono essere associati ad un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Oltre a ciò, queste patologie possono esistere in co-morbilità con episodi depressivi maggiori.

Le stesse precauzioni osservate durante il trattamento di pazienti con episodi depressivi maggiori devono pertanto essere adottate durante il trattamento di pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici.

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

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

In studi clinici controllati con placebo a più breve termine condotti su pazienti con episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare è stato osservato un rischio maggiore di eventi correlati al suicidio nel paziente giovane adulto (di età inferiore a 25 anni) trattato con quetiapina rispetto al paziente trattato con placebo (rispettivamente 3,0% vs 0%). Nell'ambito di studi clinici condotti su pazienti con DDM l'incidenza degli eventi correlati al suicidio osservata nei pazienti adulti giovani (di età inferiore a 25 anni) è stata del 2,1% (3/144) per quetiapina e dell'1,3% (1/75) per il placebo. Uno studio retrospettivo di quetiapina basato sulla popolazione per il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore ha mostrato un aumentato 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 osservato 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 paragrafo 4.8).

#### Sintomi extrapiramidali

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

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

#### Discinesia tardiva

Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva si deve considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia con quetiapina. I sintomi di discinesia tardiva possono peggiorare o persino insorgere dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

#### Sonnolenza e capogiro

Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi ad essa correlati, come sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare e disturbo depressivo maggiore, l'insorgenza di tale evento si verificava generalmente entro i primi 3 giorni di trattamento ed era principalmente di intensità da lieve a moderata. I pazienti che sperimentano sonnolenza di grave intensità possono richiedere controlli più frequenti per un periodo minimo di 2 settimane dall'insorgenza di sonnolenza o fino al miglioramento dei sintomi, e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

#### Ipotensione ortostatica

Il trattamento con quetiapina è stato associato ad ipotensione ortostatica e capogiro correlato (vedere paragrafo 4.8) i quali, analogamente alla sonnolenza, insorgono solitamente durante la fase iniziale di titolazione del dosaggio. Ciò può aumentare il verificarsi di lesioni accidentali (cadute), specialmente nella popolazione anziana. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela fino a quando non avranno familiarità con i potenziali effetti del farmaco.

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

#### Sindrome da apnea notturna

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

#### Crisi epilettiche

Gli studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di crisi epilettiche nei pazienti trattati con quetiapina o placebo. Non ci sono dati disponibili sull'incidenza di crisi epilettiche in pazienti con storia di disturbi epilettici. Come per gli altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con anamnesi 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 comprendono ipertermia, alterazione dello stato mentale, rigidità muscolare, instabilità autonoma e aumento della creatinfosfochinasi. In caso di comparsa di tali eventi, il trattamento con quetiapina deve essere interrotto e deve essere instaurata un'appropriata terapia medica.

#### Neutropenia grave e agranulocitosi

Negli studi clinici con quetiapina è stata osservata grave neutropenia (conta dei neutrofili  $< 0,5 \times 10^9/L$ ). La maggior parte dei casi di neutropenia grave si è verificata entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata osservata un'apparente correlazione con il dosaggio. Durante l'esperienza post-marketing, alcuni casi hanno avuto un esito fatale. I possibili fattori di rischio per neutropenia comprendono una pre-esistente riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue (WBC) ed un'anamnesi di neutropenia iatrogena.

Tuttavia, alcuni casi si sono verificati in pazienti senza fattori di rischio pre-esistenti. La somministrazione di quetiapina deve essere interrotta nei pazienti con una conta dei neutrofili  $< 1,0 \times 10^9/L$ . I pazienti devono essere controllati per possibili segni e sintomi di infezione e la conta dei neutrofili deve essere regolarmente monitorata (fino a quando superi valori di  $1,5 \times 10^9/L$ ) (vedere paragrafo 5.1).

