RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

Quentiax 25 mg compresse rivestite con film
Quentiax 100 mg compresse rivestite con film
Quentiax 150 mg compresse rivestite con film
Quentiax 200 mg compresse rivestite con film
Quentiax 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 300 mg di quetiapina (come quetiapina emifumarato).

Eccipiente(i) con effetto noto:

	25 mg	100 mg	150 mg	200 mg	300 mg
Lattosio	4,28 mg	17,10 mg	25,65 mg	34,20 mg	51,30 mg
Sodio	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse da 25 mg sono rotonde, di colore rosso pallido rivestite con film con bordo smussato.
Le compresse da 100 mg sono rotonde, di colore marrone/giallo rivestite con film.
Le compresse da 150 mg sono rotonde, di colore bianco rivestite con film con bordo smussato.
Le compresse da 200 mg sono rotonde, di colore bianco rivestite con film.
Le compresse da 300 mg sono oblunghe, di colore bianco rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quentiax è indicato per:
- trattamento della schizofrenia.
- trattamento del disturbo bipolare:
  - per il trattamento di episodi di mania da moderati a gravi nel disturbo bipolare
  - per il trattamento di episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare
  - per la prevenzione delle ricadute di episodi di mania o depressivi in

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

pazienti con disturbo bipolare, in pazienti che hanno precedentemente risposto al trattamento con quetiapina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Esistono diversi schemi di dosaggio per ciascuna indicazione. Occorre quindi garantire che i pazienti ricevano informazioni chiare sul dosaggio appropriato per la loro condizione.

Adulti:

Per il trattamento della schizofrenia

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

Dal giorno 4 in poi la dose deve essere titolata alla dose efficace usuale di 300 fino a 450 mg/giorno. A seconda della risposta clinica e della tollerabilità individuale del paziente, la dose può essere aggiustata entro un range da 150 a 750 mg/giorno.

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

Per il trattamento di episodi maniacali associati al disturbo bipolare Quentiax deve essere somministrato due volte al giorno. Il dosaggio totale giornaliero per i primi quattro giorni di terapia è di 100 mg (giorno 1), 200 mg (giorno 2), 300 mg (giorno 3) e 400 mg (giorno 4).

Ulteriori adattamenti del dosaggio, aumentato fino ad un massimo di 800 mg/giorno, dal giorno 6 devono essere al massimo incrementi non maggiori di 200 mg al giorno. La dose può essere aggiustata a seconda della risposta clinica e della tollerabilità al farmaco del singolo paziente, entro un range di 200 – 800 mg/giorno. La dose efficace usuale è compresa nel range 400 – 800 mg/giorno.

Per il trattamento di episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare

Quentiax deve essere somministrato una volta al giorno, alla sera prima di coricarsi. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (giorno 1), 100 mg (giorno 2), 200 mg (giorno 3) e 300 mg (giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. Negli studi clinici, non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo dei 600 mg rispetto al gruppo dei 300 mg (vedere paragrafo 5.1).

Singoli pazienti possono trarre beneficio da una dose di 600 mg. Dosi iniziali maggiori di 300 mg devono essere prescritte da un medico esperto nel disturbo bipolare.

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

Per la prevenzione delle ricadute nel disturbo bipolare

Per prevenire ricadute di episodi di mania, misti o depressivi nel disturbo bipolare, i pazienti che hanno risposto alla quetiapina per il trattamento acuto

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

del disturbo bipolare devono continuare la terapia alla stessa dose. La dose può essere aggiustata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità al farmaco del singolo paziente, entro un range da 300 a 800 mg/die somministrata due volte al giorno.
È importante che venga utilizzata la dose efficace più bassa per la terapia di mantenimento.

Anziani
Come altri antipsicotici, Quentiax deve essere usato con cautela negli anziani, specialmente durante il periodo iniziale di dosaggio. A seconda della risposta clinica e della tollerabilità individuale del paziente il periodo di titolazione può essere più lungo e la dose giornaliera può essere più bassa rispetto ai pazienti più giovani. L'eliminazione plasmatica media della quetiapina si riduce del 30-50% nei soggetti anziani in confronto ai pazienti più giovani.

Non sono state valutate efficacia e sicurezza in pazienti di età superiore ai 65 anni con episodi depressivi nel contesto del disordine bipolare.

Popolazione pediatrica
Non è raccomandato l'uso di Quentiax in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni, a causa della mancanza di dati che ne supportino l'utilizzo in questa fascia di età. Gli elementi di prova disponibili dagli studi clinici controllati con placebo sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1, e 5.2.

Insufficienza renale
Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica
La quetiapina viene ampiamente metabolizzata dal fegato. Perciò Quentiax deve essere utilizzata con cautela in pazienti con insufficienza epatica nota, soprattutto all'inizio del periodo di dosaggio.
I pazienti con insufficienza epatica devono iniziare con 25 mg/giorno. La dose può essere aumentata con incrementi giornalieri di 25 – 50 mg/giorno fino ad una dose efficace, subordinata alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente.

<u>Modo di somministrazione</u>
Quentiax può essere somministrato indipendentemente dai pasti

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
È controindicata la somministrazione concomitante di inibitori del citocromo P450 3A4, come gli inibitori dell'HIV-proteasi, agenti antifungini azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone. (Vedere anche paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Poiché Quentiax ha numerose indicazioni, il profilo di sicurezza del prodotto deve essere considerato rispetto alla diagnosi del paziente e alla dose da somministrare.

Popolazione pediatrica:
La quetiapina non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, a causa della mancanza di dati che supportano l'uso in questo gruppo di età. Gli studi clinici con quetiapina hanno dimostrato che in aggiunta al profilo di sicurezza noto identificato negli adulti (vedere paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si sono verificati a frequenza maggiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento dell'appetito, aumento della prolattina sierica, vomito, rinite e sincope), o potrebbero avere differenti implicazioni per bambini e adolescenti (sintomi extrapiramidali e irritabilità) ed è stato identificato un evento avverso precedentemente non osservato negli studi sugli adulti (aumento della pressione sanguigna). Nei bambini e negli adolescenti sono state inoltre osservate alterazioni della funzione tiroidea.
Inoltre, le implicazioni di sicurezza a lungo termine del trattamento con quetiapina sulla crescita e sulla maturità non sono state studiate oltre le 26 settimane. Le implicazioni a lungo termine per lo sviluppo cognitivo e comportamentale non sono note.
In studi clinici controllati con placebo in bambini e adolescenti, la quetiapina è stata associata ad un aumento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo in pazienti trattati per la schizofrenia, mania bipolare e depressione bipolare (vedere paragrafo 4.8).

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico:
La depressione nel disturbo bipolare è associata ad un aumento del rischio di ideazione suicidaria, comportamenti autolesivi e suicidio (eventi correlati al suicidio). Il rischio persiste fintanto che avviene una remissione significativa. Il miglioramento può non avvenire durante le prime settimane di trattamento o successive, i pazienti devono essere strettamente monitorati fintanto che tale miglioramento avvenga.
È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare durante le fasi precoci di remissione.

Inoltre, il medico deve considerare il potenziale rischio di eventi correlati al suicidio a seguito dell'interruzione brusca del trattamento con quetiapina, in conseguenza ai noti fattori di rischio della patologia in trattamento.

Altre condizioni psichiatriche per le quali viene prescritta la quetiapina possono anche essere associate ad un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre queste condizioni possono avere morbilità concomitante con episodi depressivi maggiori. Pertanto quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici devono essere osservate le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti affetti da disturbi depressivi maggiori.

È noto che i pazienti con anamnesi di eventi correlati al suicidio, o quelli che mostrano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento sono a rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio durante il trattamento. Una meta-analisi di studi clinici controllati con placebo su farmaci

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario con gli antidepressivi rispetto al placebo in pazienti con meno di 25 anni.

La terapia farmacologica deve essere accompagnata da una stretta supervisione dei pazienti, in particolare quelli a rischio elevato, soprattutto all'inizio del trattamento e in seguito al cambio di dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, comportamento o pensieri suicidari e cambiamenti insoliti nel comportamento e cercare immediatamente assistenza medica qualora si presentino questi sintomi.

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

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

Sintomi extrapiramidali:
In studi clinici controllati verso placebo nei pazienti adulti, la quetiapina è stata associata ad un aumento dell'incidenza dei sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo nei pazienti trattati per gli episodi depressivi maggiori in corso di disturbo bipolare (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).
L'uso di quetiapina è stato associato con lo sviluppo di acatisia, caratterizzata da irrequietezza soggettivamente spiacevole o angosciante e dal bisogno di muoversi spesso accompagnato da incapacità a stare seduto o fermo. È più probabile che ciò accada entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'incremento della dose può essere dannoso.

Discinesia tardiva:
In caso di comparsa di segni e sintomi di discinesia tardiva, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione della quetiapina. I sintomi di discinesia tardiva possono peggiorare o addirittura manifestarsi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Sonnolenza e capogiro:
Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi ad essa correlati, quali sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici per il

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento di pazienti con depressione bipolare, l'esordio è stato solitamente entro i primi 3 giorni del trattamento ed è stato principalmente di lieve o moderata entità. I pazienti che manifestino sonnolenza di entità grave possono richiedere contatti più frequenti per un periodo minimo di due settimane dall'esordio della sonnolenza, o fintanto che i sintomi migliorino e possa essere considerata l'interruzione del trattamento.

Ipotensione ortostatica:
Il trattamento con quetiapina è stato associato ad ipotensione ortostatica e capogiro correlato (vedere paragrafo 4.8) che, come la sonnolenza, insorge di solito durante il periodo iniziale di titolazione della dose. Ciò può aumentare l'insorgenza di lesioni accidentali (cadute), in particolare nella popolazione anziana. Pertanto i pazienti devono essere avvertiti di esercitare cautela fino a che non hanno familiarità con gli effetti del medicinale.
La quetiapina deve essere usata con cautela in pazienti con patologia cardiovascolare nota, malattia cerebrovascolare o altre condizioni che predispongono all'ipotensione. Una riduzione del dosaggio o una titolazione più graduale devono essere presi in considerazione se si verifica ipotensione ortostatica, specialmente nei pazienti con patologia cardiovascolare di base.

Sindrome delle apnee ostruttive del sonno:
La sindrome delle apnee ostruttive del sonno è stata riportata in pazienti che utilizzano quetiapina. La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con anti depressivi del sistema nervoso centrale e che hanno una storia o sono a rischio di apnea ostruttiva del sonno, come quelli che sono in sovrappeso/obesi o sono di sesso maschile.

Convulsioni:
In studi clinici controllati, non c'era differenza nell'incidenza di convulsioni in pazienti trattati con quetiapina o con placebo. Non sono disponibili dati circa l'incidenza delle convulsioni in pazienti con anamnesi di disturbo da crisi convulsive. Come altri antipsicotici, si raccomanda cautela quando si trattano pazienti con una storia di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome neurolettica maligna:
La sindrome neurolettica maligna è stata associata al trattamento con antipsicotici, inclusa la quetiapina (vedere il paragrafo 4.8). Le manifestazioni cliniche includono ipertermia, alterato stato mentale, rigidità muscolare, instabilità autonomica ed aumentata creatina fosfochinasi. In questo caso, la quetiapina deve essere interrotta e somministrato un appropriato trattamento medico.

Neutropenia grave e agranulocitosi:
In studi clinici con quetiapina è stata segnalata neutropenia grave (conta dei neutrofili $<0,5X10^9/L$). La maggior parte dei casi di neutropenia grave si è verificata entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata rilevata una correlazione apparente con la dose. Durante l'esperienza post-marketing alcuni casi sono stati fatali. Fattori di rischio possibili di neutropenia includono pre-esistenti ridotti livelli di leucociti (WBC) e anamnesi di neutropenia indotta da farmaci. Tuttavia, alcuni casi si sono verificati in pazienti senza fattori di rischio preesistenti. La quetiapina deve essere

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

interrotta in pazienti con una conta dei neutrofili <1,0 X 10^9/L. I pazienti devono essere tenuti sotto controllo al fine di rilevare l'insorgenza di segni o sintomi di infezione e deve essere monitorata la conta dei neutrofili (fino al superamento di 1,5 X 10^9/L) (Vedere paragrafo 5.1).
La neutropenia deve essere presa in considerazione in pazienti con infezione o febbre, soprattutto in assenza di evidente fattore predisponente (s), e deve essere gestito in modo clinicamente appropriato.
I pazienti devono essere avvisati di riferire immediatamente la comparsa di segni/sintomi compatibili con agranulocitosi o infezione (ad esempio, febbre, debolezza, letargia, mal di gola) in qualsiasi momento durante la terapia con Quentiax. A tali pazienti deve essere eseguita tempestivamente una conta leucocitaria ed una conta assoluta dei neutrofili (ANC), in particolare in assenza di fattori predisponenti.

