

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quetiapina Mylan Generics 25 mg compresse rivestite con film
Quetiapina Mylan Generics 100 mg compresse rivestite con film
Quetiapina Mylan Generics 200 mg compresse rivestite con film
Quetiapina Mylan Generics 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 25 mg di quetiapina come quetiapina fumarato
Ogni compressa contiene 100 mg di quetiapina come quetiapina fumarato
Ogni compressa contiene 200 mg di quetiapina come quetiapina fumarato
Ogni compressa contiene 300mg di quetiapina come quetiapina fumarato

Eccipiente con effetti noti:

Quetiapina 25 mg: ogni compressa contiene 4,50 mg di lattosio (come lattosio monoidrato) e circa 0,22 mg di sodio.

Quetiapina 100 mg: ogni compressa contiene 18,00 mg di lattosio (come lattosio monoidrato) e circa 0,87 mg di sodio.

Quetiapina 200 mg: ogni compressa contiene 36,00 mg di lattosio (come lattosio monoidrato) e circa 1,74 mg di sodio.

Quetiapina 300 mg: ogni compressa contiene 54,00 mg di lattosio (come lattosio monoidrato) e circa 2,61 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Quetiapina Mylan Generics 25 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, color pesca, rotonde, biconvesse **incise con una 'Q' su di un lato.**

Quetiapina Mylan Generics 100 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, color giallo, rotonde, biconvesse **incise con una 'Q' sopra '100' su di un lato.**

Quetiapina Mylan Generics 200 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, color bianco, rotonde, biconvesse **incise con una 'Q' sopra '200' su di un lato.**

Quetiapina Mylan Generics 300 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film a forma di capsula, color bianco, biconvessa incisa con una 'Q' linea di frattura '300' su di un lato.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quetiapina Mylan Generics è indicata per:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per ciascuna indicazione esistono diversi schemi posologici. Deve essere quindi accertato che i pazienti ricevano informazioni chiare sul dosaggio appropriato per la loro condizione.

Adulti

Per il trattamento della schizofrenia

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

Dal 4° giorno in poi, il dosaggio deve essere aggiustato alla dose efficace abituale di 300 mg fino a 450 mg/die. La dose può essere variata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente entro un intervallo di 150-750 mg/die.

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

Per il trattamento degli episodi maniacali associati a disturbo bipolare la quetiapina deve essere somministrata due volte al giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è 100 mg (1° giorno), 200 mg (2° giorno), 300 mg (3° giorno) e 400 mg (4° giorno). Ulteriori adattamenti del dosaggio fino a 800 mg/die a partire dal 6° giorno devono essere effettuati con incrementi di dose non superiori a 200 mg/die.

La dose può essere variata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità individuale entro un range di 200-800 mg/die. La dose efficace abituale varia da 400 a 800 mg/die.

Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare la quetiapina deve essere somministrata una volta al giorno prima di andare a letto. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è 50 mg (1° giorno), 100 mg (2° giorno), 200 mg

(3° giorno) e 300 mg (4° giorno). La dose giornaliera raccomandata è 300 mg. In studi clinici non è stato riscontrato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo dei 600 mg rispetto al gruppo di 300 mg (vedere paragrafo 5.1).

Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose di 600 mg. Dosi maggiori di 300 mg devono essere somministrate da medici con esperienza nel trattamento del disturbo bipolare. Nei singoli pazienti, in caso di problemi di tolleranza, gli studi clinici hanno indicato che può essere considerata la riduzione della dose a un minimo di 200 mg.

Per la prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare

Per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali, misti o depressivi nel disturbo bipolare, i pazienti che hanno risposto alla quetiapina nel trattamento acuto del disturbo bipolare devono continuare la terapia con lo stesso dosaggio. La dose può essere aggiustata in funzione della risposta clinica e tollerabilità del singolo paziente, nel range da 300 a 800 mg / die somministrata due volte al giorno. È importante che la dose minima efficace venga utilizzata per la terapia di mantenimento.

Anziani

Come gli altri antipsicotici, la quetiapina deve essere somministrata con cautela nei pazienti anziani, in particolare durante il periodo iniziale di somministrazione. Può essere necessario che l'incremento progressivo della dose debba avvenire più lentamente e che la dose terapeutica giornaliera debba essere più bassa rispetto ad un paziente giovane, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente. Negli anziani la clearance plasmatica media di quetiapina si riduce del 30 - 50% in confronto ai pazienti più giovani.

Non sono state valutate l'efficacia e la sicurezza nei pazienti di età superiore ai 65 anni con episodi di depressione in un contesto di disturbi bipolari.

Popolazione pediatrica

La quetiapina non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza dei dati per supportare l'uso in questa fascia d'età. L'evidenza disponibile dagli studi clinici placebo-controllati è presentata nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

La quetiapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico. Pertanto la quetiapina deve essere impiegata con cautela in pazienti con compromissione epatica nota, particolarmente durante il periodo iniziale di dose. La dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica nota deve essere di 25 mg/die. La dose deve essere incrementata giornalmente con incrementi di 25-50 mg/die fino a raggiungere il dosaggio efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente.

Modo di somministrazione

Quetiapina può essere somministrata con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo prodotto elencati al paragrafo 6.1.

È controindicata la contemporanea somministrazione di inibitori del citocromo P450 3A4, come gli inibitori della HIV-proteasi, agenti azoli-antifungini, eritromicina, claritromicina e nefazodone (vedere anche paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Poiché la quetiapina ha molte indicazioni, il profilo di sicurezza deve essere considerato in rispetto alla diagnosi individuale del paziente e alla dose che viene somministrata.

Popolazione pediatrica

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

Inoltre, le implicazioni del trattamento con quetiapina sulla sicurezza a lungo termine sulla crescita e la maturazione non sono state analizzate oltre le 26 settimane. Non sono note le implicazioni nel lungo termine relative allo sviluppo cognitivo e comportamentale.