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

I pazienti devono essere avvisati di riferire immediatamente la comparsa di segni / sintomi compatibili con agranulocitosi o infezione (es. febbre, debolezza, letargia, o mal di gola) in qualsiasi momento durante la terapia con quetiapina. Tali pazienti devono avere una conta leucocitaria e una 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 farmacologiche (ADR) che riflettono gli effetti anticolinergici quando la quetiapina è usata a dosi raccomandate, quando viene usata in concomitanza ad altri medicinali con effetti anticolinergici e in caso di sovradosaggio. Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono trattamenti con effetti anticolinergici (muscarinici). Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con una diagnosi concomitante o una storia pregressa di ritenzione urinaria, ipertrofia prostatica clinicamente rilevante, ostruzione intestinale o condizioni correlate, aumentata pressione intraoculare o glaucoma ad angolo acuto (vedere paragrafi 4.5, 4.8, 5.1 e 4.9).

#### Interazioni

Vedere paragrafo 4.5.

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

#### Peso corporeo

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

#### Iperglicemia

Raramente sono stati segnalati casi di iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, compresi alcuni casi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In taluni casi un precedente aumento del peso corporeo poteva rappresentare un fattore predisponente. 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), e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere regolarmente controllati per un possibile peggioramento del controllo del glucosio. Il peso corporeo deve essere sottoposto a controlli regolari.

#### Lipidi

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

#### Prolungamento dell'intervallo QT

La quetiapina, negli studi clinici e durante l'uso secondo le istruzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), non è stata associata ad incrementi persistenti dell'intervallo QT assoluto. Nell'esperienza post-marketing il prolungamento dell'intervallo QT è stato segnalato con quetiapina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.8) e nel sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Come con altri antipsicotici, è necessaria cautela nella prescrizione di quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o anamnesi familiari di prolungamento del QT. È necessario prestare cautela anche 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 ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.5).

#### Cardiomiopatia e miocardite

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

#### Sospensione

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

#### Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza

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

In studi clinici randomizzati controllati con placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di circa 3 volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio per ictus.

In una meta-analisi 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. 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% del gruppo trattato con placebo. I pazienti in questi studi sono deceduti per varie cause in linea con quanto atteso per questa popolazione.

#### Pazienti anziani con malattia di Parkinson (MP)/parkinsonismo

Uno studio retrospettivo di quetiapina basato sulla popolazione per il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore ha mostrato un aumento del rischio di morte durante l'uso di quetiapina in pazienti di età > 65 anni. Questa associazione non era presente quando i pazienti con MP sono stati rimossi dall'analisi. Si deve prestare attenzione se la quetiapina è prescritta a pazienti anziani con MP.

#### Disfagia

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

#### Stipsi e ostruzione intestinale

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

#### Tromboembolismo venoso (TEV)

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

#### Pancreatite

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

#### Informazioni aggiuntive

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

#### Lattosio

Questo medicinale 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.

#### Uso improprio e abuso

Sono stati segnalati casi di uso improprio e abuso. Si raccomanda cautela nella prescrizione di quetiapina a pazienti con storia di abuso di alcol o di droghe.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Dato che la quetiapina esplica la sua attività primariamente sul sistema nervoso centrale, la quetiapina deve essere usata con cautela in associazione con altri farmaci ad attività centrale e con alcol.

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

Il citocromo P450 (CYP) 3A4 è l'enzima primariamente responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. In uno studio di interazione condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dosaggio da 25 mg) con ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha prodotto un aumento da 5 a 8 volte dell'AUC della quetiapina. Su questa base, l'uso concomitante di quetiapina con inibitori del CYP3A4 è controindicato. Si raccomanda inoltre di non consumare succo di pompelmo durante la terapia con quetiapina.

In uno studio a dose multipla sui pazienti svolto per valutare la farmacocinetica della quetiapina somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (un noto induttore degli enzimi epatici), la co-somministrazione di carbamazepina ha significativamente aumentato la clearance della quetiapina. Questo aumento nella clearance ha ridotto l'esposizione sistemica alla quetiapina (misurata dall'AUC) ad una media del 13% dell'esposizione durante la somministrazione di sola quetiapina, sebbene in alcuni pazienti sia stato osservato un effetto più marcato. Come conseguenza di questa interazione possono aversi concentrazioni plasmatiche inferiori, che possono avere un'influenza sull'efficacia della terapia con quetiapina. La co-somministrazione di quetiapina e fenitoina (un altro induttore degli enzimi microsomiali) ha prodotto un notevole aumento della clearance della quetiapina, pari a circa il 450%. Nei pazienti che ricevevano un induttore degli enzimi epatici, la terapia con quetiapina deve essere iniziata solo se il medico ritiene che i benefici della terapia con quetiapina superino i rischi della sospensione dell'induttore enzimatico epatico. È importante che qualunque cambiamento nell'induttore sia graduale e che, se richiesto, esso sia sostituito da un non-induttore (es. sodio valproato) (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica della quetiapina non è significativamente modificata dalla co-somministrazione degli antidepressivi imipramina (un noto inibitore del CYP 2D6) o fluoxetina (un noto inibitore del CYP 3A4 e del CYP 2D6).