Effetti anti-colinergici (muscarinici):
La norquetiapina, un metabolita attivo della quetiapina, ha una affinità da moderata a forte per diversi sottotipi di recettori muscarinici. Ciò contribuisce ad ADR che riflettono gli effetti anti-colinergici quando quetiapina viene utilizzata alle dosi raccomandate, quando usata in concomitanza con altri farmaci che hanno effetti anti-colinergici, e nel contesto di sovradosaggio. La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con farmaci che hanno effetti anti-colinergici (muscarinici). La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con una diagnosi attuale o precedente di ritenzione urinaria, clinicamente significativa ipertrofia prostatica, ostruzione intestinale o patologie correlate, aumento della pressione intraoculare o glaucoma ad angolo chiuso (Vedere paragrafi 4.5, 4.8, 5.1 e 4.9.)

Interazioni:
Vedere anche il paragrafo 4.5.
L'uso concomitante di quetiapina con un potente induttore degli enzimi epatici, come la carbamazepina o la fenitoina, riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, che possono influenzare l'efficacia della terapia con quetiapina.
La terapia con quetiapiana in pazienti che usano induttori degli enzimi epatici deve essere iniziata solamente se il medico considera che i benefici del trattamento con quetiapina superano i rischi di sospendere la terapia con gli induttori degli enzimi epatici. È importante che qualsiasi cambiamento nell'uso degli induttori sia graduale. Se necessario, l'induttore deve essere sostituito da un agente non induttore (es. valproato di sodio).

Peso:
In pazienti trattati con quetiapina è stato segnalato aumento di peso, e deve essere monitorato e trattato come appropriato clinicamente, secondo le linee guida di utilizzo degli antipsicotici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Iperglicemia:
Sono stati segnalati raramente iperglicemia e/o sviluppo o peggioramento del diabete occasionalmente associato a cheto-acidosi o coma, inclusi alcuni casi fatali (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, è stato segnalato un precedente aumento di peso che può essere un fattore di predisposizione. È consigliabile un monitoraggio clinico appropriato secondo le linee guida di utilizzo degli

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

antipsicotici. I pazienti trattati con qualsiasi agente antipsicotico, inclusa la quetiapina, devono essere monitorati per segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per il peggioramento del controllo del glucosio. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

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

Prolungamento del QT:
Negli studi clinici e dall'utilizzo in accordo con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, la quetiapina non è stata associata ad un persistente aumento degli intervalli QT assoluti. Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento del QT con quetiapina utilizzata alle dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.8) e da sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Come con altri antipsicotici, è necessaria cautela quando la quetiapina viene prescritta nei pazienti con patologie cardiovascolari o con un'anamnesi familiare di prolungamento QT. Occorre prestare cautela anche quando quetiapina è prescritta con medicinali che prolungano l'intervallo QT oppure in terapia concomitante con altri neurolettici, soprattutto nei soggetti anziani, in pazienti con la sindrome da lungo QT congenito nell'insufficienza cardiaca congestizia, nell'ipertrofia cardiaca, con l'ipokaliemia, o l'ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.5).

Cardiomiopatia e miocardite:
Cardiomiopatia e miocardite sono state riportate negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing, tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale con quetiapina. Il trattamento con quetiapina deve essere rivalutato in pazienti con sospetta miocardite o cardiomiopatia.

Astinenza:
I sintomi acuti di astinenza come insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità sono stati descritti in seguito ad una brusca cessazione di quetiapina. È consigliabile un'interruzione graduale del trattamento, nell'arco di almeno una o due settimane (vedere paragrafo 4.8).

Anziani con psicosi correlata alla demenza:
La quetiapina non è approvata per il trattamento della psicosi correlata alla demenza.

In studi clinici randomizzati controllati con placebo è stato visto un rischio approssimativamente 3 volte maggiore di eventi avversi cerebrovascolari con alcuni antipsicotici atipici nella popolazione con demenza. Il meccanismo di questo rischio incrementato non è noto. Non può essere escluso un rischio aumentato per altri antipsicotici o altri gruppi di pazienti. La quetiapina deve essere usata con cautela in pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

In una meta-analisi sugli antipsicotici atipici, è stato segnalato che i pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

anziani con psicosi correlata alla demenza sono ad aumentato rischio di morte rispetto al placebo.
In due studi sulla quetiapina controllati con placebo, della durata di 10 settimane, nello stesso gruppo di pazienti (n=710; età media: 83 anni; intervallo: 56-99 anni) l'incidenza di mortalità nei pazienti trattati con quetiapina è stata del 5,5% contro il 3,2% nel gruppo placebo. In questi studi i pazienti sono morti per una molteplicità di cause che erano in accordo con le aspettative per questa popolazione.

Pazienti anziani con malattia di Parkinson (PD)/parkinsonismo
Uno studio retrospettivo sulla popolazione per il trattamento con quetiapina di pazienti con MDD ha mostrato un aumentato rischio di morte durante l'uso di quetiapina in pazienti di età > 65 anni. Questa associazione non era presente quando i pazienti con PD sono stati rimossi dall'analisi. Si deve prestare attenzione se la quetiapina è prescritta a pazienti anziani con PD.

Disfagia:
Disfagia (vedere paragrafo 4.8) è stata segnalata con quetiapina. La quetiapina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti a rischio di polmonite ab ingestis.

Costipazione e ostruzione intestinale:
La stitichezza rappresenta un fattore di rischio per l'ostruzione intestinale. Costipazione e ostruzione intestinale sono stati riportati con quetiapina (vedere paragrafo 4.8). Questo include i rapporti fatali in pazienti che sono a più alto rischio di ostruzione intestinale, compresi quelli che assumevano contemporaneamente altri farmaci che riducono la motilità intestinale e/o non possono segnalare sintomi di costipazione. I pazienti con ostruzione intestinale/ileo dovrebbero essere gestiti con un attento monitoraggio e cure urgenti.

Tromboembolismo Venoso (VTE):
Con i farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso (VTE). Poiché i pazienti trattati con gli antipsicotici presentano fattori di rischio acquisiti per VTE, prima e durante il trattamento con quetiapina devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per VTE e devono essere prese misure preventive.

Pancreatite:
Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono stati riferiti casi di pancreatite. Tra i casi riferiti durante la fase di post-marketing, mentre non tutti i casi venivano confusi da fattori di rischio, molti pazienti presentavano fattori di rischio noti per la loro associazione con pancreatite, quali aumento dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), calcoli biliari e consumo di alcool.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Misuso ed abuso:
Sono stati riportati casi di misuso e abuso. È necessario prestare attenzione quando si prescrive quetiapina a pazienti che abbiano avuto in passato storia di abuso di alcol e di droga.

Lattosio:
Questo prodotto medicinale contiene lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Sodio:
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

A causa degli effetti primari sul sistema nervoso centrale la quetiapina deve essere somministrata con cautela in associazione con altri medicinali ad attività centrale e con alcol.

Deve essere esercitata cautela nel trattamento dei pazienti cui sono stati somministrati altri medicinali con effetto anti-colinergico (muscarinici) (vedere paragrafo 4.4).

Il citocromo P450 (CYP) 3A4 è l'enzima principalmente responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P-450. In uno studio di interazione su volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (alla dose di 25 mg) e ketoconazolo (un inibitore del CYP3A4) ha causato un aumento dell'AUC di quetiapina da 5 a 8 volte. Per questo motivo, l'uso concomitante di quetiapina con inibitori del CYP3A4 è controindicato. Si raccomanda inoltre di non assumere quetiapina con succo di pompelmo.

In uno studio con dosi multiple per valutare la farmacocinetica di quetiapina prima e durante il trattamento con carbamazepina (un noto induttore degli enzimi epatici) la somministrazione concomitante di carbamazepina aumentava in maniera significativa l'eliminazione della quetiapina. Questo incremento dell'eliminazione ha ridotto l'esposizione sistemica alla quetiapina (come misurato dall'AUC) di un 13% in media rispetto a quella di coloro i quali ricevevano solamente quetiapina, benché un effetto maggiore sia stato osservato in alcuni pazienti. Come conseguenza di questa interazione, possono essere osservate concentrazioni plasmatiche ridotte che possono interferire con l'efficacia della terapia con quetiapina.
La contemporanea somministrazione di quetiapina e fenitoina (un altro induttore del sistema enzimatico microsomiale) provocava incrementi dell'eliminazione di quetiapina approssimativamente del 450%.
In pazienti che utilizzano induttori degli enzimi epatici, il trattamento con quetiapina deve essere iniziato solamente se il medico considera che i benefici della terapia con quetiapina superano i rischi della sospensione della terapia con gli induttori degli enzimi epatici. E' importante che qualsiasi cambiamento nell'uso degli induttori sia graduale. Se necessario, gli induttori devono essere sostituiti da un agente non induttore (es. valproato di sodio) (vedere paragrafo

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.4).
La farmacocinetica della quetiapina non veniva alterata in maniera significativa con la somministrazione contemporanea di antidepressivi, imipramina (noto inibitore del CYP 2D6) o fluoxetina (noto inibitore del CYP 3A4 e del CYP 2D6).

La farmacocinetica della quetiapina non veniva alterata in maniera significativa con la somministrazione contemporanea di antipsicotici, risperidone o aloperidolo. L'uso contemporaneo di quetiapina e tioridazina aumentava l'eliminazione della quetiapina con un'approssimazione del 70%.

La farmacocinetica della quetiapina non veniva alterata con la somministrazione contemporanea di cimetidina.

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

La farmacocinetica del valproato di sodio e della quetiapina non erano alterate in misura clinicamente rilevante quando erano co-somministrati. Uno studio retrospettivo sui bambini e sugli adolescenti trattati con valproato, quetiapina oppure entrambi, ha rilevato un'incidenza più elevata di leucopenia e neutropenia nel gruppo trattato con l'associazione rispetto ai gruppi trattati in monoterapia.

Non sono stati eseguiti gli studi formali di interazione sui farmaci cardiovascolari di uso comune.

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

Sono stati riferiti risultati di falsi positivi nel saggio immunologico enzimatico per metadone e antidepressivi triciclici in pazienti che avevano assunto quetiapina. Si raccomanda di confermare risultati dubbi del saggio immunologico tramite tecnica cromatografica adeguata.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Primo trimestre
La moderata quantità di dati pubblicati su gravidanze esposte (cioè tra 300-1000 esiti di gravidanza), compresi i singoli rapporti e alcuni studi osservazionali non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni dovute al trattamento. Tuttavia, sulla base di tutti i dati disponibili, una conclusione definitiva non può essere descritta. Gli studi sugli animali hanno

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
Perciò, la quetiapina deve essere usata in gravidanza solo quando i benefici giustifichino i potenziali rischi.

Terzo trimestre
I neonati esposti agli agenti antipsicotici (inclusa la quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che possono variare in gravità e durata dopo il parto. Sono stati riferiti casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio e disturbo dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati devono essere monitorati attentamente.

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

Fertilità
Gli effetti della quetiapina sulla fertilità umana non sono stati valutati. Gli effetti relativi ai livelli di prolattina elevati sono stati osservati nei ratti, anche se questi non sono direttamente rilevanti per l'uomo (vedere paragrafo 5.3, Dati preclinici).

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

Considerato il suo effetto principalmente sul sistema nervoso centrale, la quetiapina può interferire con le attività in cui è richiesta prontezza di riflessi. Perciò si deve consigliare ai pazienti di non guidare o usare macchinari finché non è nota la suscettibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

Le Reazioni Avverse da Farmaco (ADRs) più comunemente segnalate con quetiapina sono sonnolenza, capogiri, cefalea, bocca secca sospensione (interruzione) dei sintomi, aumento dei livelli di trigliceridi sierici, innalzamento di colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL), diminuzione del colesterolo HDL, aumento di peso, diminuzione dell'emoglobina e sintomi extrapiramidali.
Reazioni cutanee avverse severe (SCARs), che includono 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
L'incidenza delle ADR associate alla terapia con quetiapina sono presentate nella tabella sottostante (Tabella 1) secondo il formato raccomandato dal Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1, reazioni avverse associate alla terapia con quetiapina
Le frequenze degli effetti indesiderati sono classificate come segue: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100 e < 1/10), non comune (≥ 1/1000 e < 1/100), raro (≥ 1/10 000 e < 1/1000), molto raro (< 1/10 000) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	ridotta emoglobina[22]
Comune	leucopenia[1,28], conta dei neutrofili diminuita, eosinofili aumentati[27]
Non comune	trombocitopenia, anemia, conta delle piastrine diminuita[13] , neutropenia[1]
Raro	agranulocitosi[26]
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	ipersensibilità (incluse reazioni allergiche della cute)
Molto raro	reazione anafilattica[5]
Patologie endocrine	
Comune	iperprolattinemia[15], riduzioni nei T_4 totali[24], riduzioni nei T_4 liberi[24], riduzioni nei T_3 totali[24], aumenti nei TSH[24]
Non comune	riduzioni nei T_3 liberi[24], ipotiroidismo[21]
Molto raro	inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	aumenti nei livelli dei trigliceridi[10,30], aumenti nel colesterolo totale (soprattutto colesterolo LDL)[11,30], riduzione del colesterolo HDL[17,30], aumento di peso[8,30]
Comune	aumento dell'appetito, glucosio ematico aumentato a livelli iperglicemici[6,30]
Non comune	Iponatriemia [19], diabete mellito[1,5], esacerbazione di diabete pre-esistente
Raro	sindrome metabolica[29]
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni anomali e incubi, ideazione suicidaria e comportamento suicidario[20]
Raro	sonnambulismo e reazioni correlate quali parlare nel sonno e disturbo dell'alimentazione correlato al sonno
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	capogiri[4,16], cefalea, sonnolenza[2,16], sintomi extrapiramidali [1, 21]