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 nel disturbo bipolare 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 può non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino al raggiungimento di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale si è osservato che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci del miglioramento.

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

Altre condizioni psichiatriche per le quali è prescritto quetiapina possono anche essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. In aggiunta, queste

condizioni possono essere associate con episodi depressivi maggiori. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con episodi depressivi maggiori si devono pertanto osservare quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici.

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

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

Nel breve termine gli studi clinici controllati con placebo su pazienti con episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio è stata osservata in pazienti giovani adulti (di età inferiore ai 25 anni di età) che sono stati trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo (3,0% vs 0%, rispettivamente). Uno studio retrospettivo con quetiapina per il trattamento di pazienti con disturbi depressivi maggiori sulla popolazione ha mostrato un aumento del rischio di autolesionismo e suicidio nei pazienti di età da 25 a 64 anni senza una storia di autolesionismo durante l'assunzione di quetiapina insieme ad altri antidepressivi.

Rischio metabolico

A causa del rischio osservato di peggioramento del profilo metabolico, comprendente variazioni di peso corporeo, glucosio ematico (vedere iperglicemia) e lipidi osservate negli studi clinici, i parametri metabolici dei pazienti devono essere valutati al momento dell'inizio del trattamento e i cambiamenti di questi parametri devono essere controllati regolarmente durante il corso del 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, la quetiapina è stata associata ad un aumento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo nei pazienti trattati per episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

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

Discinesia tardiva:

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

Sonnolenza e capogiri

Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi correlati, come la sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sul trattamento dei pazienti con depressione bipolare, l'insorgenza di tali sintomi avveniva di solito entro i primi 3 giorni di trattamento ed erano per lo più di intensità da lieve a moderata. I pazienti che manifestano sonnolenza di grave intensità possono richiedere controlli più frequenti per un periodo minimo di 2 settimane dall'insorgenza della sonnolenza, o finché i sintomi non migliorano e può essere necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

Ipotensione ortostatica

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

La quetiapina deve essere impiegata con cautela in pazienti con patologie cardiovascolari note, patologie cerebrovascolari o con altre condizioni che predispongano all'ipotensione. Se si verifica ipotensione ortostatica occorre considerare una riduzione del dosaggio o una titolazione più graduale, specialmente nei pazienti con patologia cardiovascolare sottostante.

Sindrome da apnea del sonno

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

Crisi epilettiche

Gli studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di crisi epilettiche in pazienti trattati con quetiapina o placebo. Non sono disponibili dati circa l'incidenza delle convulsioni nei pazienti con un'anamnesi di convulsioni. Come per gli altri antipsicotici, si raccomanda cautela in caso di trattamento di pazienti con anamnesi di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome Neurolettica Maligna

La sindrome neurolettica maligna è stata associata al trattamento con antipsicotici, inclusa la quetiapina (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni cliniche includono ipertermia, alterazione dello stato mentale, rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo e aumento della creatinina fosfochinasi. In caso di comparsa di tali manifestazioni, il trattamento con la quetiapina deve essere interrotto e deve essere instaurata un adeguato trattamento medico.

Neutropenia grave e agranulocitosi

In studi clinici con la quetiapina è stata segnalata neutropenia grave (conta dei neutrofili < $0,5 \times 10^9/l$). La maggior parte dei casi di neutropenia grave si è verificata entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata rilevata una correlazione apparente con la dose. Durante l'esperienza post-marketing, alcuni casi hanno avuto un esito fatale. I possibili fattori di rischio per neutropenia comprendono una preesistente riduzione del numero di globuli bianchi (WBC) ed un'anamnesi di neutropenia indotta da farmaci. Tuttavia alcuni casi si sono verificati in pazienti senza fattori di rischio pre-esistenti. La quetiapina deve essere interrotta in pazienti con una conta di neutrofili < $1,0 \times 10^9/l$. I pazienti devono essere tenuti sotto controllo al fine di rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di infezione e deve essere monitorata la conta dei neutrofili (fino al superamento di $1,5 \times 10^9/l$) (vedere paragrafo 5.1).

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

I pazienti devono essere avvisati di riportare immediatamente la comparsa di segni/sintomi coerenti con un'agranulocitosi o un'infezione (ad es. febbre, debolezza, letargia o male alla gola) in qualunque momento durante la terapia con quetiapina. In tali pazienti deve essere eseguita una conta dei leucociti e prontamente anche una conta assoluta dei neutrofili (ANC), specialmente in assenza fattori predisponenti.

Effetti anticolinergici (muscarinici):

Norquetiapina, un metabolita attivo della quetiapina, ha un'affinità di grado da moderato a forte per molteplici sottotipi di recettori muscarinici. Questo contribuisce all'insorgenza di reazioni avverse farmacologiche (ADR) che riflettono gli effetti anticolinergici quando la quetiapina è usata a dosi raccomandate, quando viene usata in concomitanza ad altri medicinali con effetti anticolinergici e in caso di sovradosaggio. Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono trattamenti con effetti anticolinergici (muscarinici). Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con una diagnosi concomitante o una storia pregressa di ritenzione urinaria, ipertrofia prostatica clinicamente rilevante, ostruzione intestinale o condizioni correlate, aumentata pressione intraoculare o glaucoma ad angolo acuto (vedere paragrafi 4.5, 4.8, 5.1 e 4.9).

Interazioni

Vedere paragrafo 4.5.