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

Le farmacocinetiche della quetiapina non sono modificate dalla co-somministrazione di cimetidina.

Le farmacocinetiche del litio non vengono alterate dalla contemporanea somministrazione di quetiapina.

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

Le farmacocinetiche del sodio valproato e della quetiapina non vengono alterate in modo clinicamente rilevante quando queste sono somistrate contemporaneamente. Uno studio retrospettivo su bambini e adolescenti che hanno ricevuto valproato, quetiapina o entrambi, ha evidenziato una maggiore incidenza di leucopenia e neutropenia nel gruppo che ha assunto la combinazione rispetto al gruppo in monoterapia.

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

È necessario usare cautela quando la quetiapina è impiegata in concomitanza con medicinali noti per causare uno sbilanciamento elettrolitico o per aumentare l'intervallo QT.



In pazienti che hanno assunto quetiapina, sono stati riportati falsi positivi al metadone e agli antidepressivi triciclici con test immunologici enzimatici. Si raccomanda di confermare i risultati dubbi dei test di screening immunoenzimatici mediante appropriata tecnica cromatografica.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

##### *Primo trimestre*

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

##### *Terzo trimestre*

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa la quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse, fra cui sintomi extrapiramidali e/o sintomi di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi della nutrizione. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati.

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

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

#### 4.8. Effetti indesiderati

Le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR) più comunemente segnalate con quetiapina ( $\geq 10\%$ ) sono sonnolenza, capogiro, cefalea, bocca secca, sintomi da astinenza (sospensione), aumenti dei livelli sierici di trigliceridi, aumenti del colesterolo totale (prevalentemente colesterolo LDL), diminuzioni del colesterolo HDL, aumento di peso, diminuzione dell'emoglobina e sintomi extrapiramidali.

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

**Tabella 1: ADR associate alla terapia con quetiapina**

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

Classificazioni per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota

<b>Patologie del sistema emolinfopoi etico</b>	Riduzione dell'emoglobina <sup>22</sup>	Leucopenia <sup>1, 28</sup> , diminuzione della conta dei neutrofilii, aumento degli eosinofili <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> , Trombocitopenia, anemia, diminuzione della conta delle piastrine <sup>13</sup>	Agranulocitosi <sup>26</sup>		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità (incluse reazioni allergiche cutanee)		Reazione anafilattica <sup>5</sup>	
<b>Patologie endocrine</b>		Iperprolattinemia <sup>15</sup> , diminuzione della T4 totale <sup>24</sup> , diminuzione della T4 libera <sup>24</sup> , diminuzione della T3 totale <sup>24</sup> , aumento del TSH <sup>24</sup>	Diminuzione della T3 libera <sup>24</sup> , ipotiroidismo <sup>21</sup>		Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Aumento dei livelli di trigliceridi nel sangue <sup>10,30</sup> , aumento del colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL) <sup>11,30</sup> , diminuzione del colesterolo HDL <sup>17,30</sup> , aumento ponderale <sup>8,30</sup>	Aumento dell'appetito, aumento della glicemia fino a livelli iperglicemici <sup>6,30</sup>	Iponatriemia <sup>9</sup> , diabete mellito <sup>1,5</sup> , esacerbazione del diabete preesistente	Sindrome metabolica <sup>29</sup>		
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Sogni anormali ed incubi, Ideazione suicidaria e comportamento suicidario <sup>20</sup>		Sonnambulismo ed altri eventi correlati come parlare nel sonno e disturbo dell'alimentazione correlato al sonno		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiro <sup>4,16</sup> , sonnolenza <sup>2,16</sup> , cefalea, sintomi	Disartria	Crisi epilettiche <sup>1</sup> , sindrome delle gambe			