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Comune	disartria
Non comune	convulsioni[1], sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva[1,5], sincope[4, 16]
Patologie cardiache	
Comune	tachicardia[4], palpitazioni[23]
Non comune	prolungamento dell'intervallo QT[1,12,18], bradicardia[32]
Patologie dell'occhio	
Comune	vista offuscata
Patologie vascolari	
Comune	ipotensione ortostatica[4, 16]
Raro	tromboembolismo venoso[1]
Non nota	ictus[33]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	dispnea[23]
Non comune	rinite
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	bocca secca
Comune	dispepsia, stipsi, vomito[25]
Non comune	disfagia[7]
Raro	pancreatite[1], occlusione intestinale/ileo
Patologie epatobiliari	
Comune	aumento nei livelli delle transaminasi sieriche alanina aminotransferasi (ALT)[3], aumento nei livelli di gamma-GT[3]
Non comune	aumenti dell'aspartato aminotransferasi (AST)[3]
Raro	ittero[5], epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto raro	angioedema[5], sindrome di Stevens-Johnson[5]
Non nota	necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto raro	rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	
Non comune	ritenzione urinaria
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	
Non nota	sindrome da astinenza neonatale[31]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	disfunzione sessuale
Raro	priapismo, galattorrea, rigonfiamento del seno, disturbi mestruali

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	sintomi di astinenza (interruzione)[1,9]
Comune	astenia lieve, edema periferico, irritabilità, piressia
Raro	sindrome neurolettica maligna[1], ipotermia
Esami diagnostici	
Raro	aumenti della creatinfosfochinasi [14]

1. Vedere paragrafo 4.4.
2. La sonnolenza può manifestarsi di solito nelle prime due settimane di trattamento e generalmente si risolve con la somministrazione continuata di quetiapina.
3. In alcuni pazienti trattati con quetiapina è stato osservato un incremento asintomatico (spostamento dai valori normali a >3X ULN in qualsiasi momento) dei livelli sierici delle transaminasi (ALT, AST) o delle gamma-GT. Tale aumento si è di solito risolto con la prosecuzione del trattamento con quetiapina.
4. Come altri antipsicotici con attività di blocco del recettore alfa-1 adrenergico, la quetiapina può indurre comunemente ipotensione ortostatica associata a capogiri, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope soprattutto durante il periodo iniziale di titolazione (vedere paragrafo 4.4.).
5. Il calcolo della frequenza di queste ADR è calcolata solo in base all'esperienza post-marketing
6. Glicemia a digiuno ≥126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L) o glicemia non a digiuno ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) in almeno un'occasione.
7. Un aumento del tasso di disfagia con quetiapina rispetto al placebo è stato osservato solo negli studi clinici nella depressione bipolare.
8. Basato su un incremento ponderale > del 7% rispetto al basale. Si verifica prevalentemente durante le prime settimane di trattamento negli adulti.
9. I seguenti sintomi da astinenza sono stati osservati più frequentemente in studi clinici in acuto in monoterapia controllati verso placebo, che hanno valutato i sintomi da sospensione: insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni è significativamente diminuita dopo 1 settimana dall'interruzione.
10. Trigliceridi ≥200 mg/dL (≥2.258 mmol/L) (pazienti ≥18 anni di età) o ≥150 mg/dL (≥1.694 mmol/L) (pazienti <18 anni di età) in almeno un'occasione.
11. Colesterolo ≥240 mg/dL (≥6.2064 mmol/L) (pazienti ≥18 anni di età) o ≥200 mg/dL (≥5.172 mmol/L) (pazienti <18 di età) in almeno un'occasione. Un aumento del colesterolo LDL ≥ 30 mg/dL (≥0.769 mmol/L) è stato osservato molto comunemente. La variazione media tra i pazienti che hanno avuto questo aumento è stata di 41.7 mg/dL (≥1.07 mmol/L).
12. Vedere testo sottostante
13. Piastrine ≤100 x 10^9/L in almeno un'occasione.
14. Basati su segnalazioni da studi clinici di effetti indesiderati relativi ad aumento della creatinfosfochinasi non associato a sindrome neurolettica maligna da neurolettici.
15. Livelli di prolattina (pazienti > 18 anni di età): > 20 mcg/L (> 869.56 pmol/L) maschi; > 30 mcg/L (>1304.34 pmol/L) femmine, in ogni momento.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

16. Può portare a cadute
17. Colesterolo HDL: < 40 mg/dL (1.025 mmol/L) maschi; < 50 mg/dL (1.282 mmol/L) femmine in qualsiasi momento.
18. Incidenza di pazienti che hanno avuto una variazione del QTc da < 450 msec a ≥ 450 msec con un incremento ≥ 30 msec. Negli studi clinici con quetiapina controllati verso placebo la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno avuto una variazione a un livello clinicamente significativo è stata simile tra quetiapina e placebo.
19. Passa da >132 mmol/L a ≤132 mmol/L in almeno un'occasione.
20. Casi di ideazione suicidaria e di comportamento suicidario sono stati riferiti durante la terapia con quetiapina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
21. Vedere paragrafo 5.1
22. Si è verificata riduzione dell'emoglobina a ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) negli uomini, ≤12 g/dL (7,45 mmol/l) nelle donne in almeno un'occasione nell'11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi clinici incluse le estensioni in aperto. Per questi pazienti la riduzione media massima dell'emoglobina in qualsiasi momento è stata -1,50 g/dl.
23. Questi casi si sono verificati spesso in uno scenario di tachicardia, capogiro, ipotensione ortostatica e/o patologia cardiaca/respiratoria latente.
24. Sulla base delle alterazioni dal basale normale a un valore potenzialmente importante dal punto di vista clinico in qualsiasi momento dopo il basale in tutti gli studi. Le alterazioni di T_4 totale, T_4 libero, T_3 totale e T_3 libero sono definite come <0,8 x LLN (pmol/l) e l'alterazione nel TSH è > 5 mIU/l in qualsiasi momento.
25. Sulla base della percentuale di aumento del vomito nei pazienti anziani (≥65 anni di età).
26. Sulla base dell'alterazione dei neutrofili da> = 1,5 x 10^9/L al basale a <0,5 x 10^9/L in qualsiasi momento durante il trattamento e in base a pazienti con neutropenia grave (<0,5 x 10^9/L) e infezione durante tutti gli studi clinici con quetiapina (vedere Sezione 4.4). Alterazioni nei neutrofili da ≥ 1.5 x 10^9/L al basale a <0.5 x 10^9/L in qualsiasi momento durante il trattamento.
27. Sulla base delle alterazioni dal basale normale a un valore potenzialmente importante dal punto di vista clinico in qualsiasi momento dopo il basale in tutti gli studi. Le alterazioni negli eosinofili sono definite come >1x 10^9 cellule/L in qualsiasi momento.
28. Sulla base delle alterazioni dal basale normale a un valore potenzialmente importante dal punto di vista clinico in qualsiasi momento dopo il basale in tutti gli studi. Le alterazioni nei WBC sono definite come ≤ 3X10^9 cellule/L in qualsiasi momento
29. Sulla base dei casi di effetti indesiderati di sindrome metabolica in tutti gli studi clinici con quetiapina.
30. In alcuni pazienti, negli studi clinici è stato osservato un peggioramento di più di uno dei fattori metabolici di peso, glucosio ematico e lipidi (vedere paragrafo 4.4).
31. Vedere paragrafo 4.6.
32. Può verificarsi all'inizio o in prossimità dell'inizio del trattamento e può essere associato a ipotensione e/o sincope. Frequenza basata su casi di eventi avversi di bradicardia e eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

33. Basato su uno studio epidemiologico retrospettivo non randomizzato.

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

Popolazione pediatrica
Le stesse reazioni avverse descritte sopra per gli adulti devono essere prese in considerazione per i bambini e gli adolescenti. La tabella seguente riassume le reazioni avverse che si verificano con maggiore frequenza in bambini e in adolescenti trattati (10-17 anni di età) rispetto alla popolazione adulta o reazioni avverse che non sono state identificate nella popolazione adulta.

Tabella 2, reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti associate alla terapia con quetiapina che si verificano con una frequenza maggiore rispetto agli adulti, o non identificate nella popolazione adulta

Le frequenze delle reazioni avverse si classificano come segue: molto comune (> 1/10), comune (≥ 1/100 e < 1/10), non comune (≥ 1/1000 e < 1/100), rara (≥ 1/10 000 e < 1/1000) e molto rara (< 1/10 000).

Disturbi endocrini	
Molto comune	aumento della prolattina[1]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	aumento dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	sintomi extrapiramidali[3]
Comune	sincope
Disturbi vascolari	
Molto comune	aumento della pressione sanguigna[2]
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	
Comune	rinite
Disturbi gastro-intestinali	
Molto comune	vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	irritabilità[3]

1. Livelli di prolattina (pazienti < 18 anni di età): > 20 mcg/L (> 869.56 pmol/L) maschi; > 26 mcg/L (>1130.428 pmol/L) femmine, in ogni momento. Meno dell'1% dei pazienti ha avuto un aumento dei livelli di prolattina > 100 mcg/L.
2. Sulla base delle modifiche superiori al limite clinicamente significativo (adattato dai criteri del "National Institut of health") o aumenti > 20 mmHg per la pressione sistolica o > 10 mmHg per la pressione diastolica in qualsiasi momento, in due studi clinici acuti (3-6 settimane), controllati con placebo, in bambini e adolescenti.
3. Nota: La frequenza è coerente con quella osservata negli adulti, ma l'irritabilità può essere associata ad implicazioni cliniche differenti nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.
4. Vedere sezione 5.1

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
In generale, i segni e i sintomi segnalati sono stati quelli da esagerazione degli effetti farmacologici noti della sostanza attiva, es. sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti anti-colinergici.

Il sovradosaggio potrebbe comportare prolungamento del QT, convulsioni, stato epilettico, rabdomiolisi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, delirio e/o agitazione, coma e morte. I pazienti con pre-esistenti malattie cardiovascolari gravi possono presentare un rischio accresciuto degli effetti del sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4: ipotensione ortostatica).

Gestione del sovradosaggio
Non c'è un antidoto specifico per la quetiapina. Nei casi di gravi segni deve essere considerata la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci e sono raccomandate intensive procedure di cura inclusi stabilimento e mantenimento delle vie aeree del paziente, assicurazione di un'adeguata ossigenazione e ventilazione e monitoraggio e supporto del sistema cardiovascolare.

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

Sebbene non sia stata esaminata l'inibizione dell'assorbimento nel sovradosaggio, nei casi di grave avvelenamento può essere indicata una lavanda gastrica da eseguire possibilmente entro un'ora dall'ingestione. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di carbone attivo.

Nei casi di sovradosaggio di quetiapina, l'ipotensione refrattaria deve essere trattata con misure appropriate quali fluidi in somministrazione endovenosa e/o agenti simpatico mimetici. Evitare epinefrina e dopamina, poiché la beta stimolazione può peggiorare l'ipotensione nello scenario del blocco alfa indotto da quetiapina.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antipsicotici; diazepine, ossazepine, tiazepine e oxepine. Codice ATC: N05AH04.

Meccanismo d'azione:
La quetiapina è un agente antipsicotico atipico. La quetiapina e il suo metabolita attivo presente nel plasma umano, norquetiapina, interagiscono con un ampio spettro di recettori dei neurotrasmettitori. La quetiapina e la norquetiapina hanno affinità per i recettori cerebrali della serotonina (5-HT_2) e della dopamina D_1- e D_2. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori $5HT_2$ rispetto ai recettori D_2 contribuiscano alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione ad indurre reazioni extrapiramidali (EPS) della quetiapina 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 1 e una moderata affinità per i recettori adrenergici alfa 2. Quetiapina ha anche una bassa o assente affinità per i recettori muscarinici, mentre norquetiapina ha un'affinità da moderata a elevata per numerosi recettori muscarinici, che possono spiegare gli effetti anti-colinergici (muscarinici). L'inibizione del NET e l'azione di agonista parziale sui siti 5HT1A ad opera di norquetiapina potrebbero contribuire all'efficacia terapeutica di Quentiax come farmaco antidepressivo.

Effetti farmacodinamici:
Quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, quale il test di evitamento attivo. Inoltre antagonizza l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta la concentrazione dei metaboliti della dopamina considerati indicatori neurochimici dell'attività di blocco dei recettori D2.

Nei test preclinici di predittività delle reazioni extrapiramidali, quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici tipici dimostrando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori dopaminergici D2. Quetiapina provoca solo una debole catalessia alle dosi efficaci per bloccare i recettori dopaminergici D2. Dopo somministrazione cronica quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico attraverso un blocco della depolarizzazione mesolimbica senza effetto nigrostriatale in cui sono presenti i neuroni dopaminergici. Quetiapina, dopo somministrazione acuta e cronica, presenta una disposizione minima a indurre manifestazioni distoniche nelle scimmie Cebus sensibili ad aloperidolo o libere da trattamento farmacologico (vedere paragrafo 4.8).