L'uso concomitante di quetiapina con potenti induttori degli enzimi epatici come la carbamazepina o la fenitoina riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, con possibili ripercussioni sull'efficacia della terapia con quetiapina. Nei pazienti trattati con induttori 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 segnalato un aumento del peso corporeo; i pazienti devono essere monitorati e trattati in maniera clinicamente appropriata in base alle linee-guida dell'antipsicotico utilizzato (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Iperglicemia

Raramente sono stati segnalati casi di iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione di diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, compresi alcuni casi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In taluni casi un precedente aumento del peso corporeo è stato segnalato come possibile fattore predisponente. E' consigliabile un appropriato monitoraggio clinico in base alle linee-guida dell'antipsicotico utilizzato. I pazienti trattati con qualsiasi agente antipsicotico, quetiapina inclusa, 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 diabete mellito devono essere regolarmente controllati per peggioramento del controllo del glucosio. Il peso corporeo deve essere sottoposto a controlli regolari.

Lipidi

Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati aumenti dei trigliceridi e del colesterolo LDL e totale ed una riduzione del colesterolo HDL (vedere paragrafo 4.8). I cambiamenti 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 nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), non è stata associata ad incrementi persistenti dell'intervallo QT assoluto. Nell'esperienza post-marketing il prolungamento dell'intervallo QT è stato segnalato con quetiapina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.8) e nel sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Come con altri antipsicotici, è necessaria cautela nella prescrizione di quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o anamnesi familiari di prolungamento del QT. È necessario prestare cautela anche nella prescrizione di quetiapina con medicinali noti per allungare l'intervallo QT o con neurolettici concomitanti, soprattutto nei soggetti anziani, nei pazienti con sindrome del QT lungo congenita, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Cardiomiopatia e miocardite

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

Reazioni cutanee avverse severe

Reazioni cutanee avverse severe (SCARs), che includono la sindrome di Stevens Johnson (SSJ), la necrolisi epidermica tossica (NET) e l'eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) che possono essere pericolose per la vita o fatali, sono state riportate molto raramente in associazione al trattamento con quetiapina.

Le SCARs si presentano comunemente come una combinazione dei seguenti sintomi: eruzione cutanea estesa o dermatite esfoliativa, febbre, linfadenopatia e possibile eosinofilia. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste severe reazioni cutanee, la quetiapina deve essere interrotta immediatamente e si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo.

Interruzione del trattamento

Sono stati osservati, a seguito di interruzione brusca del trattamento con la quetiapina, sintomi da sospensione acuta quali insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri ed irritabilità. Si consiglia un'interruzione graduale del trattamento, per un periodo della durata di almeno una o due settimane (vedere paragrafo 4.8).

Misuso e abuso

Sono stati riportati casi di uso non corretto e di abuso. Si deve prestare attenzione quando si somministra la quetiapina a pazienti con una storia di alcol o di abuso di droghe

Pazienti anziani con psicosi correlate alla demenza

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

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

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

Pazienti anziani con sindrome di Parkinson (SP)/parkinsonismo

Uno studio retrospettivo con quetiapina sulla popolazione per il trattamento di pazienti con MDD (disturbi depressivi maggiori), ha mostrato un aumento del rischio di morte durante l'uso di quetiapina nei pazienti di età >65 anni. Questa associazione non era presente quando i pazienti con sindrome di Parkinson (SP) sono stati rimossi dall'analisi. Si raccomanda cautela in caso la quetiapina sia prescritta ai pazienti anziani con sindrome di Parkinson (SP).

Disfagia

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

Stipsi e ostruzione intestinale

La stipsi rappresenta un fattore di rischio per l'ostruzione intestinale. Costipazione e ostruzione intestinale sono stati riportate 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 non possono riportare sintomi di costipazione. I pazienti con ostruzione intestinale/ileo devono essere gestiti con attento monitoraggio e assistenza medica urgente.

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

Informazioni aggiuntive

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

Lattosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per ogni compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Poiché l'attività principale della quetiapina si esplica sul sistema nervoso centrale, la quetiapina deve essere somministrata con cautela in associazione con altri medicinali ad attività centrale e con alcol.

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

Citocromo P450 (CYP) 3A4 è l'enzima principale responsabile del sistema del citocromo P450 coinvolto nel metabolismo di quetiapina. In uno studio di interazione in volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dosaggio di 25 mg) con ketoconazolo, un inibitore CYP3A4, ha causato un aumento dell'AUC di quetiapina dalle 5-8 volte. Per tale

motivo, l'uso concomitante di quetiapina con inibitori CYP3A4 risulta controindicato. Si raccomanda inoltre di non consumare succo di pompelmo mentre si è in terapia con quetiapina.

In uno studio in pazienti trattati con dosi multiple per la valutazione della farmacocinetica di quetiapina, somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (noto induttore degli enzimi epatici), la co-somministrazione di carbamazepina ha prodotto un incremento significativo della clearance di quetiapina. Questo incremento della clearance ha ridotto i livelli sistemici di esposizione di quetiapina (AUC) di un 13% in media rispetto alla somministrazione di sola quetiapina; con un effetto più marcato osservato in alcuni pazienti. Come conseguenza di tale interazione, possono essere osservate concentrazioni plasmatiche ridotte che possono interferire con l'efficacia della terapia con quetiapina.

La co-somministrazione di quetiapina e fenitoina (un altro induttore del sistema enzimatico microsomiale), provoca un notevole incremento della clearance di quetiapina approssimativamente del 450%. In pazienti in trattamento con induttori degli enzimi epatici, l'inizio del trattamento con quetiapina deve verificarsi solo se il medico ritiene che i benefici della quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori degli enzimi epatici. È importante che ogni variazione di tali induttori avvenga gradualmente e, se necessario, sostituita da un farmaco non induttore (es. sodio valproato) (vedere paragrafo 4.4).

La contemporanea somministrazione degli antidepressivi imipramina (noto inibitore del CYP2D6) o fluoxetina (noto inibitore del CYP3A4 e CYP2D6) non altera in modo significativo il profilo farmacocinetico della quetiapina.