	extrapiramidali <sup>1,21</sup>		senza riposo, discinesia tardiva <sup>1,5</sup> Sincope <sup>4,16</sup>			
<b>Patologie dell'occhio</b>		Visione offuscata				
<b>Patologie cardiache</b>		Tachicardia <sup>4</sup> Palpitazioni <sup>23</sup>	Prolungamento dell'intervallo QT <sup>1,12,18</sup> , Bradycardia <sup>32</sup>			
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione ortostatica <sup>4,16</sup>		Tromboembolismo venoso <sup>1</sup>		Ictus <sup>33</sup>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea <sup>23</sup>	Rinite			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Bocca secca	Stipsi, dispepsia, vomito <sup>25</sup>	Disfagia <sup>7</sup>	Pancreatite <sup>1</sup> , ostruzione intestinale/Ileo		
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento dei livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) <sup>3</sup> , aumento dei livelli di gamma-GT <sup>3</sup>	Aumento dei livelli sierici di aspartato aminotransferasi (AST) <sup>3</sup>	Ictero <sup>5</sup> , epatite		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					Angioedema <sup>5</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>					Rabdomiolisi	
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Ritenzione urinaria			
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>						Sindrome da astinenza da farmaci neonatale <sup>31</sup>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo</b>			Disfunzioni sessuali	Priapismo, galattorrea, tumefazione mammaria,		

<b>e della mammella</b>				disturbi mestruali		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Sintomi da astinenza (sospensione) <sup>1,9</sup>	Astenia lieve, edema periferico, irritabilità, piressia		Sindrome neurolettica maligna <sup>1</sup> , ipotermia		
<b>Esami diagnostici</b>				Aumenti della creatinfosfochinasi <sup>14</sup>		

(1) Vedere paragrafo 4.4

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

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

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

(5) Il Calcolo delle Frequenze per queste ADR deriva esclusivamente dai dati di post-commercializzazione ottenuti con la formulazione di quetiapina a rilascio immediato.

(6) Glucosio a digiuno  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) o glucosio non a digiuno  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) in almeno un'occasione.

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

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

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

(10) Trigliceridi  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pazienti di età  $\geq 18$  anni) o  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pazienti di età < 18 anni) in almeno un'occasione

(11) Colesterolo  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pazienti di età  $\geq 18$  anni) o  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pazienti di età < 18 anni) in almeno un'occasione. È stato osservato con frequenza molto comune un incremento del colesterolo LDL  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). La variazione media tra i pazienti che hanno avuto questo aumento era pari a 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).

(12) Vedere testo sottostante

(13) Piastrine  $\leq 100 \times 10^9/l$  in almeno un'occasione.

(14) Basato su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi ad aumento della creatinfosfochinasi non associato a sindrome maligna da neurolettici

(15) Livelli di prolattina (pazienti di età > 18 anni): > 20  $\mu\text{g/l}$  (> 869,56 pmol/l) nei maschi; > 30  $\mu\text{g/l}$  (>1304,34 pmol/l) nelle femmine in qualunque momento di osservazione.

(16) Possono provocare cadute.

(17) Colesterolo HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) nei maschi; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) nelle femmine in qualunque momento di osservazione.

(18) Incidenza di pazienti con QTc passato da < 450 msec a  $\geq 450$  msec con un aumento  $\geq 30$  msec. Negli studi clinici con quetiapina controllati con placebo la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno manifestato uno spostamento verso livelli clinicamente significativi sono simili nei gruppi trattati con quetiapina e placebo.

(19) Variazione da > 132 mmol/l a  $\leq 132$  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  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) nei maschi e  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) nelle femmine si è verificata in almeno un'occasione nell'11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi

clinici, incluse le estensioni in aperto. In questi pazienti la diminuzione massima dell'emoglobina in qualsiasi momento è stata in media di -1,50 g/dl.

(23) Queste segnalazioni si sono spesso verificate in corso di tachicardia, capogiro, ipotensione ortostatica e/o malattie cardiorespiratorie concomitanti.