Efficacia clinica:

Schizofrenia
In tre studi clinici controllati con placebo, in pazienti con schizofrenia,

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

utilizzando dosi variabili di quetiapina, non c'era differenza nell'incidenza di reazioni extrapiramidali o nell'uso concomitante di anticolinergici tra i gruppi di trattamento con placebo e quelli trattati con quetiapina.
Uno studio clinico controllato con placebo che valutava dosi fisse di quetiapina nel range di 75-750 mg/die non ha evidenziato un aumento delle reazioni extrapiramidali o dell'uso concomitante di anticolinergici. L'efficacia a lungo termine di quetiapina a rilascio immediato nella prevenzione delle ricadute di schizofrenia non è stata verificata in studi clinici in cieco. In studi in aperto, in pazienti con schizofrenia, la quetiapina è stata efficacia nel mantenimento del miglioramento clinico durante la terapia di proseguimento in pazienti che hanno mostrato una risposta iniziale al trattamento, suggerendo un'efficacia a lungo termine.

Disturbo bipolare
In quattro studi clinici controllati con placebo, che hanno valutato dosi di quetiapina fino a 800 mg/giorno per il trattamento degli episodi di mania da moderati a gravi (due come monoterapia e due come terapia in aggiunta al litio o al valproato), non sono state osservate differenze nei gruppi di trattamento tra quetiapina e placebo nell'incidenza di EPS o nell'uso concomitante di anticolinergici.

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi, la quetiapina ha dimostrato efficacia superiore a placebo nella riduzione dei sintomi maniacali a 3 e 12 settimane in due studi in monoterapia. Non ci sono dati dagli studi a lungo termine per dimostrare l'efficacia della quetiapina nel prevenire episodi successivi di mania o depressivi. I dati relativi alla quetiapina in associazione con valproato o litio negli episodi di mania da moderati a gravi a 3 e 6 settimane sono limitati; tuttavia, la terapia di associazione è stata ben tollerata. I dati hanno dimostrato un effetto additivo alla terza settimana. Un secondo studio non ha dimostrato un effetto additivo alla sesta settimana.

La dose media di quetiapina per coloro che rispondevano è stata, nell'ultima settimana, circa 600 mg/die e circa l'85% di coloro che rispondevano assumevano una dose nel range di 400-800 mg/die.

In 4 studi clinici della durata di 8 settimane in pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi affetti da disturbo bipolare I e II, quetiapina 300 mg e 600 mg a rilascio immediato è stato significativamente superiore al placebo nei pazienti trattati in termini di misure di esito rilevanti quali: miglioramento medio della MADRS e risposta clinica definita come almeno un miglioramento del 50 % del punteggio totale MADRS rispetto al basale. Non vi è stata differenza di magnitudine di effetto tra i pazienti che hanno ricevuto 300 mg di quetiapina a rilascio immediato e quelli che hanno ricevuto una dose di 600 mg.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

In uno studio a lungo termine (fino a due anni di trattamento) che valutava la prevenzione delle ricadute in pazienti con episodi di mania, depressivi o misti, quetiapina era superiore al placebo nell'aumentare il tempo per la ricaduta in qualsiasi evento (di mania, misto o depressivo), in pazienti affetti da disturbo bipolare I. Il numero di pazienti che presentava un disturbo dell'umore era rispettivamente 91 (22,5%) nel gruppo della quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo del placebo e 95 (26,1%) nel gruppo di trattamento con il litio. In pazienti che rispondevano alla quetiapina, confrontando il trattamento prolungato con quetiapina con il passaggio a litio, i risultati indicavano che il passaggio al trattamento con litio non sembra essere associato ad un aumento del tempo di ricaduta di un disturbo dell'umore.

Gli studi clinici hanno dimostrato che la quetiapina è efficace nella schizofrenia e nella mania se somministrata due volte al giorno, sebbene la quetiapina abbia un'emivita farmacocinetica di circa 7 ore. Ciò è ulteriormente supportato dai dati di uno studio con PET (tomografia ad emissione di positroni), che hanno dimostrato che per quetiapina, l'occupazione dei recettori D_2 e $5HT_2$ veniva mantenuta fino a 12 ore. La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 800 mg/die non sono state valutate.

Sicurezza clinica

In studi clinici a breve termine, controllati con placebo sulla schizofrenia e sulla mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per quetiapina e 8,0% per il placebo; mania bipolare: 11,2% per quetiapina e 11,4% per il placebo). Percentuali elevate di sintomi extrapiramidali sono state osservate nei pazienti trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo negli studi clinici a breve termine, controllati con placebo nel disturbo maniaco depressivo e nella depressione bipolare. Negli studi a breve termine controllati con placebo nella depressione bipolare l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata dell'8,9% per la quetiapina rispetto al 3,8% per il placebo. Negli studi clinici a breve termine, controllati con placebo in monoterapia nel disturbo depressivo maggiore

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

l’incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata 5,4% per la quetiapina a rilascio prolungato e 3,2% per il placebo. In uno studio in monoterapia a breve termine placebo-controllato in pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore, l’incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del 9% per la quetiapina a rilascio prolungato e del 2,3% per il placebo. Sia nella depressione bipolare che nel disturbo maniaco depressivo, l’incidenza degli eventi avversi individuali (ad es. acatisia, disturbo extrapiramidale, tremore, discinesia, distonia, irrequietezza contrazioni muscolari involontarie, iperattività motoria e rigidità muscolare) non hanno superato il 4% in nessun gruppo di trattamento.

In studi a breve termine a dose fissa (da 50 mg/die a 800 mg/die) controllati con placebo (della durata da 3 a 8 settimane), l’aumento medio del peso per i pazienti trattati con quetiapina variava da 0,8 kg per la dose giornaliera di 50 mg a 1,4 kg per la dose giornaliera da 600 mg (con un aumento inferiore per la dose giornaliera da 800 mg), rispetto a 0,2 kg per i pazienti trattati con placebo. La percentuale di pazienti trattati con quetiapina che avevano preso ≥7% di peso corporeo variava da 5,3% per la dose giornaliera da 50 mg a 15,5% per la dose giornaliera da 400 mg (con un aumento minore per le dosi giornaliere da 600 e 800 mg), rispetto al 3,7% per i pazienti trattati con placebo.

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

Gli studi sul periodo più lungo per la prevenzione della recidiva hanno avuto un periodo in aperto (da 4 a 36 settimane) durante il quale i pazienti sono stati trattati con quetiapina, seguito da un periodo di sospensione randomizzata durante il quale i pazienti sono stati randomizzati a quetiapina o a placebo. Per i pazienti randomizzati alla quetiapina, l’aumento medio di peso durante il periodo in aperto è stato di 2,56 kg ed entro la settimana 48 del periodo randomizzato, l’aumento medio di peso era 3,22 kg rispetto al basale in aperto. Per i pazienti randomizzati al placebo, l’aumento medio di peso durante il periodo in aperto era di 2,39 kg ed entro la settimana 48 del periodo randomizzato l’aumento medio di peso era di 0,89 kg rispetto al basale in

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

aperto.

In studi controllati con placebo su pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza, l'incidenza degli eventi avversi cerebrovascolari per 100 anni paziente non era più elevata nei pazienti trattati con quetiapina rispetto ai pazienti trattati con placebo.

In tutti gli studi clinici a breve termine in monoterapia controllati verso placebo, in pazienti con conta basale dei neutrofili ≥1,5 x 10^9/L, l'incidenza di almeno un episodio di spostamento verso i neutrofili <1,5 x 10^9/L è stata dell'1,9% in pazienti trattati con quetiapina e 1,3% in pazienti trattati con placebo. L'incidenza delle alterazioni a >0.5-<1.0 x 10^9/L è stata la stessa (0,2%) nei pazienti trattati con quetiapina e in quelli trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati verso placebo, in aperto, verso un confronto attivo) in pazienti con una conta basale dei neutrofili ≥1,5 x 10^9/L), l'incidenza di almeno un episodio di un'alterazione dei neutrofili <1,5 x 10^9/L è stata del 2,9% e a <0.5 x 10^9 /L è stata dello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina.

Il trattamento con quetiapina è stato associato a piccole riduzioni dose-correlate nei livelli degli ormoni tiroidei. L'incidenza delle alterazioni nel TSH erano del 3,2% per quetiapina contro il 2,7% per il placebo. L'incidenza delle alterazioni reciproche potenzialmente rilevanti dal punto di vista clinico sia di T_3 o T_4 e TSH in questi studi era rara, e i cambiamenti osservati nei livelli di ormoni tiroidei non sono stati associati a ipotiroidismo clinicamente sintomatico. La riduzione nel T_4 totale e libero era massima entro le prime sei settimane di trattamento con quetiapina, senza ulteriore riduzione durante il trattamento a lungo termine. Per circa 2/3 di tutti i casi, la cessazione del trattamento con quetiapina era associato ad un'inversione degli effetti sul T_4 totale e libero indipendentemente dalla durata del trattamento.

Cataratte/Opacizzazione del cristallino
In uno studio clinico per valutare il potenziale catarattogenico di quetiapina (200-800 mg/die) rispetto a risperidone (2-8 mg/giorno) in pazienti con schizofrenia o disturbo schizofrenico, la percentuale di pazienti con aumentato grado di opacità del cristallino non era più elevata con quetiapina (4%) rispetto a risperidone (10%) per i pazienti con almeno 21 mesi di esposizione.

Popolazione pediatrica

Efficacia clinica
L'efficacia e la sicurezza della quetiapina sono state valutate in uno studio controllato verso placebo di 3 settimane per il trattamento della mania (n= 284 pazienti da US, di età tra 10 e 17 anni). Circa il 45% dei pazienti ha una diagnosi aggiuntiva di ADHD. In aggiunta è stato condotto uno studio controllato verso placebo di 6 settimane per il trattamento della schizofrenia (n=222 pazienti, di età 13-17 anni). In entrambi gli studi i pazienti che non avevano risposto alla quetiapina sono stati esclusi.
Il trattamento con quetiapina è iniziato con 50mg/die e al giorno 2 aumentato a 100 mg/die; successivamente la dose è stata titolata alla dose ottimale (mania 400-600 mg/die; schizofrenia 400-800 mg/die) utilizzando aumenti di 100 mg/die somministrati due o tre volte al giorno.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nello studio relativo alla mania, la differenza media di cambiamento di LS dal basale nella scala totale YMRS (attivo meno placebo) era -5,21 per quetiapina 400 mg/die e -6.56 per quetiapina 600 mg/die. Le velocità di risposta (aumento secondo YRMS ≥ 50%) erano del 64% della quetiapina 400 mg/die, 58% per 600 mg/die e 37% nel gruppo placebo.

Nello studio relativo alla schizofrenia, la differenza della modifica di LS media dal basale, nella scala PANSS (attivo meno placebo) era -8.16 per la quetiapina 400 mg/die e -9.29 per la quetiapina 800 mg/die. Né la dose più bassa (400 mg/die) né il regime più alto di dosaggio (800 mg/die) di quetiapina era superiore al placebo rispetto alla percentuale di pazienti che rispondevano, definita come ≥ 30% della riduzione dal basale nel punteggio totale PANSS. Sia la mania, sia la schizofrenia a dosi più alte hanno portato a velocità di risposta numericamente più basse.

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

Non ci sono dati disponibili sul mantenimento degli effetti o sulla prevenzione delle ricadute in questo gruppo di 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 ≥7% dal peso corporeo basale nel braccio attivo vs placebo era 17% vs 2,5% negli studi di schizofrenia e mania bipolare, e 13,7% vs 6,8% nello studio della depressione bipolare. L'incidenza di eventi suicidio correlati nel braccio attivo vs placebo erano di 1,4% vs 1,3% nello studio di schizofrenia, 1,0% vs 0% nello studio di mania bipolare, e 1,1% vs 0% nello studio sulla depressione bipolare. Durante una fase di follow-up esteso post-trattamento di uno studio nella depressione bipolare, ci sono stati altri due eventi correlati al suicidio in due pazienti, uno di questi pazienti aveva utilizzato quetiapina, al momento dell'evento.

Sicurezza a lungo termine

Una fase in aperto di 26 settimane del trial in acuto (n=380 pazienti), con dosi flessibili di quetiapina da 400 mg a 800 mg al giorno, ha fornito dati addizionali di sicurezza. Aumento della pressione sanguigna è stato riportato in bambini e adolescenti e aumento dell'appetito, sintomi extrapiramidali e aumento della prolattina sierica sono stati riportati con frequenza più alta nei bambini e negli adolescenti rispetto che nei pazienti adulti (vedere paragrafi 4.4. e 4.8). Riguardo all'aumento di peso per adeguarsi alla normale crescita in un periodo più lungo, è stato utilizzato come misura di una modifica clinicamente significativa un aumento di almeno 0.5 deviazione standard dal basale di IMC (Indice di massa corporea): 18,3% dei pazienti trattati con quetiapina per almeno 26 settimane rispettavano questo criterio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
In seguito a somministrazione orale la quetiapina è ben assorbita ed estensivamente metabolizzata. La biodisponibilità di quetiapina non è influenzata in maniera significativa dalla somministrazione con il cibo. Le concentrazioni molari di picco allo stato stazionario del metabolita attivo norquetiapina sono il 35% di quelle osservate per la quetiapina.