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

La contemporanea 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 di 6 settimane, randomizzato, con litio e quetiapina a rilascio prolungato vs. placebo e quetiapina a rilascio prolungato, in pazienti adulti con mania acuta, una più elevata incidenza di effetti extrapiramidali (in particolare tremore), sonnolenza e aumento ponderale è stata osservata nel gruppo in trattamento aggiuntivo con litio rispetto al gruppo in trattamento aggiuntivo con placebo (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione contemporanea di sodio valproato e quetiapina non influenza in modo clinicamente rilevante le farmacocinetiche dei due prodotti. Uno studio retrospettivo in bambini ed adolescenti che ricevevano sodio valproato, quetiapina o entrambi ha mostrato una più alta incidenza di leucopenia e neutropenia nel gruppo in combinazione rispetto ai gruppi in monoterapia.

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con medicinali cardiovascolari di uso comune.

La quetiapina deve essere utilizzata con cautela quando somministrato in concomitanza con medicinali noti per causare squilibrio elettrolitico o incremento dell'intervallo QT.

Ci sono state segnalazioni di risultati falsi positivi nei test immunoenzimatici per metadone e antidepressivi triciclici in pazienti che hanno assunto la quetiapina. E' raccomandata la conferma dei risultati discutibili di screening immunologico con una tecnica cromatografica appropriata.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Primo trimestre

La modesta quantità di dati pubblicati relativi all'esposizione in gravidanza (cioè da 300 a 1000 esiti di gravidanza), incluse segnalazioni individuali e alcuni studi osservazionali, non suggeriscono un aumentato rischio di malformazioni dovute al trattamento. Tuttavia, sulla base di tutti i dati disponibili, non possono essere tratte conclusioni definitive. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Pertanto, la quetiapina deve essere somministrata in gravidanza solamente se i benefici giustificano i potenziali rischi.

Terzo trimestre

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa la quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di 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

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

Fertilità

Gli effetti della quetiapina sulla fertilità umana non sono stati valutati. Effetti relativi ad elevati livelli di prolattina sono stati osservati nei ratti, anche se questi non sono direttamente rilevanti per la specie umana (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le più comuni reazioni avverse al farmaco (ADR) osservate con la quetiapina (> 10%) sono sonnolenza, capogiri, cefalea, bocca secca, sintomi da astinenza (sospensione), aumento dei livelli di trigliceridi sierici, aumento del colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL), diminuzione del colesterolo HDL, aumento ponderale, diminuzione dell'emoglobina e sintomi extrapiramidali.

L'incidenza delle reazioni avverse, associate alla terapia con quetiapina, è di seguito tabulata (Tabella 1) in accordo al formato raccomandato dal Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

Tabella 1: ADR associate alla terapia con quetiapina

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie del sistema emolinfopoietico	Diminuzione dell'emoglobina ²²	Leucopenia ^{1,28} , diminuzione della conta dei neutrofili, aumento degli eosinofili ²⁷	Neutropenia ¹ , Trombocitopenia, anemia, diminuzione della conta delle piastrine ¹³	Agranulocitosi ^{2,6}		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni allergiche cutanee)		Reazione anafilattica ⁵	
Patologie endocrine		Iperprolattinemia ¹⁵ , diminuzione della T ₄ totale ²⁴ , diminuzione della T ₄ libera ²⁴ , diminuzione della T ₃ totale ²⁴ , aumento del TSH ²⁴	Diminuzione della T ₃ libera ²⁴ , ipotiroidismo ²¹		Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento dei livelli di trigliceridi nel sangue ^{10,30} , Aumento del colesterolo totale	Aumento dell'appetito, aumento della glicemia fino a livelli	Iponatriemia ¹⁹ , diabete mellito ^{2,1,5} , Esacerbazione del diabete preesistente	Sindrome metabolica ²⁹		

	(principalmente colesterolo LDL) ^{11,30} , Diminuzione del colesterolo HDL ^{17,30} , Aumento ponderale ^{8,30}	iperglicemici ^{6,30}				
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Sogni anomali e incubi, ideazione suicidaria e comportamento suicidario ²⁰		Sonnambulismo ed altri eventi correlati come parlare nel sonno e disturbo dell'alimentazione correlato al sonno		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Capogiro ^{4,16} , sonnolenza ^{2,16} , cefalea, sintomi extrapiramidali ^{1,21}	Disartria	Crisi epilettiche ¹ , sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva ^{1,5} , sincope ^{4,16}			
<i>Patologie dell'occhio</i>		Visione offuscata				
<i>Patologie cardiache</i>		Tachicardia ⁴ , palpitazioni ²³	Prolungamento dell'intervallo QT ^{1,12,18} , bradicardia ^{2,32}			
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione ortostatica ^{4,16}		Tromboembolismo venoso ¹		Ictus ³³
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Dispnea ²³	Rinite			
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Bocca secca	Costipazione, dispepsia, vomito ²⁵	Disfagia ⁷	Pancreatite ¹ , ostruzione intestinale/ileo		
<i>Patologie epatobiliari</i>		Aumento dei livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) ³ , Aumento dei livelli di gamma-GT ³	Aumento dei livelli sierici di aspartato aminotransferasi (AST) ³	Ittero ⁵ , epatite		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>				Angioedema ⁵ , sindrome di Stevens-Johnson ⁵		Necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme, Reazione da farmaco con eosinofilia e

						sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi	
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria			
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali						Sindrome da astinenza neonatale da farmaci ³¹
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione sessuale	Priapismo, galattorrea, tumefazione mammaria, disturbi mestruali		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sintomi di astinenza (sospensione) ^{1,9}	Astenia lieve, edema periferico, irritabilità, piressia		Sindrome maligna da neurolettici ¹ , ipotermia		
Esami diagnostici				Aumento della creatina fosfochinasi ¹⁴		