(24) Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo in tutti gli studi clinici. Le variazioni della T<sub>4</sub> totale, T<sub>4</sub> libera, T<sub>3</sub> totale e T<sub>3</sub> 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) Basato sulle variazioni dei valori basali dei neutrofili da ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l a < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l in qualsiasi momento durante il trattamento e rilevate in pazienti con neutropenia grave (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) e infezione nel corso di tutti gli studi clinici sull'impiego di quetiapina (vedere paragrafo 4.4).

(27) Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo in tutti gli studi clinici. Le variazioni degli eosinofili sono definite come > 1 x 10<sup>9</sup> 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 dei globuli bianchi sono definite come ≤ 3 x 10<sup>9</sup> cellule/l in qualunque momento.

(29) Basato su segnalazioni relative a sindrome metabolica in tutti gli studi clinici con quetiapina.

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

(31) Vedere paragrafo 4.6.

(32) Possono verificarsi all'inizio o in prossimità del trattamento e possono essere associate ad ipotensione e/o sincope. La frequenza è basata sulla segnalazione di eventi avversi di bradicardia e di eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina.

(33) Basato su uno studio epidemiologico retrospettivo non randomizzato.

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

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

### Popolazione pediatrica

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

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

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata in base alla seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000) e molto raro (<1/10.000).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
<b>Patologie endocrine</b>	Innalzamenti dei livelli di prolattina <sup>1</sup>	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Aumento dell'appetito	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Sintomi extrapiramidali <sup>3,4</sup>	Sincope
<b>Patologie vascolari</b>	Aumento della pressione sanguigna <sup>2</sup>	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Rinite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Vomito	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla</b>		Irritabilità <sup>3</sup>

<b>sede di somministrazione</b>		
---------------------------------	--	--

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9. Sovradosaggio**

##### Sintomi

In generale, i segni e i sintomi riportati sono stati quelli imputabili ad un potenziamento degli effetti farmacologici noti della sostanza attiva, come ad es. sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti anticolinergici.

Il sovradosaggio può portare a prolungamento dell'intervallo QT, crisi epilettiche, stato epilettico, rabdomiolisi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, vaneggiamento (delirium) e/o agitazione, coma e morte.

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

##### Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per quetiapina. Nei casi con manifestazioni 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 a supporto di un'adeguata ossigenazione e ventilazione, il monitoraggio e il sostegno della funzionalità cardiovascolare.

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

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

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

Un'accurata supervisione medica e un appropriato monitoraggio devono essere garantiti fino ad un completo recupero del paziente.

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

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antipsicotici; diazepine, oxazepine, tiazepine e azepine.

Codice ATC: N05A H04

#### Meccanismo d'azione

Quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. Quetiapina ed il metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali. Quetiapina e norquetiapina presentano un'affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT<sub>2</sub>) e dopaminergici D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori 5HT<sub>2</sub> rispetto ai recettori D<sub>2</sub> contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione di quetiapina ad indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) rispetto agli antipsicotici tipici. Quetiapina e norquetiapina non hanno un'affinità apprezzabile per i recettori benzodiazepinici, mentre possiedono un'alta affinità per i recettori istaminergici e adrenergici alfa<sub>1</sub> e un'affinità moderata per i recettori adrenergici alfa<sub>2</sub>. La quetiapina inoltre non ha o ha una bassa affinità per i recettori muscarinici, mentre la norquetiapina ha un'affinità di grado da moderato ad alto per diversi recettori muscarinici, che può spiegare gli effetti anticolinergici (muscarinici). L'inibizione del NET e l'azione di agonista parziale sui siti 5HT<sub>1A</sub> ad opera di norquetiapina potrebbero contribuire all'efficacia terapeutica della quetiapina a rilascio prolungato come farmaco antidepressivo.

#### Effetti farmacodinamici

La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, quale 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<sub>2</sub>.

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<sub>2</sub>. Quetiapina induce solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Dopo somministrazione cronica la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico attraverso il blocco della depolarizzazione dell'area mesolimbica senza effetto sull'area nigro-striatale in cui sono presenti i neuroni dopaminergici. Quetiapina, dopo somministrazione acuta e cronica, mostra una minima propensione a indurre manifestazioni distoniche nelle scimmie Cebus sensibilizzate ad aloperidolo o libere da trattamento farmacologico (vedere paragrafo 4.8).