I profili farmacocinetici di quetiapina e norquetiapina sono lineari nel range di dose approvato.

Distribuzione
La quetiapina è legata alle proteine plasmatiche approssimativamente per l'83%.

Biotrasformazione
A seguito di somministrazione di quetiapina radiomarcata, la quetiapina viene ampiamente metabolizzata nel fegato, con il composto precursore che costituisce meno del 5% della sostanza collegata al farmaco immodificato nelle urine e nelle feci. Studi *in vitro* hanno dimostrato che CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo di quetiapina mediato dal citocromo P450. La norquetiapina è principalmente formata ed eliminata attraverso il CYP3A4.
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%.
Circa il 73% della radioattività è secreta nelle urine ed il 21% nelle feci.
È stato constatato che la quetiapina e diversi suoi metaboliti (inclusa la norquetiapina) sono deboli inibitori delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 dell'uomo, in vitro.
L'inibizione del CYP si osserva *in vitro* solo a concentrazioni almeno 5-50 volte più elevate di quelle osservate nell'uomo alle dosi efficaci comuni tra 300 e 800 mg/giorno nell'uomo. Sulla base di questi risultati *in vitro,* è improbabile che la co-somministrazione di quetiapina con altri farmaci risulti in un'inibizione clinicamente significativa del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450. Studi sugli animali hanno stabilito che la quetiapina può indurre gli enzimi del citocromo P450. In uno studio specifico di interazione in pazienti psicotici, tuttavia, non è stato visto un incremento dell'attività del citocromo P450 dopo la somministrazione di quetiapina.

Eliminazione
Le emivite di eliminazione della quetiapina e della norquetiapina sono di circa 7 e 12 ore rispettivamente.
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 di appartenenza

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le cinetiche di quetiapina non differiscono tra uomini e donne.

Anziani
Negli anziani la clearance media di quetiapina è approssimativamente del 30-50% inferiore rispetto a quella trovata negli adulti di 18-65 anni di età.

Compromissione renale
La clearance plasmatica media di quetiapina è ridotta di circa il 25% nei soggetti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore di 30 ml/min/1,73 m^2), ma i valori individuali di clearance sono nell'intervallo dei soggetti normali.

Compromissione epatica
La clearance plasmatica media di quetiapina si reduce di circa il 25% in persone con insufficienza epatica nota (cirrosi alcolica stabile). Poiché la quetiapina è ampiamente metabolizzata dal fegato, ci si possono aspettare concentrazioni plasmatiche più elevate nei pazienti con insufficienza epatica, e di conseguenza possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio (vedere il paragrafo 4.2.).

Popolazione pediatrica
I dati farmacocinetici sono stati esaminati in 9 bambini di età 10-12 anni e in 12 adolescenti, in trattamento con 400 mg di quetiapina due volte al giorno, allo stato stazionario.
Allo stato stazionario i livelli plasmatici della dose normalizzata del precursore, quetiapina, nei bambini e negli adolescenti (10-17 anni di età) sono risultati simili agli adulti, sebbene la Cmax, nei bambini sia al valore più alto del range osservato negli adulti.
La AUC e la Cmax del metabolita attivo norquetiapina sono risultati più elevati, circa 62% e 49% nei bambini (10-12 anni), rispettivamente e 28% e 14% negli adolescenti (13-17 anni) rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non c'è stata evidenza di genotossicità in una serie di studi di genotossicità *in vitro* ed *in vivo.*
In animali da laboratorio a livelli di esposizione clinicamente rilevanti sono state valutate le seguenti deviazioni, che non sono state ancora confermate dalla ricerca clinica a lungo termine.
Nei ratti è stata osservata deposizione del pigmento nella tiroide; nelle scimmie cynomolgus sono stati osservati ipertrofia cellulare follicolare, riduzione dei livelli di T_3 nel plasma, aumento delle concentrazioni di emoglobina e riduzione del numero di globuli rossi e bianchi; nei cani sono state osservate opacità del cristallino e cataratte (per le cataratte/opacità del cristallino vedere paragrafo 5.1).
In uno studio di tossicità embriofetale nel coniglio l'incidenza fetale di flessione carpale/tarsale è stata aumentata. Questo effetto si è verificato in presenza di effetti materni evidenti come corpo ridotto aumento di peso. Questi effetti sono stati evidenti a livelli simili di esposizione materna o leggermente superiori a quelli ottenuti nell'uomo alla dose terapeutica massima. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio sulla fertilità nei ratti, sono stati osservati una marginale riduzione della fertilità maschile e pseudogravidanza, periodi prolungati di diestro, aumento dell'intervallo precoitale e ridotto tasso di gravidanza. Questi effetti sono correlati ad elevati livelli di prolattina e non sono direttamente rilevanti per gli esseri umani a causa di differenze di specie nel controllo ormonale della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Calcio idrogeno fosfato diidrato
Cellulosa microcristallina
Povidone
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Magnesio stearato

Il rivestimento con film:
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000
Ferro ossido giallo (E172) – solo nelle compresse da 25 mg e 100 mg
Ferro ossido rosso (E172) - solo nelle compresse da 25 mg

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

Contenitori per compresse in HDPE:
Il periodo di validità dopo la prima apertura è di 3 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/Al): 6 (solo le compresse da 25 mg), 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 120 (solo le compresse da 150 mg e 300 mg), 180 (solo le compresse da 150 mg e 300 mg) o 240 compresse (solo le compresse da150 mg e 300 mg) in un astuccio.
Contenitore di plastica in polietilene (HDPE): 250 compresse (solo da 100 mg e 200 mg) in una scatola.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.
Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale di scarto dovrebbe essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 041195013 - "25 mg Compresse Rivestite Con Film" 6 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195025 - "25 mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195037 - "25 mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195049 - "25 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195052 - "25 mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195064 - "25 mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195076 - "25 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195088 - "25 mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195090 - "25 mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195102 - "25 mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195114 - "100 mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195126 - "100 mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195138 - "100 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195140 - "100 mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n 041195153 - "100 mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195165 - "100 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195177 - "100 mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195189 - "100 mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister PVC/Al

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

AIC n. 041195191 - "100 mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195203 - "100 mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Contenitore HDPE
AIC n. 041195215 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195227 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195239 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195241 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195254 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195266 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195278 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195280 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195292 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195304 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 120 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195316 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 180 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195328 - "150 mg Compresse Rivestite Con Film" 240 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195330 - "200 mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195342 - "200 mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195355 - "200 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195367 - "200 mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195379 - "200 mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195381 - "200 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195393 - "200 mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195405 - "200 mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195417 - "200 mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195429 - "200 mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Contenitore HDPE
AIC n. 041195431 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195443 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Blister PVC/Al
AIC n. 041195456 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195468 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195470 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195482 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195494 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195506 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195518 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195520 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 120 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195532 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 180 Compresse In Blister PVC/Al
AIC n. 041195544 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 240 Compresse In Blister PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02/11/2011
Data del rinnovo più recente: 03/11/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quentiax 50 mg compresse a rilascio prolungato
Quentiax 150 mg compresse a rilascio prolungato
Quentiax 200 mg compresse a rilascio prolungato
Quentiax 300 mg compresse a rilascio prolungato
Quentiax 400 mg compresse a rilascio prolungato

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse a rilascio prolungato da 50 mg:
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 50 mg di quetiapina (come quetiapina emifumarato).
Compresse a rilascio prolungato da 150 mg:
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 150 mg di quetiapina (come quetiapina emifumarato).
Compresse a rilascio prolungato da 200 mg:
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 200 mg di quetiapina (come quetiapina emifumarato).
Compresse a rilascio prolungato da 300 mg:
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 300 mg di quetiapina (come quetiapina emifumarato).
Compresse a rilascio prolungato da 400 mg:
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 400 mg di quetiapina (come quetiapina emifumarato).

Eccipienti con effetti noti:
Compresse a rilascio prolungato da 50 mg:
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 119,44 mg di lattosio e 8,44 mg di sodio.
Compresse a rilascio prolungato da 150 mg:
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 37,57 mg di lattosio e 14,53 mg di sodio.
Compresse a rilascio prolungato da 200 mg:
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 50,09 mg di lattosio e 19,38 mg di sodio.
Compresse a rilascio prolungato da 300 mg:
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 75,15 mg di lattosio e 29,06 mg di sodio.
Compresse a rilascio prolungato da 400 mg:
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 14,73 mg di lattosio e 23,46 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato

Compresse a rilascio prolungato da 50 mg:
Compresse di colore da bianco a quasi bianco, a forma di capsula, leggermente biconvesse, rivestite con film dai bordi smussati, con inciso 50 su un lato della compressa. Dimensioni della compressa: la lunghezza è 16,2 millimetri e lo spessore è 4,0 - 5,2 millimetri.
Compresse a rilascio prolungato da 150 mg:
Compresse di colore rosa-arancio, rotonde, biconvesse, rivestite con film dai bordi smussati. Dimensioni della compressa: il diametro è di 10 mm e lo spessore è 4,6-6,0 mm.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Compresse a rilascio prolungato da 200 mg:
Compresse di colore giallo-marrone, ovali, biconvesse, rivestite con film. Dimensioni della compressa: la lunghezza è di 16 mm e lo spessore è 5,6-7,1 mm.
Compresse a rilascio prolungato da 300 mg:
Compresse di colore giallo-marrone chiaro, a forma di capsula, biconvesse, rivestite con film. Dimensioni della compressa: la lunghezza è di 19,1 mm e lo spessore è 5,9-7,4 mm.
Compresse a rilascio prolungato da 400 mg:
Compresse di colore da bianco a quasi bianco, a forma di capsula, biconvesse, rivestite con film con inciso 400 su un lato della compressa. Dimensioni della compressa: la lunghezza è di 18,7 – 19,5 mm e lo spessore è 5,5 – 7,1 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quentiax è indicato per:
- 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 associati al disturbo bipolare
  - per la prevenzione di recidive nei pazienti con disturbo bipolare, nei pazienti in cui l'episodio maniacale o depressivo ha risposto al trattamento con quetiapina.
- trattamento aggiuntivo di episodi depressivi maggiori nei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) che hanno avuto una risposta subottimale alla monoterapia con farmaci antidepressivi (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare il trattamento, i medici devono prendere in considerazione il profilo di sicurezza di Quentiax (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
Quentiax 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 adeguamento del dosaggio.

Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare
Quentiax 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 di pazienti trattato con la dose da 600 mg rispetto ai pazienti trattati con 300 mg (vedere paragrafo 5.1). Singoli pazienti possono beneficiare del trattamento con il dosaggio da 600 mg. Le dosi superiori a 300 mg devono essere somministrate da medici con esperienza nel trattamento del disturbo bipolare. In singoli pazienti, nel caso di problemi di tolleranza, gli studi clinici hanno evidenziato che potrebbe essere considerata la riduzione della dose fino ad un minimo di 200 mg.

Per la prevenzione di recidive nel disturbo bipolare
Per prevenire la recidiva di episodi maniacali, misti o depressivi nel disturbo bipolare, i pazienti responsivi a Quentiax per il trattamento acuto del disturbo bipolare devono proseguire la terapia con Quentiax alla stessa dose somministrata alla sera prima di coricarsi. La dose di Quentiax può essere aggiustata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente 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 associati al DDM
Quentiax deve essere somministrato prima di coricarsi. La dose giornaliera all'inizio della terapia è di 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 (per es. amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina – vedere Paragrafo 5.1) e alla dose di 50 mg/die negli studi clinici a breve termine in monoterapia. A dosi superiori aumenta il rischio di eventi avversi. I medici devono 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 basato sulla 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 compresse di quetiapina a rilascio immediato, possono passare al trattamento con Quentiax alla dose totale giornaliera equivalente somministrata una volta al giorno. Possono essere necessari aggiustamenti individuali del dosaggio.

Anziani:

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Come per altri antipsicotici ed antidepressivi, Quentiax deve essere utilizzato con cautela nei pazienti anziani, specie durante le prime fasi del trattamento. Può essere necessario che l'incremento progressivo della dose di Quentiax avvenga più lentamente e che la dose terapeutica giornaliera venga ridotta rispetto ai pazienti più giovani. La clearance plasmatica media della quetiapina è risultata ridotta del 30-50% nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani devono partire da 50 mg/die. La dose può essere aumentata con incrementi di 50 mg/die fino ad una dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente.

Nei pazienti anziani con episodi depressivi maggiori associati a 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, cominciando con 50 mg/die. Qualora fosse richiesto un aumento della dose a 300 mg/die, sulla base della valutazione del singolo paziente, questo deve effettuarsi 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:
L'uso di Quentiax non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa della mancanza di dati che ne supportino l'uso in questa fascia di età. I dati al momento disponibili provenienti da studi clinici controllati con placebo sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Compromissione renale:
Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica:
La quetiapina viene ampiamente metabolizzata a livello epatico. Pertanto, Quentiax deve essere usato con cautela nei pazienti con nota compromissione della funzionalità epatica, in modo particolare durante le fasi iniziali del trattamento. I pazienti con compromissione epatica devono partire da 50 mg/die. L'aggiustamento della dose può avvenire con incrementi pari a 50 mg/die fino a raggiungere la dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente.