1. Vedere paragrafo 4.4
2. Nelle prime due settimane di trattamento di solito può manifestarsi sonnolenza che generalmente si risolve con la somministrazione continua di quetiapina.
3. In alcuni pazienti trattati con la quetiapina è stato osservato un incremento asintomatico 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 gli altri antipsicotici con attività di blocco dei recettori alfa₁ adrenergici, la quetiapina comunemente può indurre ipotensione ortostatica con capogiri, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto durante il periodo iniziale di titolazione (vedere paragrafo 4.4)
5. La frequenza di queste reazioni avverse è stata calcolata in base ai dati post-marketing.
6. Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) o glicemia non a digiuno ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) in almeno un'occasione.
7. Un incremento del tasso di disfagia con quetiapina vs. placebo è stato riscontrato solo in studi clinici sulla depressione bipolare.
8. Basato su un aumento ponderale $>7\%$ rispetto al basale peso iniziale. Osservato principalmente durante le prime settimane di trattamento negli adulti.
9. I seguenti sintomi da sospensione sono stati rilevati 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 diminuita significativamente dopo 1 settimana dall'interruzione.

10. Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pazienti con età ≥ 18 anni) o ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pazienti con età < 18 anni) in almeno un'occasione.
11. Colesterolo ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pazienti con età ≥ 18 anni) o ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pazienti con età < 18 anni) in almeno un'occasione. È stato osservato molto comunemente un aumento del colesterolo LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). La variazione media tra i pazienti che hanno riportato questo aumento era pari a 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Vedere testo sotto.
13. Piastrine $\leq 100 \times 10^9/l$ in almeno un'occasione.
14. Basati su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi ad aumento della creatin fosfochinasi non associato a sindrome maligna da neurolettici.
15. I livelli di prolattina (pazienti > 18 anni di età): $> 20 \mu\text{g/l}$ (> 869.56 pmol/l) maschi, > 30 mg/l ($> 1304,34$ pmol/l) femmine in qualsiasi momento
16. Può portare a cadute
17. Colesterolo HDL < 40 mg/dl (1.025mmol/l) maschi; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) femmine in qualsiasi momento.
18. L'incidenza di pazienti che hanno un cambiamento del QTc da < 450 msec a ≥ 450 msec, con un aumento ≥ 30 msec. In studi clinici controllati con placebo con quetiapina la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno un passaggio a un livello clinicamente significativo è simile tra quetiapina e placebo.
19. Passaggio da > 132 mmol/l a ≤ 132 mmol/l in almeno una occasione
20. Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati segnalati 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. Diminuzione della emoglobina ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) maschi, ≤ 12 g/dl (7,45mmol/l) femmine in almeno un'occasione si è verificato nel 11% dei pazienti con quetiapina in tutti gli studi tra cui estensione in aperto. Per questi pazienti, la riduzione massima media di emoglobina in ogni momento è stata -1,50 g/dl.
23. Questi reports spesso si sono verificati nel contesto di tachicardia, capogiri, ipotensione ortostatica, e/o affetti da malattie cardiache/respiratorie.
24. Basati sulla variazione dal valore normale basale al valore potenzialmente importante clinicamente in qualsiasi momento nel post-basale in tutti gli studi. Le variazioni in T4 totale, FT4, T3 totale e T3 libero sono definiti come $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) e la variazione del TSH è > 5 mUI/l in qualsiasi momento.
25. Basati sul tasso di aumento del vomito nei pazienti anziani (≥ 65 anni di età).
26. Basati su una variazione dei neutrofili da $> = 1,5 \times 10^9 / l$ al basale a $< 0,5 \times 10^9 / l$ in qualsiasi momento durante il trattamento e basati su pazienti con grave neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$) e infezioni durante tutto lo studio clinico con quetiapina (vedere paragrafo 4.4).
27. Basati sulla variazione dal valore basale normale al valore potenzialmente importante clinicamente nel post-basale in tutti gli studi. Le variazioni degli eosinofili sono definite come $> 1 \times 10^9$ cellule/l in qualsiasi momento.
28. Basati sulla variazione dal valore basale normale al valore potenzialmente importante

- cl clinicamente in qualsiasi momento nel post-basale in tutti gli studi. Le variazioni dei globuli bianchi sono definite come $\leq 3 \times 10^9$ cells / L in qualsiasi momento
29. Basati sui report degli eventi avversi di sindrome metabolica da tutti gli studi clinici con quetiapina.
 30. In alcuni pazienti, è stato osservato negli studi clinici un peggioramento di più di uno dei fattori metabolici di peso, glicemia e lipidi (vedi Sezione 4.4).
 31. Vedere paragrafo 4.6
 32. Si può verificare all'inizio o vicino l'inizio del trattamento e essere associato con ipotensione e/o sincope. Frequenza basata sulle segnalazioni di eventi avversi di bradicardia ed eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina.
 33. Basato su di uno studio epidemiologico retrospettivo non randomizzato.

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

Casi di prolungamento del QT, aritmie ventricolari, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco e torsioni di punta sono stati osservati con l'utilizzo di neurolettici e sono considerati effetti di classe.

Popolazione pediatrica

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

Tabella 2: ADR in bambini e adolescenti associate alla terapia con quetiapina che compaiono con maggior frequenza rispetto agli adulti, o che non sono state identificate negli adulti

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$), Molto rari ($< 1/10.000$).

Classi di organi e sistemi	Moltocomuni	Comuni
<i>Patologie endocrine</i>	Aumento della prolattina ¹	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Aumento dell'appetito	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Sintomi extra-piramidali ^{3, 4}	Sincope
<i>Patologie vascolari</i>	Aumento della pressione sanguigna ²	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Rinite
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Vomito	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Irritabilità ³

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In generale, i segni e i sintomi riferiti erano imputabili ad un eccessivo aumento degli effetti farmacologici noti della sostanza attiva, ad es. sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti anticolinergici.