#### Efficacia clinica

##### *Schizofrenia*

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

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

In uno studio clinico controllato con farmaco attivo della durata di 6 settimane, che ha confrontato il passaggio da un farmaco all'altro, la variabile di esito primaria era rappresentata dalla quota di pazienti che

hanno manifestato mancanza di efficacia, cioè che hanno interrotto lo studio per mancata efficacia terapeutica o il cui punteggio totale alla scala PANSS risultava aumentato del 20% o più nelle visite successive a quella di randomizzazione. Nei pazienti stabilizzati con quetiapina a rilascio immediato a dosi comprese tra 400 mg ed 800 mg, l'efficacia si è mantenuta invariata quando i pazienti sono passati ad una dose giornaliera equivalente di quetiapina a rilascio prolungato in un'unica somministrazione.

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

#### *Disturbo bipolare*

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi in due studi clinici in monoterapia, quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali a 3 e 12 settimane. L'efficacia di quetiapina a rilascio prolungato è stata ulteriormente comprovata mostrando differenze significative rispetto al placebo in un altro studio della durata di 3 settimane. Quetiapina a rilascio prolungato è stata somministrata in un intervallo di dosaggio compreso tra 400 e 800 mg/die, e la dose media era pari approssimativamente a 600 mg/die. I dati relativi alla somministrazione di quetiapina in associazione con valproato di sodio o litio nel trattamento degli episodi maniacali acuti di entità da moderata a grave alle settimane 3 e 6 sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati hanno evidenziato un effetto additivo alla settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato effetti additivi alla settimana 6.

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

In 4 ulteriori studi sull'impiego di quetiapina, della durata di 8 settimane condotti in pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi associati a disturbo bipolare di tipo I o II, quetiapina a rilascio immediato 300 mg e 600 mg si è dimostrata significativamente superiore al placebo nei pazienti trattati, nei riguardi degli 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 quetiapina a rilascio immediato 300 mg e quelli che hanno ricevuto la dose da 600 mg.

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 a rilascio immediato 300 o 600 mg è efficace rispetto al placebo in termini di sintomi depressivi ma non di sintomi maniacali.

In due studi per la prevenzione delle recidive che hanno valutato l'effetto di 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). Quetiapina è stata somministrata due volte al giorno per un totale di 400 mg-800 mg al giorno in terapia combinata con litio o valproato.

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

In uno studio a lungo termine (fino a 2 anni di trattamento), che ha valutato la prevenzione di recidive in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, la quetiapina ha mostrato di essere superiore al placebo nel prolungare il tempo di ricaduta alla ricomparsa di un qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo) in pazienti con disturbo bipolare di tipo I. Il numero di pazienti che ha manifestato un episodio correlato all'umore è stato rispettivamente di 91 (22,5%) nel gruppo trattato con



quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo trattato con placebo e 95 (26,1%) nel gruppo trattato con litio. I pazienti che hanno risposto al trattamento con quetiapina e che sono poi passati al trattamento con litio, non hanno manifestato alcun beneficio addizionale nella prevenzione delle recidive, rispetto ai pazienti che hanno continuato la terapia con quetiapina.

#### *Episodi depressivi maggiori associati a MDD*

Due studi a breve termine (6 settimane) hanno arruolato pazienti che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antidepressivo. Quetiapina a rilascio prolungato 150 mg e 300 mg/die somministrata come trattamento aggiuntivo alla terapia antidepressiva in corso (amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) ha dimostrato superiorità rispetto alla sola terapia antidepressiva nel ridurre i sintomi depressivi, come evidenziato dal miglioramento nel punteggio totale della scala MADRS (variazione media LS vs placebo pari a 2-3, 3 punti).

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

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

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

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

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

#### Sicurezza clinica

In studi clinici a breve termine controllati con placebo su schizofrenia e la mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata simile a quella rilevata con il placebo (schizofrenia: 7,8% per quetiapina e 8,0% per placebo; mania bipolare: 11,2% per quetiapina e 11,4% per placebo). Sono state osservate percentuali più alte di sintomi extrapiramidali nei pazienti trattati con quetiapina in confronto a quelli che hanno ricevuto il placebo nell'ambito di studi clinici a breve termine controllati con placebo nel MDD e nella depressione bipolare. In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali era pari all'8,9% per quetiapina in confronto al 3,8% per il 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, condotto in monoterapia in pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali era pari al 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,

irrequietezza, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) non ha superato il 4% in tutti i gruppi di trattamento.

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

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

Studi a più lungo termine sulla prevenzione delle recidive 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 della terapia durante il quale i pazienti venivano randomizzati al trattamento con quetiapina o placebo. Per i pazienti randomizzati a quetiapina, l'incremento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,56 kg, ed entro la settimana 48 del periodo randomizzato corrispondeva a 3,22 kg, in confronto ai valori basali registrati in aperto. Per i pazienti randomizzati a placebo, l'incremento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,39 kg, ed entro la settimana 48 del periodo randomizzato corrispondeva a 0,89 kg, in confronto ai valori basali registrati in aperto.

In studi controllati con placebo condotti in pazienti 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.

In tutti gli studi clinici a breve termine in monoterapia controllati con placebo, condotti in pazienti con una conta basale dei neutrofili  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , l'incidenza di almeno una conta dei neutrofili  $< 1,5 \times 10^9/l$ , è stata di 1,9% nei pazienti trattati con quetiapina contro l'1,5% nei pazienti che hanno ricevuto il placebo. L'incidenza di variazioni a  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  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, in aperto, con comparatore attivo) nei pazienti con conta dei neutrofili basale  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , l'incidenza di almeno una conta dei neutrofili  $< 1,5 \times 10^9/l$  è stata del 2,9% e una conta dei neutrofili  $< 0,5 \times 10^9/l$  è stata dello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina.

Il trattamento con quetiapina è stato associato a diminuzioni dose-correlate dei livelli degli ormoni tiroidei. L'incidenza delle variazioni nel livello del TSH è stata del 3,2% per quetiapina versus 2,7% per il placebo. L'incidenza delle variazioni reciproche potenzialmente significative sul piano clinico di  $T_3$  o  $T_4$  e TSH, rilevata in questi studi è stata rara e le variazioni nei livelli degli ormoni tiroidei non sono state associate a ipotiroidismo clinicamente sintomatico. La diminuzione di  $T_4$  totale e libero è risultata massima entro le prime sei settimane di trattamento con quetiapina, senza ulteriori riduzioni nel trattamento a lungo termine. Per circa 2/3 di tutti i casi, l'interruzione del trattamento 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 della quetiapina (200-800 mg/giorno) rispetto a risperidone (2-8 mg/die) in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, la percentuale di pazienti con un aumento del grado di opacizzazione del cristallino non era più alta con quetiapina (4%), in confronto a risperidone (10%), per i pazienti sottoposti ad almeno 21 mesi di esposizione.

#### **Popolazione pediatrica**

## Efficacia clinica

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

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

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

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

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

## Sicurezza clinica

Negli studi pediatrici a breve termine con quetiapina sopra descritti, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali (EPS) nel braccio attivo vs placebo erano di 12,9% vs 5,3% nello studio sulla schizofrenia, 3,6% vs 1,1% nello studio sulla mania bipolare e 1,1% vs 0% nello studio sulla depressione bipolare. L'incidenza di aumento di peso  $\geq$  7% dal peso corporeo basale nel braccio attivo vs placebo era 17% vs 2,5% negli studi di schizofrenia e mania bipolare e 13,7% vs 6,8% nello studio della depressione bipolare. L'incidenza di eventi suicidiosi correlati nel braccio attivo vs placebo erano 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 utilizzava quetiapina al momento dell'evento.