<u>Modo di somministrazione</u>
Quentiax deve essere somministrato una volta al giorno a stomaco vuoto. Le compresse devono essere deglutite 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, eritromicina, claritromicina e

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

nefazodone, è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Poiché Quentiax ha numerose 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 nel trattamento complementare, 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 e vomito, rinite e sincope), o possono avere implicazioni differenti per i bambini e gli adolescenti (sintomi extrapiramidali e irritabilità) con l'identificazione di uno di questi che 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, le implicazioni nel lungo termine del trattamento con quetiapina sulla crescita e la maturazione non sono state analizzate oltre le 26 settimane. Analogamente, le implicazioni nel lungo termine relative allo sviluppo cognitivo e comportamentale non sono note.

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

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico:
La depressione è associata ad un aumentato rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino ad una remissione significativa. Poiché tale miglioramento potrebbe non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino al raggiungimento di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale si è osservato che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci del miglioramento. Inoltre, i medici devono considerare il rischio potenziale di eventi correlati al suicidio dopo la 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 la 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 seguite per il trattamento di pazienti con episodi depressivi maggiori devono perciò essere adottate durante il

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento di pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici.

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

Durante la terapia deve essere effettuato un attento monitoraggio dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specie nelle fasi iniziali del trattamento e in seguito alle 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 richiedere immediatamente un intervento medico se tali sintomi si presentano.

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

Rischio metabolico:
Considerato il rischio osservato di peggioramento del profilo metabolico, incluse variazioni di peso corporeo, glucosio ematico (vedere iperglicemia) e lipidi, osservate negli studi clinici, i parametri metabolici del paziente devono essere controllati regolarmente durante il trattamento. Il peggioramento di questi parametri deve essere gestito in modo clinicamente appropriato (vedere anche paragrafo 4.8).

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

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

Discinesia tardiva:

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Sonnolenza e capogiro:
Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi correlati, come sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare e disturbo depressivo maggiore, l'insorgenza di tale evento si verifica generalmente entro i primi 3 giorni di trattamento ed è prevalentemente di intensità da lieve a moderata. I pazienti che sperimentano sonnolenza di grave intensità possono richiedere controlli più frequenti per un 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 capogiri correlati (vedere paragrafo 4.8) i quali, analogamente alla sonnolenza, insorgono solitamente durante la fase iniziale di titolazione del dosaggio. Ciò può aumentare il verificarsi di lesioni accidentali (cadute), specialmente nella popolazione anziana. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela fino a quando non saranno a conoscenza della loro sensibilità individuale al farmaco.

La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari note, patologie cerebrovascolari o altre condizioni predisponenti all'ipotensione. Se si verifica ipotensione ortostatica si deve considerare una riduzione della dose o un regime di titolazione graduale, specialmente nei pazienti con patologia cardiovascolare sottostante.

Sindrome da apnea notturna:
La sindrome da apnea del sonno è stata riportata in pazienti che utilizzano quetiapina. La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con anti depressivi del sistema nervoso centrale e che hanno una storia o sono a rischio di apnea del sonno, come quelli che sono in sovrappeso/obesi o sono di sesso maschile.

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 maligna da neurolettici:
La sindrome maligna da neurolettici è stata associata al trattamento con farmaci antipsicotici, compresa quetiapina (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni cliniche comprendono ipertermia, alterazione dello stato mentale, rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo e aumento di creatinfosfochinasi. In tali circostanze, il trattamento con quetiapina deve essere interrotto e deve essere istituita un'appropriata terapia medica.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Neutropenia grave e agranulocitosi:
Negli studi clinici con quetiapina è stata riferita grave neutropenia (conta dei neutrofili <0,5 X 10^9/l). La maggior parte dei casi di neutropenia grave si sono verificati entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata osservata un'apparente correlazione con la dose. Nel corso dell'esperienza di post-commercializzazione alcuni casi sono stati fatali. I possibili fattori di rischio per neutropenia comprendono una preesistente riduzione del numero di globuli bianchi (GB) ed un'anamnesi di neutropenia iatrogena. Tuttavia si sono verificati casi in pazienti senza fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di quetiapina deve essere interrotta nei pazienti con una conta dei neutrofili <1,0 X 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 X 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 esser avvisati di riferire immediatamente la comparsa di segni e sintomi coerenti con agranulocitosi o infezione (ad es. febbre, debolezza, letargia o mal di gola) in qualunque momento durante la terapia con quetiapina. Questi pazienti devono eseguire tempestivamente la conta dei GB e la conta assoluta dei neutrofili (CAN), soprattutto in assenza di fattori predisponenti.

Effetti anti-colinergici (muscarinici):
La norquetiapina, un metabolita attivo della quetiapina, ha una affinità da moderata a forte per diversi sottotipi di recettori muscarinici. Ciò contribuisce ad ADR che riflettono gli effetti anti-colinergici quando quetiapina viene utilizzata alle dosi raccomandate, quando usata in concomitanza con altri farmaci che hanno effetti anti-colinergici, e nel contesto di sovradosaggio. La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con farmaci che hanno effetti anti-colinergici (muscarinici). La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con una diagnosi attuale o precedente di ritenzione urinaria, clinicamente significativa ipertrofia prostatica, ostruzione intestinale o patologie correlate, aumento della pressione intraoculare o glaucoma ad angolo chiuso (vedere paragrafi 4.5, 4.8, 5.1 e 4.9.)

Interazioni:
Vedere anche paragrafo 4.5.
L'uso concomitante di quetiapina con potenti induttori enzimatici epatici come la carbamazepina o la fenitoina riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, con possibili ripercussioni sull'efficacia della terapia. Nei pazienti trattati con induttori enzimatici epatici, il trattamento con quetiapina può essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici della terapia con quetiapina 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 di 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), mentre i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere regolarmente controllati per un possibile peggioramento del controllo del glucosio. Il peso corporeo deve essere sottoposto a controlli regolari.

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

Prolungamento dell'intervallo QT:
La quetiapina, negli studi clinici e durante l'uso secondo le istruzioni riportate nell'RCP, non è stata associata ad incrementi persistenti dell'intervallo QT assoluto. Nell'esperienza di post-commercializzazione il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato con quetiapina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.8) e nel sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Come con altri antipsicotici, è necessaria cautela nella prescrizione di quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o anamnesi familiare 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:
Negli studi clinici e nel corso dell'esperienza post-marketing sono stati riferiti cardiomiopatia e miocardite, tuttavia non è stato stabilito una relazione casuale con quetiapina. Il trattamento con quetiapina deve essere rivalutato in pazienti con sospetta cardiomiopatia o miocardite.

Sospensione:
Dopo improvvisa cessazione della terapia con quetiapina sono stati riportati sintomi da sospensione acuta come 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).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

In una metanalisi eseguita su farmaci antipsicotici atipici, è stato riportato un incremento del rischio di morte rispetto al placebo nei pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza. Tuttavia, in due studi clinici con quetiapina controllati verso placebo della durata di 10 settimane nella stessa popolazione di pazienti (n=710; età media: 83 anni; range: 56-99 anni) l'incidenza di mortalità nei pazienti trattati con quetiapina è stata del 5,5% contro il 3,2% del gruppo trattato con placebo. I pazienti di questi studi sono deceduti per varie cause in linea con quanto atteso per questa popolazione.

Pazienti anziani con malattia di Parkinson (PD)/parkinsonismo
Uno studio retrospettivo sulla popolazione per il trattamento con quetiapina di pazienti con MDD ha mostrato un aumentato rischio di morte durante l'uso di quetiapina in pazienti di età > 65 anni. Questa associazione non era presente quando i pazienti con PD sono stati rimossi dall'analisi. Si deve prestare attenzione se la quetiapina è prescritta a pazienti anziani con PD.

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

Stipsi e ostruzione intestinale:
La stipsi rappresenta un fattore di rischio per l'ostruzione intestinale. Stipsi e ostruzione intestinale sono stati riportati con quetiapina (vedere paragrafo 4.8). 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 gestiti con un attento monitoraggio e pronto intervento.

Tromboembolismo venoso (TEV):
Con l'uso di farmaci antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso 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 evidenziata negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. Tra le segnalazioni post-marketing, mentre non per tutti i casi era possibile identificare i fattori di rischio, molti pazienti avevano fattori che sono noti per essere associati a pancreatite, come aumento dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), calcoli biliari, e il consumo di alcool.

Informazioni aggiuntive:
I dati relativi all'uso di quetiapina in associazione con valproato di sodio o litio

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

negli episodi maniacali acuti da moderati a gravi sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è risultata ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati hanno evidenziato un effetto additivo alla settimana 3.

Misuso ed abuso
Sono stati riportati casi di misuso e abuso. È necessario prestare attenzione quando si prescrive quetiapina a pazienti che abbiano avuto in passato storia di abuso di alcol e di droga.

Lattosio:
Quentiax contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio:
Compressa a rilascio prolungato da 50 mg:
Questo medicinale contiene 8,44 mg di sodio per compressa, equivalente allo 0,42% della dose massima che l'OMS ha raccomandato come assunzione giornaliera di 2 g di sodio per un adulto.

Compressa a rilascio prolungato da 150 mg:
Questo medicinale contiene 14,53 mg di sodio per compressa, equivalente al 0,73% della dose massima che l'OMS ha raccomandato come assunzione giornaliera di 2 g di sodio per un adulto.

Compressa a rilascio prolungato da 200 mg:
Questo medicinale contiene 19,38 mg di sodio per compressa, equivalente allo 0,97% della dose massima che l'OMS ha raccomandato come assunzione giornaliera di 2 g di sodio per un adulto.

Compressa a rilascio prolungato da 300 mg:
Questo medicinale contiene 29,06 mg di sodio per compressa, equivalente all'1,45% della dose massima che l'OMS ha raccomandato come assunzione giornaliera di 2 g di sodio per un adulto.

Compressa a rilascio prolungato da 400 mg:
Questo medicinale contiene 23,46 mg di sodio per compressa, equivalente all'1,17% della dose massima che l'OMS ha raccomandato come assunzione giornaliera di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché la quetiapina esplica la sua attività primariamente a livello del sistema nervoso centrale, deve essere usata con cautela in associazione con altri farmaci ad attività centrale e con alcool.

Deve essere prestata attenzione nel trattamento di pazienti che hanno preso altri medicinali aventi effetti anti-colinergici (muscarinici) (vedere paragrafo 4.4).

IlCYP3A4 è il principale enzima del sistema del citocromo P450 responsabile del

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

metabolismo della quetiapina. In uno studio di interazione in volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dosaggio di 25 mg) con ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha causato un aumento dell'AUC di quetiapina di 5-8 volte. Per tale motivo, l'uso concomitante di quetiapina ed inibitori del CYP3A4 è controindicato. Si raccomanda inoltre di non assumere succo di pompelmo durante la terapia con quetiapina.

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

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

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

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

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

In uno studio randomizzato della durata di 6 settimane con litio e quetiapina a rilascio prolungato verso placebo e quetiapina a rilascio prolungato in pazienti adulti con mania acuta, nel gruppo con terapia aggiuntiva a base di litio è stata osservata una maggiore incidenza di eventi extrapiramidali (in particolare tremore), sonnolenza e aumento di peso rispetto al gruppo con terapia aggiuntiva a base di placebo (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione contemporanea di valproato di sodio e quetiapina non influenza in modo clinicamente rilevante la farmacocinetica dei due prodotti. In uno studio retrospettivo su bambini/adolescenti che hanno ricevuto valproato,

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

quetiapina o entrambi, è stata riscontrata un'alta incidenza di leucopenia e neutropenia nel gruppo in terapia con l'associazione dei due farmaci rispetto ai gruppi in monoterapia.

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

Si deve usare cautela quando quetiapina viene somministrata in concomitanza con farmaci noti per determinare squilibri elettrolitici o prolungamenti dell'intervallo QTc.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Primo trimestre

La modesta quantità di dati pubblicati sulle gravidanze esposte (ovvero 300-1000 esiti di gravidanza), inclusi rapporti individuali, e alcuni studi osservazionali non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni dovute al trattamento. Tuttavia, sulla base dei dati disponibili, non può essere tratta una conclusione definitiva. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità per la riproduzione (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 ad antipsicotici (inclusa la quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse inclusi sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati.

Allattamento

Sulla base di dati molto limitati provenienti da pubblicazioni relative all'escrezione di quetiapina nel latte materno, il grado di escrezione alle dosi terapeutiche non era concordante. A causa della mancanza di dati robusti, la decisione di continuare ad allattare o di interrompere la terapia con Quentiax deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Nell'uomo, gli effetti di quetiapina sulla fertilità non sono stati valutati. Nel ratto sono stati osservati effetti relativi a elevati livelli di prolattina, anche se questi non sono direttamente rilevanti per l'uomo (vedere paragrafo 5.3, Dati preclinici).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR) più comunemente riportate con quetiapina (≥10%) sono sonnolenza, capogiro, secchezza della bocca, cefalea, sintomi da astinenza (sospensione), aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento del colesterolo totale (prevalentemente del colesterolo LDL), riduzione del colesterolo HDL, aumento di peso, ridotta emoglobina e sintomi extrapiramidali.