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

I pazienti con preesistenti malattie cardiovascolari gravi possono presentare un rischio accresciuto degli effetti del sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4 Ipotensione ortostatica).

Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per la quetiapina. In caso di gravi sintomi deve essere presa in considerazione la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci e si raccomanda una terapia intensiva, con instaurazione e mantenimento della pervietà delle vie aeree a supporto di un'adeguata ossigenazione e ventilazione, monitoraggio e supporto del sistema cardiovascolare.

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

Sebbene non sia stata valutata la prevenzione dell'assorbimento nei casi di sovradosaggio, può essere indicata nel sovradosaggio grave una lavanda gastrica e se possibile da effettuare entro un'ora dall'ingestione. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di carbone attivo.

In caso di sovradosaggio da quetiapina, l'ipotensione refrattaria deve essere trattata con misure appropriate, come fluidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici. L'adrenalina e la dopamina devono essere evitate, poiché la beta-stimolazione può peggiorare l'ipotensione nel contesto del blocco alfa indotto dalla quetiapina.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacocinetiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, Diazepine, oxazepine, tiazepine e oxepine.
Codice ATC: N05A H04

Meccanismo di azione

La quetiapina è un agente antipsicotico atipico. La quetiapina e il metabolita attivo, norquetiapina presente nel plasma umano, interagiscono con un ampio spettro di neurotrasmettitori. La quetiapina e norquetiapina presentano affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT₂) e dopaminergici D₁ e D₂. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori 5HT₂ rispetto ai recettori D₂ contribuiscano alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione ad indurre reazioni extrapiramidali (EPS) della quetiapina rispetto agli antipsicotici tipici. La quetiapina e la norquetiapina non possiedono un'apprezzabile affinità per i recettori delle benzodiazepine ma un'elevata affinità per i recettori istaminergici e adrenergici alfa-1 e una moderata affinità per i recettori adrenergici alfa-2. La quetiapina inoltre ha una affinità bassa o nulla per i recettori muscarinici, mentre la norquetiapina ha un'affinità di grado da moderato ad alto per diversi recettori muscarinici che può spiegare gli effetti anticolinergici (muscarinici). L'inibizione del trasportatore della norepinefrina (NET) e l'azione di agonista parziale sui siti 5HT_{1A} da parte della norquetiapina possono contribuire all'efficacia terapeutica della quetiapina come un antidepressivo.

Effetti farmacodinamici

La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, come il test di evitamento condizionato. Inoltre, blocca l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, ed 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, la 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. La quetiapina provoca solo una debole catalessi alle dosi efficaci per bloccare i recettori dopaminergici D₂.

Dopo somministrazione cronica, la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico attraverso un blocco della depolarizzazione del mesolimbo senza effetto sul sistema nigrostriatale in cui sono presenti i neuroni dopaminergici. La 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 verso placebo, su pazienti con schizofrenia usando dosi variabili di quetiapina, non si sono evidenziate differenze nell'incidenza di reazioni extrapiramidali o nell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra il gruppo trattato con la quetiapina e il gruppo placebo.

Uno studio controllato verso placebo che ha valutato dosi fisse di quetiapina in un intervallo da 75 a 750 mg/die, non ha mostrato evidenza di un aumento di reazioni extrapiramidali o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

L'efficacia a lungo termine di quetiapina a rilascio immediato nella prevenzione delle ricadute schizofreniche non è stata verificata in studi clinici in cieco.

Negli studi clinici in aperto, in pazienti con schizofrenia, la quetiapina è stata efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la continuazione della terapia in pazienti che hanno mostrato una risposta al trattamento iniziale, il che suggerisce una certa efficacia a lungo termine.

Disturbo bipolare

In quattro studi controllati verso placebo, nei quali sono state valutate dosi di quetiapina fino a 800 mg/die per il trattamento di episodi di mania da moderata a grave, due dei quali sono stati condotti in monoterapia e due in terapia combinata con litio o divalproex, non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento con quetiapina e placebo, nell'incidenza degli effetti extrapiramidali o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

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

La dose media di quetiapina nell'ultima settimana in pazienti responsivi era approssimativamente di 600 mg/die ed approssimativamente l'85% dei pazienti responsivi assumeva una dose variabile da 400 a 800 mg/die.

In 4 studi clinici della durata di 8 settimane, su pazienti con episodi di depressione da moderati a gravi, associati a disturbo bipolare I o II, quetiapina a rilascio immediato 300 mg e 600 mg è risultata significativamente superiore rispetto al placebo negli esiti relativi ai

parametri di efficacia valutati: miglioramento medio del punteggio della scala MADRS e risposta clinica del paziente definita come 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 in 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 riguardo ai sintomi depressivi ma non ai sintomi maniacali.

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

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

In uno studio a lungo termine (fino a 2 anni di trattamento) la valutazione prevenzione delle recidive nei pazienti con mania, episodi di umore depresso o misto quetiapina è risultato superiore al placebo nell'aumentare il tempo alla recidiva di qualsiasi evento dell'umore (mania, misto o depresso), nei pazienti con disturbo bipolare di tipo I. Il numero di pazienti con un evento legato all'umore era rispettivamente 91 (22,5%) nel gruppo quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo placebo e 95 (26,1%) nei gruppi di trattamento litio. Nei pazienti che hanno risposto alla quetiapina, quando si confrontano la continuazione del trattamento con quetiapina per passaggio a litio, i risultati hanno indicato che il passaggio alla terapia con litio non sembra essere associato ad un aumento del tempo di ricorrenza di un evento di stato d'animo.