## Sicurezza a lungo termine

Una estensione di 26 settimane agli studi in acuto condotta in aperto (n=380 pazienti) con quetiapina a dose variabile di 400-800 mg/die, ha fornito dati di sicurezza aggiuntivi. Aumenti della pressione sanguigna sono stati segnalati in bambini e adolescenti e aumento dell'appetito, sintomi extrapiramidali, e aumenti dei livelli di prolattina sierica sono stati segnalati con frequenza più alta in bambini e adolescenti che in 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 stati trattati con quetiapina per almeno 26 settimane ha soddisfatto questo criterio.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Quetiapina è ben assorbita dopo somministrazione orale. Quetiapina a rilascio prolungato raggiunge il picco di concentrazione plasmatica di quetiapina e norquetiapina circa 6 ore dopo la somministrazione ( $T_{max}$ ). Le

concentrazioni molari di picco allo stato stazionario del metabolita attivo norquetiapina sono pari al 35% di quelle osservate per quetiapina.

Il profilo farmacocinetico di quetiapina e norquetiapina è lineare e dose-proporzionale per dosi fino a 800 mg somministrate una volta al giorno. Quando quetiapina a rilascio prolungato è somministrata una volta al giorno alla stessa dose totale giornaliera di quetiapina fumarato (quetiapina a rilascio immediato) somministrata due volte al giorno, l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) è equivalente, ma la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) è più bassa del 13% allo stato stazionario. Nel confronto tra quetiapina a rilascio prolungato e quetiapina a rilascio immediato l'AUC del metabolita norquetiapina risulta inferiore del 18%.

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

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

Quetiapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico con il composto progenitore risultante essere meno del 5% del prodotto non metabolizzato nelle urine o nelle feci, dopo somministrazione della quetiapina radiomarcata.

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

Si è osservato che la quetiapina e diversi suoi metaboliti (compresa la norquetiapina) sono deboli inibitori *in vitro* delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 umano. *In vitro* l'inibizione dei CYP è stata osservata solo a concentrazioni circa 5 - 50 volte più elevate di quelle riscontrabili nell'uomo a dosi comprese tra 300 e 800 mg/die. Sulla base di questi risultati *in vitro*, è improbabile che la co-somministrazione di quetiapina ed altri farmaci provochi un'inibizione clinicamente significativa del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450. Dagli studi condotti su animali, sembra che la quetiapina possa indurre gli enzimi del citocromo P450. Tuttavia, in uno studio specifico di interazione condotto in pazienti psicotici, non è stato riscontrato alcun aumento dell'attività del citocromo P450 in seguito alla somministrazione di quetiapina.

#### Eliminazione

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

#### **Popolazioni speciali**

##### **Sesso**

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

##### **Anziani**

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

##### **Danno renale**

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

##### **Compromissione epatica**

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

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

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

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

nel ratto è stata osservata deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea; nella scimmia cynomolgus sono state osservate ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, abbassamento dei livelli plasmatici di  $T_3$ , diminuzione della concentrazione di emoglobina e diminuzione della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nel cane è stata osservata opacità del cristallino e cataratta (per cataratta ed opacità del cristallino vedere paragrafo 5.1).

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo

Copolimero acido metacrilico - etile acrilato (1:1), tipo A

Lattosio anidro

Magnesio stearato

Maltosio cristallino

Talco

#### Rivestimento

Copolimero acido metacrilico - etile acrilato (1:1), tipo A

Trietilcitrato

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

## 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente l'appropriato numero di blister in PVC/PCTFE-Al bianchi opachi e un foglio illustrativo.

QUETIAPINA EG STADA 50 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse

QUETIAPINA EG STADA 150 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 e 200 compresse

QUETIAPINA EG STADA 200 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 e 200 compresse

QUETIAPINA EG STADA 300 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 e 200 compresse

QUETIAPINA EG STADA 400 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 e 200 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

043696018 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696020 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 14 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696032 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696044 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696057 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696069 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696071 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 56 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696083 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696095 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 84 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696107 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696119 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 98 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696121 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696133 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696145 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696158 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696160 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696172 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696184 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696196 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 120 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696208 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 180 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696210 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 200 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696222 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696234 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696246 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696259 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696261 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696273 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696285 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 120 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696297 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 180 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696309 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 200 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696311 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696323 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696335 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696347 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696350 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696362 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al

043696374 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 120 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696386 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 180 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696398 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 200 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696400 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696412 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696424 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696436 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696448 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696451 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696463 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 120 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696475 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 180 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al  
043696487 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 200 compresse in blister Pvc/Pctfe/Al

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

3 Agosto 2015

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**