Reazioni cutanee avverse severe (SCARs), che includono 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

Tabella delle reazioni avverse

L'incidenza di ADR associate alla terapia con quetiapina è riportata nella tabella sottostante (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 (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

	Molto comune	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Diminuzione dell'emoglobina[22]	Leucopenia[1,2,8], diminuzione della conta dei neutrofili, aumento degli eosinofili[27]	Neutropenia[1], trombocitopenia, anemia, diminuzione della conta delle piastrine[13]	Agranulocitosi[26]		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni allergiche cutanee)		Reazione anafilattica[5]	
Patologie endocrine		Iperprolattinemia[15], diminuzione della T4 totale[24],	Diminuzione della T3 libera[24], ipotiroidismo[21]		Secrezione inappropriata dell'ormo	

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

Agenzia Italiana del Farmaco

		diminuzione della T4 libera[24], diminuzione della T3 totale[24], aumento del TSH[24]			ne antidiuretico	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento dei livelli di trigliceridi nel sangue[10,30], aumento del colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL)[11,30], diminuzione del colesterolo HDL[17,30], aumento ponderale[8,30]	Aumento dell'appetito, aumento del glucosio nel sangue fino a livelli iperglicemici	Iponatriemia[19], diabete mellito[1,5], esacerbazione di diabete preesistente	Sindrome metabolica[29]		
Disturbi psichiatrici		Sogni anomali ed incubi, ideazione suicidaria e comportamento suicidario[20]		Sonnambulismo ed altri eventi correlati come parlare nel sonno e disturbo dell'alimentazione correlato al sonno		
Patologie del sistema nervoso	Capogiro[4,16], sonnolenza[2,16], cefalea, sintomi extrapiramidali [1,21]	Disartria	Crisi epilettiche[1], sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva[1,5], sincope[4,16]			
Patologie dell'occhio		Visione offuscata				
Patologie cardiache		Tachicardia[4], palpitazioni[23]	Prolungamento dell'intervallo QT[1,12,18], Bradicardia[32]			
Patologie		Ipotensione		Tromboemb		Ictus[33]

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

vascolari		ortostatica[4,16]		olismo venoso[1]		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea[23]	Rinite			
Patologie gastrointestinali	Secchezza della bocca	Stipsi, dispepsia, vomito[25]	Disfagia[7]	Pancreatite[1], ostruzione intestinale/ileo		
Patologie epatobiliari		Aumento dell'alanina aminotransferasi nel sangue (ALT)[3], aumento dei livelli di gamma-GT[3]	Aumento delle transaminasi aspartato nel sangue (AST)[3]	Ittero[5], epatite		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					Angioedema[5], Sindrome di Stevens-Johnson[5]	Necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme, eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi	
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria			
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali						Sindrome neonatale da astinenza da farmaco[31]
Patologie dell'apparato riproduttivo			Disfunzioni sessuali	Priapismo, galattorrea, gonfiore mammario,		

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

e della mammella				disturbi mestruali		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sintomi da astinenza (interruzione)[1,9]	Astenia lieve, edema periferico, irritabilità, piressia		Sindrome maligna da neurolettici[1], ipotermia		
Esami diagnostici				Aumenti della creatinfosfochinasi nel sangue[14]		

(1) Vedere paragrafo 4.4.
(2) Può verificarsi sonnolenza, generalmente durante le prime due settimane di trattamento, che si risolve solitamente proseguendo la somministrazione di quetiapina.
(3) In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici (scostamento da normale a > 3x 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, 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 della formulazione di quetiapina a rilascio immediato.
(6) Glucosio a digiuno ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) o glucosio non a digiuno ≥ 200 mg/dl (≥ 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 nei pazienti adulti.
(9) I seguenti sintomi da astinenza sono stati osservati più frequentemente in studi clinici acuti, 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 ≥200 mg/dl (≥2,258 mmol/l) (pazienti di età ≥18 anni) o ≥150 mg/dl (≥1,694 mmol/l) (pazienti di età <18 anni) in almeno un'occasione.
(11) Colesterolo ≥240 mg/dl (≥6,2064 mmol/l) (pazienti di età ≥18 anni) o ≥200 mg/dl (≥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 ≥30 mg/dl (≥0,769 mmol/L). La variazione media tra i pazienti che hanno riportato questo aumento era pari a 41,7 mg/dl (≥1,07 mmol/l).
(12) Vedere testo sottostante.
(13) Piastrine ≤100 x 10^9/l in almeno un'occasione.
(14) Basati su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi ad aumento della creatinfosfochinasi non associato a sindrome maligna da neurolettici.
(15) Livelli di prolattina (pazienti di età >18 anni): >20 µg/l (>869,56 pmol/l)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

nei maschi; >30 µg/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 ≥450 msec con un aumento ≥30 msec. Negli studi clinici con quetiapina controllati con placebo la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno manifestato uno spostamento verso livelli clinicamente significativi sono simili nei gruppi trattati con quetiapina e placebo.
(19) Variazione da >132 mmol/l a ≤ 132 mmol/l in almeno un caso.
(20) Durante la terapia con quetiapina o subito dopo la sospensione del trattamento sono stati riportati casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari (vedere Paragrafi 4.4 e 5.1).
(21) Vedere paragrafo 5.1
(22) La diminuzione dell'emoglobina a valori ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) nei maschi e ≤ 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 media dell'emoglobina in qualsiasi momento è stata di -150 g/dl.
(23) Queste segnalazioni si sono spesso verificate in corso di tachicardia, capogiro, ipotensione ortostatica e/o preesistenti malattie cardiorespiratorie concomitanti.
(24) Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo in tutti gli studi clinici. Le variazioni della T_4 totale, T_4 libera, T_3 totale e T_3 libera sono definite come < 0.8 x LLN (pmol/l) e la variazione della TSH è > 5 mIU/l in qualunque momento.
(25) Sulla base dell'aumentata percentuale di vomito nei pazienti anziani (≥ 65 anni di età).
(26) Basato sullo scostamento dei neutrofili da ≥1.5 x 10^9/l a <0.5 x 10^9/l in qualsiasi momento durante il trattamento e su pazienti con grave neutropenia (<0.5 x 10^9/l) e infezione durante tutti cli studi clinici con quetiapina (vedere paragrafo 4.4).
(27) Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo al basale in tutti gli studi clinici. Le variazioni degli eosinofili sono definite come ≥ 1 x 10^9 cellule/l in qualunque momento.
(28) Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo al basale in tutti gli studi clinici. Le variazioni dei globuli bianchi sono definite come ≤ 3 x 10^9 cellule/l in qualunque momento.
(29) Basato su segnalazioni relative a sindrome metabolica in tutti gli studi clinici con quetiapina.
(30) Negli studi clinici è stato osservato in alcuni pazienti un peggioramento di più di uno dei fattori metabolici come peso, glucosio ematico e lipidi (vedere paragrafo 4.4).
(31) Vedere paragrafo 4.6.
(32) Può verificarsi all'inizio del trattamento o poco dopo ed essere associata a ipotensione e/o sincope. Frequenza basata su segnalazioni di eventi avversi di bradicardia ed eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione:
molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1000) e molto raro (<1/10.000).

SOC	**Molto comune**	**Comune**
Patologie endocrine	Innalzamenti dei livelli di prolattina[1]	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento dell'appetito	
Patologie del sistema nervoso	Sintomi extrapiramidali[3,4]	Sincope
Patologie vascolari	Aumenti della pressione sanguigna[2]	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite
Patologie gastrointestinali	Vomito	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Irritabilità[3]

(1) Livelli di prolattina (pazienti 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 riportato un aumento del livello di prolattina >100 µg/l.
(2) Basati sul superamento delle soglie clinicamente significative (adattate dai criteri del National Institutes of Health) oppure aumenti >20 mmHg per la pressione arteriosa sistolica o >10 mmHg per la pressione arteriosa diastolica

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 l'irritabilità potrebbe essere associata a diverse implicazioni cliniche nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.
(4) Vedere paragrafo 5.1.

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
In generale, i segni e sintomi riportati sono riconducibili ad un potenziamento degli effetti farmacologici noti del farmaco, ovvero sonnolenza e sedazione, tachicardia ed ipotensione ed effetti anticolinergici.
In caso di sovradosaggio con quetiapina a rilascio prolungato si ha una sedazione di picco ritardata e un picco di polso e un recupero prolungato rispetto al sovradosaggio da IR quetiapina.

Il sovradosaggio può portare a prolungamento dell'intervallo QT, crisi epilettiche, stato epilettico, rabdomiolisi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, vaneggiamento e/o agitazione, coma o decesso. I pazienti con grave patologia cardiovascolare preesistente possono essere più a rischio di sviluppare effetti da sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4, Ipotensione ortostatica).

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

In base alla letteratura pubblicata, i pazienti con delirio e agitazione e una chiara sindrome anticolinergica possono essere trattati con fisostigmina (1-2 mg), sotto monitoraggio ECG continuo. Questa non è raccomandata come trattamento standard a causa del potenziale effetto negativo sulla conduzione cardiaca. La fisostigmina può essere utilizzata in assenza di aberrazioni all'ECG. Non usare la fisostigmina in caso di disritmia, blocco cardiaco di qualsiasi grado o ampiamento del QRS.

Sebbene non sia stata valutata la prevenzione dell'assorbimento nei casi di

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sovradosaggio, si può tenere in considerazione la lavanda gastrica nei casi di grave intossicazione, da eseguire, se possibile, 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 simpatico mimetici. Devono essere evitate epinefrina e dopamina, poiché la beta stimolazione può peggiorare l'ipotensione durante l'instaurarsi dell'alfablocco indotto dalla quetiapina.

Nel caso di sovradosaggio di quetiapina a rilascio-prolungato è stata riportata la formazione di un bezoario gastrico e pertanto è raccomandata un'appropriata diagnostica per immagini al fine di guidare ulteriormente la gestione del paziente. In alcuni casi è stata eseguita con successo la rimozione endoscopica delmedicinale.
Un'accurata supervisione medica ed un appropriato monitoraggio devono essere garantiti fino alla guarigione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici; Diazepine, oxazepine, tiazepine e ossepine.
Codice ATC: N05A H04.

Meccanismo d'azione
La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. La quetiapina ed il metabolita attivo presente nel plasma umano, norquetiapina, interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali. La quetiapina e la norquetiapina presentano un'affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT2) e dopaminergici D_1- e D_2. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori $5HT_2$ rispetto ai recettori D_2 contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione di quetiapina ad indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) rispetto agli antipsicotici tipici. La quetiapina e la norquetiapina non possiedono affinità apprezzabile per i recettori delle benzodiazepine ma possiedono un'affinità elevata per i recettori alfa 1 adrenergici e istaminergici e moderata affinità per i recettori alfa 2 adrenergici. Quetiapina ha anche una bassa o assente affinità per i recettori muscarinici, mentre norquetiapina ha un'affinità da moderata a elevata per numerosi recettori muscarinici, che possono spiegare gli effetti anti-colinergici (muscarinici). L'inibizione del NET e l'azione di agonista parziale sui siti 5HT1A da parte della norquetiapina potrebbero contribuire all'efficacia terapeutica di quetiapina come antidepressivo.

Effetti farmacodinamici
La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, come il test di evitamento condizionato. È in grado altresì di bloccare l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta la concentrazione dei

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

metaboliti della dopamina, considerati indicatori neurochimici dell'attività di blocco dei recettori D_2.

Nei test preclinici di predittività di sintomi extrapiramidali (EPS), la quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici tipici, presentando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori dopaminergici D_2. La quetiapina induce solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D_2. Dopo somministrazione cronica la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico attraverso il blocco della depolarizzazione dell'area mesolimbica senza effetto sull'area nigrostriatale in cui sono presenti i neuroni dopaminergici. La quetiapina dopo somministrazione acuta e cronica mostra una minima propensione all'insorgenza di manifestazioni distoniche nella scimmia Cebus sensibilizzata all'aloperidolo o libera da trattamento farmacologico (vedere paragrafo 4.8).

Efficacia clinica

Schizofrenia
L'efficacia delle compresse di quetiapina a rilascio prolungato 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 ambulatoriali affetti da schizofrenia clinicamente stabili.

La variabile di esito primaria nello studio controllato con placebo era rappresentata dalla variazione dal controllo basale alla valutazione finale del punteggio totale della scala PANSS. 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 comparatore 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 dimostrato 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 alla terza ed alla dodicesima settimana. 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 stato somministrato in un intervallo di dosaggio compreso tra 400 a 800 mg/die, e la dose media è stata approssimativamente di 600 mg/die. I dati relativi alla somministrazione di quetiapina in combinazione con valproato di sodio o litio nel trattamento degli episodi maniacali acuti da moderati a gravi alla terza e sesta settimana sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati hanno evidenziato un effetto additivo alla settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato effetti addizionali 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 clinici con 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 dimostrato significativamente superiore al placebo negli esiti relativi ai parametri di efficacia valutati: miglioramento medio del punteggio della scala MADRS e risposta clinica del paziente 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 da 300 mg e quelli che hanno ricevuto la dose da 600 mg.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In uno studio randomizzato della durata di 6 settimane con litio e quetiapina a rilascio prolungato verso placebo e quetiapina a rilascio prolungato in pazienti adulti con mania acuta, la differenza del miglioramento medio nel punteggio della scala YMRS tra il gruppo con terapia aggiuntiva a base di litio e il gruppo con terapia aggiuntiva a base di placebo è stata di 2,8 punti e la differenza percentuale dei responder (definita come miglioramento del 50% rispetto al basale nel punteggio della scala YMRS) è stato dell'11% (79% nel gruppo con terapia aggiuntiva a base di litio vs. 68% nel gruppo con terapia aggiuntiva a base di 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 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 evento correlato all'umore è stato rispettivamente di 91 (22,5%) nel gruppo trattato con quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo trattato con placebo e 95 (26,1%) nel gruppo trattato con litio. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con quetiapina, nel confronto tra quelli che hanno continuato il trattamento e quelli che sono poi passati al trattamento con litio, i risultati hanno indicato che il passaggio al litio non sembra associato ad aumento del tempo di ricaduta di evento dell'umore.

Episodi depressivi maggiori associati a DDM
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 somministrato come terapia aggiuntiva alla terapia antidepressiva in corso (amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto alla sola terapia antidepressiva nel ridurre i sintomi depressivi, come dimostrato 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 in pazienti con DDM non è stata valutata come terapia aggiuntiva, tuttavia questi parametri sono stati valutati in pazienti adulti in monoterapia (vedere sotto).

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

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 in monoterapia, i pazienti con episodi depressivi stabilizzati con il trattamento in aperto con quetiapina a

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

rilascio prolungato per almeno 12 settimane sono stati randomizzati per ricevere quetiapina compresse 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 di randomizzazione è stata di 177 mg/die. L'incidenza di ricadute è stata del 14,2% per i pazienti trattati con quetiapina a rilascio prolungato e 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 somministrato 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 per ricevere quetiapina a rilascio prolungato sono stati trattati con 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. Ad eccezione dell'incidenza dei sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.8 e 'Sicurezza clinica' sottostante) la tollerabilità di quetiapina a rilascio prolungato in dose singola giornaliera nei pazienti anziani è risultata sovrapponibile a quella degli adulti (di età compresa tra 18 e 65 anni). La quota di pazienti randomizzati di età superiore ai 75 anni era del 19%.

Sicurezza clinica

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

In studi controllati con placebo a breve termine (durata dalle 3 alle 8 settimane) e con dose fissa (da 50 mg/die a 800 mg/die), l'incremento medio ponderale nei pazienti trattati con quetiapina variava tra 0,8 kg per la dose giornaliera da 50 mg e 1,4 kg per la dose giornaliera da 600 mg (con un incremento minore per la dose giornaliera da 800 mg), contro 0,2 kg registrati

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

nei pazienti trattati con placebo. La percentuale di pazienti trattati con quetiapina che ha riportato un aumento del peso corporeo ≥7% variava tra 5,3% per la dose giornaliera da 50 mg e 15,5% per la dose giornaliera da 400 mg (con un incremento minore per le dosi giornaliere da 600 e 800 mg), contro 3,7% dei pazienti trattati con placebo.

In uno studio randomizzato della durata di 6 settimane con litio e quetiapina a rilascio prolungato verso placebo e quetiapina a rilascio prolungato in pazienti adulti con mania acuta, ha indicato che l'associazione di quetiapina a rilascio prolungato con litio porta ad un numero maggiore di eventi avversi (63% vs. 48% nel gruppo in trattamento con quetiapina a rilascio prolungato e placebo). I risultati relativi alla sicurezza hanno mostrato un'incidenza maggiore di sintomi extrapiramidali nel 16,8% dei pazienti del gruppo con terapia aggiuntiva a base di litio e nel 6,6% dei pazienti del gruppo con terapia aggiuntiva a base di placebo, la maggioranza dei quali consistenti in tremore, riferito nel 15,6% dei pazienti del gruppo con terapia aggiuntiva a base di litio e nel 4,9% del gruppo con terapia aggiuntiva a base di placebo. L'incidenza della sonnolenza è stata più elevata nel gruppo in trattamento con quetiapina a rilascio prolungato con terapia aggiuntiva a base di litio (12,7%) rispetto al gruppo in trattamento con quetiapina a rilascio prolungato con terapia aggiuntiva a base di placebo (5,5%). Inoltre, una percentuale più elevata di pazienti trattati nel gruppo con terapia aggiuntiva a base di litio (8,0%) ha avuto un aumento ponderale (≥7%) al termine del trattamento rispetto ai pazienti trattati nel gruppo con terapia aggiuntiva a base di placebo (4,7%).

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

In studi controllati con placebo 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 conta iniziale dei neutrofili ≥1,5 x 10^9/l, l'incidenza di almeno una conta dei neutrofili <1,5 x 10^9/l, è stata di 1,9% nei pazienti trattati con quetiapina contro lo 1,5% dei pazienti trattati con placebo. L'incidenza > 0,5 - < 1.0 X 10^9/l è stata la stessa (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 ≥1,5 x 10^9/l, l'incidenza di almeno una conta dei neutrofili < 1.5 x 10^9/l è stata del 2.9% e una conta dei neutrofili <0,5 X 109/l è

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

stata dello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina.

Il trattamento con quetiapina è stato associato a piccole riduzioni dose-correlate dei livelli degli ormoni tiroidei. L'incidenza degli scostamenti nel livello del TSH è stata 3,2% per quetiapina verso 2,7% per il placebo. L'incidenza dei reciproci scostamenti potenzialmente significativi dal punto di vista clinico nei livelli di T3 o T4 e TSH in questi studi clinici sono stati rari e le variazioni nei livelli degli ormoni tiroidei non sono generalmente associate a ipotiroidismo clinicamente sintomatico. La riduzione del T4 totale e libero è risultata massima nelle prime sei settimane di trattamento con quetiapina, senza ulteriori riduzioni nel trattamento a lungo termine. In almeno 2/3 dei casi, la cessazione della terapia con quetiapina è stata associata ad un'inversione degli effetti sul T4 totale e libero, indipendentemente dalla durata del trattamento.

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

Popolazione pediatrica

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

Nello studio sulla mania, la differenza della variazione media LS rispetto al basale nel punteggio totale della scala YMRS (farmaco attivo meno placebo) è stata pari a –5,21 per quetiapina 400 mg/die –6,56 per quetiapina 600 mg/die. Le percentuali dei pazienti responsivi (miglioramento della YMRS ≥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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

(800 mg/die) in termini di percentuale di pazienti che hanno risposto al trattamento, definito come una riduzione ≥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 in monoterapia controllato con placebo 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 clinici pediatrici a breve termine con quetiapina descritti sopra, la percentuale di EPS nel braccio attivo vs placebo è stata del 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. Le percentuali dell'aumento ponderale ≥ 7% rispetto al peso corporeo al basale nel braccio attivo vs. placebo sono state del 17% vs. 2,5% negli studi sulla schizofrenia e sulla mania bipolare e 13,7% vs. 6,8% nello studio sulla depressione bipolare. Le percentuali di eventi correlati al suicidio nel braccio attivo vs. placebo sono state 1,4% vs. 1,3% nello studio sulla schizofrenia, 1,0% vs. 0% nello studio sulla mania bipolare e 1,1% vs. 0% nello studio sulla depressione bipolare. Durante fase di estensione di follow-up post-trattamento dello studio sulla depressione bipolare, si sono verificati due ulteriori eventi correlati al suicidio; uno di questi pazienti era in trattamento con quetiapina all'epoca dell'evento.

Sicurezza a lungo termine
Un prolungamento degli studi clinici in acuto condotto in aperto per un periodo di 26 settimane (n = 380 pazienti), con somministrazione di dosi flessibili di quetiapina comprese tra 400 e 800 mg/die, ha fornito ulteriori dati sulla sicurezza. Nei bambini e negli adolescenti sono stati riportati aumenti della pressione sanguigna e, con frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti, sono stati osservati aumenti dell'appetito, sintomi extrapiramidali ed innalzamenti dei livelli sierici di prolattina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Per quanto riguarda l'aumento ponderale, per l'aggiustamento del dosaggio secondo la normale crescita dei soggetti nel lungo termine, è stato utilizzato un incremento di almeno una deviazione standard di 0,5% rispetto al basale dell'Indice di Massa Corporea (BMI) come indicatore di un significativo cambiamento clinico; il 18.3% dei pazienti trattati con quetiapina per almeno 26 settimane soddisfacevano questo criterio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La quetiapina è ben assorbita dopo somministrazione orale. Quetiapina a rilascio prolungato raggiunge il picco di concentrazione plasmatica per 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il profilo farmacocinetico di quetiapina e norquetiapina è lineare e dose-proporzionale per dosi fino a 800 mg somministrati una volta al giorno. L'area sotto la curva tempo-concentrazione plasmatica (AUC) di quetiapina a rilascio prolungato somministrato una volta al giorno è comparabile con quella ottenuta con la stessa dose giornaliera totale di quetiapina a rilascio immediato somministrato due volte al giorno, mentre la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è del 13% più bassa 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 di quetiapina a rilascio prolungato pari rispettivamente al 50% e al 20% circa. Non si può escludere che l'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi possa incidere in modo maggiore. Per contro, un pasto leggero non ha prodotto un effetto significativo sulla C_{max} e sull'AUC della quetiapina. Si raccomanda di assumere quetiapina a rilascio prolungato una volta al giorno lontano dai pasti.

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

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

Studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che il CYP3A4 è l'enzima principale responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. La norquetiapina 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 negli animali sembra che la quetiapina possa indurre gli enzimi del citocromo P450. In uno specifico studio di interazione condotto in pazienti psicotici, tuttavia, non è stato osservato alcun aumento dell'attività del citocromo P450 dopo 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 il composto immodificato rappresenta una quota inferiore al 5%. La frazione di dose molare media di quetiapina libera e del metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano è escreta nelle

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

urine in misura <5%.

Popolazioni speciali

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

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

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^2), ma i valori individuali di clearance rientrano nell'intervallo 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 la quetiapina è ampiamente metabolizzata dal fegato, i soggetti con funzione epatica compromessa possono presentare livelli plasmatici del farmaco più elevati, che possono richiedere un aggiustamento 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 a rilascio immediato due volte al giorno. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici normalizzati dalla dose del composto progenitore quetiapina nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) si presentavano in genere simili a quelli degli adulti, sebbene la C_{max} nei bambini si posizionava al limite superiore dell'intervallo di valori osservato negli adulti. L'AUC e la C_{max} per il metabolita attivo norquetiapina erano superiori rispettivamente del 62% e del 49% nei bambini (di età compresa tra 10 e 12 anni), e del 28% e 14% rispettivamente negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni), rispetto agli adulti.

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 riportate ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, abbassamento dei livelli plasmatici di T_3, diminuzione della

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

concentrazione di emoglobina e diminuzione della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nel cane è stata riportata opacità del cristallino e cataratta (per cataratta ed opacità del cristallino vedere paragrafo 5.1).

In studi di tossicità embrio-fetale nel coniglio l'incidenza fetale di flessura carpale/tarsiale era aumentata. Questo effetto si è verificato in presenza di effetti evidenti sulla madre quali riduzione del peso corporeo. Questi effetti sono stati manifesti a livelli di esposizione della madre simili o lievemente superiore a quelle nell'uomo alla massima dose terapeutica. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

In uno studio sulla fertilità nel ratto, sono stati osservati riduzione marginale nella fertilità maschile e pseudogravidanza, intervallo precoitale aumentato e gravidanza ridotta. Questi effetti sono stati collegati ad elevati livelli di prolattina, e non sono direttamente rilevanti nell'uomo a causa delle differenze tra le specie nel controllo ormonale della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Sodio citrato diidrato – solo nelle compresse a rilascio prolungato da 50 mg e da 400 mg
Disodio fosfato diidrato - solo nelle compresse a rilascio prolungato da 150 mg, 200 mg e 300 mg.
Magnesio stearato

Rivestimento delle compresse a rilascio prolungato da 50 mg e da 400 mg
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol

Rivestimento delle compresse a rilascio prolungato da 150 mg
Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

Rivestimento delle compresse a rilascio prolungato da 200 mg e 300 mg
Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse a rilascio prolungato da 50 mg:
2 anni

Compresse a rilascio prolungato da 150 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg:
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA/Al/PVC/Al
Confezioni: 10, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse a rilascio prolungato.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 041195734 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195746 - "50 mg compresse a rilascio prolungato " 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195759 - "50 mg compresse a rilascio prolungato " 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195761 - "50 mg compresse a rilascio prolungato " 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195773 - " mg compresse a rilascio prolungato " 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195785 - "50 mg compresse a rilascio prolungato " 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195557 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195569 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195571 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195583 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195595 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195607 - "150 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195619 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195621 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195633 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195645 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195658 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195660 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195672 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195684 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195696 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195708 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195710 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195722 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 041195797 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195809 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195811 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195823 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195835 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041195847 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03/12/2015
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).