Gli studi clinici hanno dimostrato che la quetiapina è efficace nella schizofrenia e nella mania in duplice somministrazione giornaliera, nonostante la quetiapina abbia un'emivita farmacocinetica di circa 7 ore. Ciò è ulteriormente supportato dai dati di uno studio di tomografia ad emissione di positroni (PET), che hanno dimostrato che il legame di quetiapina con i recettori 5HT₂ e D₂ si mantiene per 12 ore. Non sono state studiate efficacia e sicurezza di dosi superiori a 800 mg/die.

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 MDD e nella depressione bipolare. In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata dell'8,9% per quetiapina contro il 3,8% del placebo. In studi clinici a breve termine controllati con placebo in monoterapia nel disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del 5,4% per quetiapina a rilascio prolungato e 3,2% per il placebo. In uno studio clinico a breve termine controllato con placebo in monoterapia condotto 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 MDD, l'incidenza dei singoli eventi avversi (per es. acatisia, disturbo extrapiramidale, tremore, discinesia, distonia, agitazione, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) non ha superato il 4% in tutti i gruppi di trattamento.

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

Uno studio clinico randomizzato, della durata di 6 settimane, che ha valutato l'impiego di litio e quetiapina a rilascio prolungato versus il placebo e quetiapina a rilascio prolungato in pazienti adulti affetti da mania acuta, ha dimostrato che la combinazione di quetiapina a rilascio prolungato con litio causa un maggior numero di eventi avversi (63% versus 48% per quetiapina a rilascio prolungato in associazione con il placebo). I risultati relativi alla sicurezza hanno evidenziato un'incidenza più alta dei sintomi extrapiramidali segnalati nel 16,8% dei pazienti appartenenti al gruppo di trattamento con aggiunta di litio e nel 6,6% nel gruppo di trattamento con aggiunta del placebo, la maggior parte dei quali consisteva in tremori, riportati nel 15,6% dei pazienti del gruppo con aggiunta di litio e nel 4,9% nel gruppo con aggiunta del placebo. L'incidenza della sonnolenza è risultata più alta nel gruppo con quetiapina a rilascio prolungato in associazione con litio (12,7%) in confronto al gruppo con quetiapina a rilascio prolungato e l'aggiunta del placebo (5,5%). Inoltre, una percentuale più alta di pazienti trattati nel gruppo con l'aggiunta di litio (8,0%) ha mostrato un incremento ponderale ($\geq 7\%$) al termine del trattamento rispetto ai pazienti nel gruppo di trattamento con l'aggiunta del 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 controllati con placebo, a breve termine in monoterapia in pazienti con una conta di base dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidenza del verificarsi di almeno una conta dei neutrofili $< 1,5 \times 10^9/l$, è stata di 1,9% in pazienti trattati con la quetiapina a confronto con lo 1.5% dei pazienti trattati con placebo. L'incidenza del passaggio a $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ è stata la stessa (0.2%) nei pazienti trattati con quetiapina e nei pazienti trattati con placebo.

In tutti gli studi clinici (controllati con placebo, in aperto, con comparatore attivo) in pazienti con conta basale dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidenza di almeno una conta di neutrofili $< 1,5 \times 10^9/l$ è stata pari al 2,9% e una conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$ è stata del 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina.

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

La diminuzione di T4 totale e 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, l'interruzione del trattamento con quetiapina è stata associata a un'inversione degli effetti sul T4 totale e libero, a prescindere dalla durata della terapia.

Cataratta / opacità del cristallino

In uno studio clinico per valutare il potenziale cataractogenico di quetiapina (200-800 mg / die) rispetto al risperidone (2-8 mg/die) in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, la percentuale di pazienti con un aumento del grado di opacità della lente non è stata superiore a quetiapina (4%) rispetto al 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 clinico della durata di 3 settimane controllato con placebo per il trattamento della mania (n= 284 pazienti provenienti dagli Stati Uniti, di età compresa tra 10 e 17 anni). Circa il 45% della popolazione dei pazienti affetti presentava una diagnosi supplementare di ADHD. Inoltre, è stato eseguito uno studio della durata di 6 settimane controllato con placebo per il trattamento

della schizofrenia (n = 222 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni). In entrambi gli studi sono stati esclusi i pazienti con nota non responsività al trattamento con la quetiapina. Il trattamento con la quetiapina prevedeva una dose iniziale di 50 mg/die, portati a 100 mg/die al Giorno 2; successivamente la dose è stata titolata progressivamente per raggiungere 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 la quetiapina 400 mg/die e -6,56 per la quetiapina 600 mg/die. Le percentuali dei pazienti responsivi (miglioramento YMRS $\geq 50\%$) sono state del 64% per la 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 la quetiapina 400 mg/die e -9,29 per la quetiapina 800 mg/die. La quetiapina non si è dimostrata superiore al placebo sia nel regime a basso dosaggio (400 mg/die) che a quello con dose elevata (800 mg/die) in termini di percentuale di pazienti che hanno risposto al trattamento, definito come una riduzione $\geq 30\%$ del punteggio totale iniziale della scala PANSS. Le dosi più elevate hanno indotto un tasso di risposta numericamente inferiore sia negli studi sulla mania che in quelli sulla schizofrenia.

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

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

Sicurezza clinica

Negli studi pediatrici a breve termine con quetiapina sopra descritti, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali (EPS) nel braccio attivo vs placebo era di 12,9% vs 5,3% nello studio sulla schizofrenia, 3,6% vs 1,1% nello studio sulla mania bipolare e 1,1% vs 0% nello studio sulla depressione bipolare. L'incidenza di aumento di peso $\geq 7\%$ del peso corporeo basale nel braccio attivo vs placebo era 17% vs 2,5% negli studi sulla schizofrenia e mania bipolare, e 13,7% vs 6,8% nello studio della depressione bipolare. L'incidenza di eventi correlati al suicidio nel braccio attivo vs placebo erano 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 una fase di follow-up esteso post-trattamento dello studio sulla depressione bipolare, ci sono stati due ulteriori eventi correlati al suicidio in due pazienti; uno di questi pazienti utilizzato era in trattamento con quetiapina al momento 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 della quetiapina comprese tra 400 e 800 mg/die, ha fornito ulteriori dati di tollerabilità sulla sicurezza. Nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati aumenti della pressione sanguigna e, con

frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti, sono stati osservati aumento dell'appetito, sintomi extrapiramidali ed innalzamenti dei livelli sierici di prolattina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Per quanto riguarda l'aumento di peso, quando si ricorre ad aggiustamenti per la normale crescita nel lungo termine, è stato utilizzato un incremento di almeno 0.5 della deviazione standard rispetto al basale dell'Indice di Massa Corporea (IMC) come indicatore di un cambiamento clinicamente significativo; il 18,3% dei pazienti trattati con quetiapina per almeno 26 settimane soddisfa questo criterio.

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la quetiapina è ben assorbita ed ampiamente metabolizzata. La somministrazione con il cibo non modifica in maniera significativa la biodisponibilità della quetiapina.

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

La farmacocinetica della quetiapina e della norquetiapina è lineare entro l'intervallo di dose approvato.

Distribuzione

Il legame di quetiapina con le proteine plasmatiche è pari a circa l'83%.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione di quetiapina radiomarcata, la quetiapina viene ampiamente metabolizzata dal fegato e si ritrova immodificata nelle urine e nelle feci in quantità inferiore al 5% del prodotto originale.

Studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che CYP3A4 è l'enzima principale responsabile del metabolismo di quetiapina mediato dal citocromo P450. norquetiapina è principalmente prodotto ed eliminato dal CYP3A4.

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

È stato dimostrato che la quetiapina ed alcuni dei suoi metaboliti (inclusa la norquetiapina) sono deboli inibitori *in vitro* delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 umano *in vitro*. *In vitro*, l'inibizione dei CYP è stata osservata solo a concentrazioni circa 5-50 volte più elevate di quelle riscontrabili nell'uomo a dosi comprese tra 300 e 800 mg/die. Sulla base di queste osservazioni *in vitro*, è improbabile che l'associazione di quetiapina con altri medicinali provochi un'inibizione clinicamente significativa del metabolismo degli altri medicinali mediato dal citocromo P450.

Da studi sugli animali sembra che la quetiapina possa indurre gli enzimi del citocromo P450. In uno studio specifico di interazione in pazienti psicotici, tuttavia, non è stato rilevato alcun incremento dell'attività del citocromo P450 dopo somministrazione di quetiapina.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di quetiapina e norquetiapina sono circa di 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

La cinetica della quetiapina non differisce tra uomini e donne.

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

Il valore medio di clearance plasmatica di quetiapina si riduce di circa il 25% in soggetti con nota compromissione epatica (cirrosi alcolica stabile). Poiché la quetiapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico, possono presentare livelli plasmatici del farmaco elevati in pazienti con compromissione epatica. Per questi pazienti può essere necessario 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 in 12 adolescenti, in trattamento, allo stato stazionario, con 400 mg di quetiapina due volte al giorno. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici normalizzati della dose del composto progenitore, quetiapina, nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) si presentavano in genere simili a quelli degli adulti, sebbene la C_{max} nei bambini si posizionava al limite superiore dell'intervallo di valori osservato negli adulti. L'AUC e la C_{max} per il metabolita attivo norquetiapina erano superiori approssimativamente del 62% e del 49% nei bambini (di età compresa tra 10 e 12 anni) rispettivamente, e del 28% e 14% rispettivamente negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni), rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* non hanno mostrato evidenza di genotossicità.

Sono state riscontrate le seguenti deviazioni negli animali da laboratorio esposti a livelli clinicamente rilevanti, non ancora confermate dalla ricerca clinica a lungo termine:

Nei ratti, è stata osservata una deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea; nella scimmia *Cynomolgus*, si sono osservate ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, un abbassamento dei livelli plasmatici del T3, un decremento della concentrazione di emoglobina e un decremento della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nel cane si sono osservate opacità del cristallino e cataratta. (Per cataratta/opacità del cristallino vedere paragrafo 5.1).

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosiomonoidrato
Cellulosamicrocristallina
Povidone
Magnesiostearato
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Calcio idrogeno fosfato diidrato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)

Inoltre, le compresse da 25 mg contengono:

Macrogol 400
Ferro ossido Rosso (E172)

Inoltre, le compresse da 100 mg contengono:

Macrogol 6000
Ferro ossido Giallo (E172)
Talco

Inoltre, le compresse da 200 mg e 300 mg contengono:

Macrogol 400

Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC/PVdC Alluminio

Compresse da 25 mg: 6, 30 compresse per confezione.

Compresse da 100 mg, 200 mg e 300 mg: 60 compresse per confezione.

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

Mylan S.p.A
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

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

AIC n. 041024011 - "25 mg Compresse rivestite con film" 6 compresse in Blister Pvc/Pvdc-Al

AIC n. 041024023 - "25 mg Compresse rivestite con film" 30 compresse in Blister Pvc/Pvdc-Al

AIC n. 041024035 - "100 mg Compresse rivestite con film" 60 compresse in Blister Pvc/Pvdc-Al

AIC n. 041024047 - "200 mg Compresse rivestite con film" 60 compresse in Blister Pvc/Pvdc-Al

AIC n. 041024050 - "300 mg Compresse rivestite con film" 60 compresse in Blister Pvc/Pvdc-Al

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

Giugno 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco