

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quetiapina GERMED Pharma 50 mg compresse a rilascio prolungato
Quetiapina GERMED Pharma 200 mg compresse a rilascio prolungato
Quetiapina GERMED Pharma 300 mg compresse a rilascio prolungato
Quetiapina GERMED Pharma 400 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 50 mg contiene 50 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Ogni compressa da 200 mg contiene 200 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Ogni compressa da 300 mg contiene 300 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Ogni compressa da 400 mg contiene 400 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)

Eccipiente (i) con effetto noto:

Ogni compressa da 50 mg contiene 34,301 mg di lattosio monoidrato
Ogni compressa da 200 mg contiene 29,870 mg di lattosio monoidrato
Ogni compressa da 300 mg contiene 44,805 mg di lattosio monoidrato
Ogni compressa da 400 mg contiene 59,740 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato

50 mg: compresse a rilascio prolungato di colore da rosa chiaro a rosa, a forma di capsula, biconvesse, con inciso '305'

200 mg: compresse a rilascio prolungato di colore giallo, a forma di capsula, biconvesse, con inciso '243'

300 mg: compresse a rilascio prolungato di colore giallo paglierino, a forma di capsula, biconvesse, con inciso '244'

400 mg: compresse a rilascio prolungato di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula, biconvesse, con inciso '245'

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quetiapina GERMED Pharma è indicato per il:

- trattamento della schizofrenia, compresa
 - prevenzione di recidiva in pazienti schizofrenici stabili in mantenimento con Quetiapina GERMED Pharma.
- trattamento del disturbo bipolare:
 - per il trattamento degli episodi maniacali di entità da moderata a grave nel disturbo bipolare
 - per il trattamento degli episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare
 - per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti con disturbo bipolare che hanno risposto in precedenza al trattamento con quetiapina.
- trattamento aggiuntivo (add-on) degli episodi depressivi maggiori nei pazienti con Disturbi Depressivi Maggiori (DDM) che hanno avuto una risposta sub-ottimale alla monoterapia

antidepressiva (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare il trattamento, i medici devono prendere in considerazione il profilo di sicurezza di Quetiapina GERMED Pharma (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

Quetiapina GERMED Pharma deve essere somministrato una volta al giorno, lontano dai pasti. Le compresse devono essere deglutite intere e non divise, masticate o frantumate.

Adulti:

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

Quetiapina GERMED Pharma deve essere somministrato almeno un'ora prima dei pasti. 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 è giustificato dalle condizioni cliniche, il dosaggio può essere aumentato a 800 mg al giorno. La dose deve essere aggiustata in un intervallo di dosaggio efficace che varia tra 400 mg e 800 mg al giorno, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del paziente. Per la terapia di mantenimento della schizofrenia non è necessario alcun adeguamento del dosaggio.

Per il trattamento degli episodi depressivi associati al disturbo bipolare

Quetiapina GERMED Pharma deve essere somministrato alla sera 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 tollerabilità, gli studi clinici hanno evidenziato che può 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 Quetiapina GERMED Pharma per il trattamento acuto del disturbo bipolare devono proseguire la terapia con Quetiapina GERMED Pharma allo stesso dosaggio somministrato alla sera prima di coricarsi. La dose di Quetiapina GERMED Pharma 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 complementare di episodi depressivi maggiori associati al DDM:

Quetiapina GERMED Pharma 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 (in associazione con 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 GERMED Pharma compresse a rilascio immediato:

Per un dosaggio più comodo, i pazienti attualmente trattati con dosi suddivise di Quetiapina GERMED Pharma compresse a rilascio immediato, possono passare al trattamento con Quetiapina GERMED Pharma compresse a rilascio prolungato alla dose totale giornaliera equivalente somministrata una volta al giorno. Possono essere necessari aggiustamenti individuali del dosaggio.

Anziani:

Come per altri antipsicotici ed antidepressivi, Quetiapina GERMED Pharma 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 Quetiapina GERMED Pharma 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. La dose iniziale per i pazienti anziani è pari a 50 mg/die. La dose può essere aumentata con incrementi di 50 mg/die fino ad un dosaggio efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente.

Nei pazienti anziani con episodi depressivi maggiori associati a MDD, 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.

Bambini e Adolescenti:

Quetiapina GERMED Pharma non deve essere utilizzato 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 verso placebo sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Compromissione della funzionalità renale:

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

Compromissione della funzionalità epatica:

La quetiapina viene ampiamente metabolizzata a livello epatico. Pertanto, Quetiapina GERMED Pharma deve essere usato con cautela nei pazienti con nota compromissione della funzionalità epatica, in modo particolare durante le fasi iniziali del trattamento. La dose iniziale per i pazienti con funzione epatica compromessa deve essere di 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.

4.3 Controindicazioni

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

La somministrazione concomitante degli inibitori del citocromo P450 3A4, come gli inibitori dell'HIV proteasi, gli antifungini azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone, è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Poiché Quetiapina GERMED Pharma è indicato per il trattamento della schizofrenia, del disturbo bipolare e per il trattamento complementare degli episodi depressivi maggiori nei pazienti con DDM, si deve tener

conto del profilo di sicurezza del farmaco rispetto alla diagnosi del singolo paziente e alla dose da somministrare.

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

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

Quetiapina GERMED Pharma non deve essere utilizzato 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 GERMED Pharma hanno evidenziato che in aggiunta al noto profilo di sicurezza osservato negli adulti (vedere paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si verificano con una frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento dell'appetito, innalzamento della prolattina sierica e sintomi extrapiramidali) ed uno di questi non era mai stato riportato precedentemente negli studi condotti su soggetti adulti (aumenti della pressione arteriosa). Nei bambini e negli adolescenti sono state osservate anche alterazioni dei test di funzionalità tiroidea.

Inoltre, le implicazioni nel lungo termine del trattamento con Quetiapina GERMED Pharma sulla crescita e la maturazione non sono state analizzate oltre le 26 settimane. 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 trattati con Quetiapina GERMED Pharma, la quetiapina è stata associata ad un'aumentata incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo nei pazienti trattati per schizofrenia e mania bipolare (vedere paragrafo 4.8).

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico:

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 altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto Quetiapina GERMED Pharma possono essere associate ad un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Oltre a ciò, queste patologie possono esistere in comorbilità con episodi depressivi maggiori. Le stesse precauzioni seguite per il trattamento di pazienti con episodi depressivi maggiori devono perciò essere adottate durante il trattamento di pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici.

I pazienti con un'anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o coloro che mostrano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento sono 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, specialmente 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 controllati con placebo a più breve termine condotti su pazienti con episodi depressivi *maggiori* associati al disturbo bipolare è stato osservato un rischio maggiore di eventi correlati al suicidio 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.

Sintomi extrapiramidali:

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

L'uso di quetiapina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione di agitazione soggettivamente spiacevole o stressante 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 GERMED Pharma. I sintomi di discinesia tardiva possono peggiorare o persino insorgere dopo l'interruzione del trattamento (vedere Paragrafo 4.8).

Sonnolenza e vertigini:

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 con depressione bipolare ed i pazienti con episodi depressivi maggiori associati a DDM 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.

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 aggiustamento 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.

Patologie cardiovascolari:

Quetiapina GERMED Pharma deve essere usato con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari note, patologie cerebrovascolari o altre condizioni predisponenti all'ipotensione. La quetiapina può indurre ipotensione ortostatica, specialmente durante la fase iniziale di titolazione della dose, e pertanto in questo caso occorre considerare una riduzione del dosaggio o una titolazione più graduale. Un regime di titolazione più lento deve essere considerato nei pazienti con patologia cardiovascolare sottostante.

Crisi epilettiche:

Gli studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di crisi epilettiche nei pazienti trattati con quetiapina o placebo. 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 della

creatinfosfochinasi. In tali circostanze, il trattamento con Quetiapina GERMED Pharma deve essere interrotto e deve essere istituita un'appropriata terapia medica.

Neutropenia grave:

Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati non comunemente casi di grave neutropenia (conta dei neutrofili $<0,5 \times 10^9/L$). La maggior parte degli episodi 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 il dosaggio. Nel corso dell'esperienza di post-commercializzazione la sospensione della terapia con quetiapina ha indotto la risoluzione di casi di leucopenia e/o neutropenia. I possibili fattori di rischio per neutropenia comprendono una preesistente riduzione del numero di globuli bianchi (WBC) ed un'anamnesi di neutropenia iatrogena. La somministrazione di quetiapina deve essere interrotta nei pazienti con una conta dei neutrofili $<1,0 \times 10^9/L$. I pazienti devono essere controllati per possibili segni e sintomi di infezione, e la conta dei neutrofili deve essere regolarmente monitorata (fino a quando superi valori di $1,5 \times 10^9/L$) (vedere paragrafo 5.1).

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 GERMED Pharma può essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici della terapia con Quetiapina GERMED Pharma superino i rischi della sospensione degli induttori enzimatici epatici. È importante che ogni variazione riguardante gli induttori sia graduale e, se necessario, sostituita da un farmaco non induttore (per es. sodio valproato).

Peso corporeo:

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

Iperglicemia:

Raramente sono stati riportati casi di iperglicemia e/o sviluppo di esacerbazione di diabete preesistente occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, compresi alcuni casi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In taluni casi un precedente aumento del peso corporeo poteva rappresentare un fattore predisponente. È 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 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 totale, ed una riduzione del colesterolo HDL (vedere paragrafo 4.8). Gli aumenti dei lipidi devono essere gestiti in modo clinicamente appropriato.

Rischio metabolico:

A causa delle possibili variazioni di peso corporeo, glucosio ematico (vedere iperglicemia) e lipidi osservate negli studi clinici, può verificarsi un possibile peggioramento del profilo di rischio metabolico in singoli pazienti, che deve essere gestito in modo appropriato (vedere anche paragrafo 4.8).

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 ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Sospensione:

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

Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza:

L'uso di Quetiapina GERMED Pharma non è autorizzato per il trattamento di psicosi correlata alla demenza.

In studi clinici randomizzati controllati con placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di circa 3 volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Quetiapina GERMED Pharma deve essere utilizzato 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. Questi dati non hanno stabilito una relazione causale tra il trattamento con quetiapina e la morte in pazienti anziani con demenza.

Disfagia:

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

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.

Informazioni aggiuntive:

I dati relativi all'uso di quetiapina in associazione con divalproex o litio negli episodi maniacali acuti da moderati a gravi sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è risultata ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati hanno evidenziato un effetto additivo alla settimana 3.

Lattosio:

Le compresse di Quetiapina GERMED Pharma contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché la quetiapina esplica la sua attività primariamente a livello del sistema nervoso centrale, Quetiapina GERMED Pharma deve essere usato con cautela in associazione con altri farmaci ad attività centrale e con alcol.

Il (CYP) 3A4 è il principale enzima del sistema del citocromo P450 responsabile del metabolismo della quetiapina. In uno studio di interazione in volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dosaggio di 25 mg) con ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha causato un aumento dell'AUC di quetiapina di 5-8 volte. Per tale motivo, l'uso concomitante di quetiapina ed inibitori del CYP3A4 è controindicato. Si raccomanda inoltre di non assumere quetiapina con succo di pompelmo.

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 tramite 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 GERMED Pharma. 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 GERMED Pharma può essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici di Quetiapina GERMED Pharma 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. sodio valproato) (vedere paragrafo 4.4).

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

La contemporanea somministrazione degli antipsicotici risperidone o aloperidolo non altera 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.

La somministrazione contemporanea di sodio valproato e quetiapina non influenza in modo clinicamente rilevante la farmacocinetica dei due prodotti.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di quetiapina non sono ancora state stabilite durante il periodo della gravidanza umana. Finora non sono emerse indicazioni negative dai test sugli animali, tuttavia non sono stati esaminati i possibili effetti sull'occhio del feto. Pertanto Quetiapina GERMED Pharma deve essere utilizzato durante la

gravidanza solo se i benefici giustificano i potenziali rischi. In seguito all'uso di quetiapina in gravidanza, sono stati osservati sintomi da astinenza nei neonati.

Allattamento

Il grado di escrezione di quetiapina nel latte materno è sconosciuto. Le donne che allattano al seno devono pertanto essere avvertite di evitare l'allattamento durante l'assunzione di Quetiapina GERMED Pharma.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR) più comunemente riportate con quetiapina sono sonnolenza, vertigini, secchezza delle fauci, astenia lieve, stipsi, tachicardia, ipotensione ortostatica e dispepsia.

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

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

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: Molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1.000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1.000) e molto raro (<1/10.000).	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
<i>Comune:</i>	Leucopenia ¹
<i>Non comune:</i>	Eosinofilia, Trombocitopenia
<i>Non nota:</i>	Neutropenia ¹
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
<i>Non comune:</i>	Ipersensibilità
<i>Molto raro:</i>	Reazione anafilattica ⁶
<i>Patologie endocrine</i>	
<i>Comune:</i>	Iperprolattinemia ¹⁶
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
<i>Comune:</i>	Aumento dell'appetito
<i>Molto raro:</i>	Diabete Mellito ^{1,5,6}
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
<i>Comune:</i>	Sogni anomali ed incubi
	Ideazione suicidaria e comportamento suicidario ²⁰
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
<i>Molto comune:</i>	Vertigini ^{4,17} , Sonnolenza ^{2,17} , Cefalea
<i>Comune:</i>	Sincope ^{4,17} , Sintomi extrapiramidali ^{1,21} , Disartria
<i>Non comune:</i>	Crisi epilettiche ¹ , Sindrome delle gambe senza riposo, Discinesia tardiva ^{1,6}
<i>Patologie cardiache</i>	
<i>Comune:</i>	Tachicardia ⁴

<i>Patologie dell'occhio</i>	
<i>Comune:</i>	Visione offuscata
<i>Patologie vascolari</i>	
<i>Comune:</i>	Ipotensione ortostatica ^{4, 17}
<i>Raro:</i>	Tromboembolismo venoso ¹
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
<i>Comune:</i>	Rinite
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
<i>Molto comune:</i>	Secchezza delle fauci
<i>Comune:</i>	Stipsi, Dispepsia
<i>Non comune:</i>	Disfagia ⁸
<i>Patologie epatobiliari</i>	
<i>Raro:</i>	Ittero ⁶
<i>Molto raro:</i>	Epatite ⁶
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
<i>Molto raro:</i>	Angioedema ⁶ , Sindrome di Stevens-Johnson ⁶
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
<i>Raro:</i>	Priapismo, Galattorrea
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
<i>Molto comune:</i>	Sintomi da astinenza (interruzione) ^{1, 10}
<i>Comune:</i>	Astenia lieve, Edema periferico, Irritabilità
<i>Raro:</i>	Sindrome maligna da neurolettici ¹
<i>Esami diagnostici</i>	
<i>Molto comune:</i>	Aumento dei livelli dei trigliceridi ¹¹ Aumento del colesterolo totale (prevalentemente colesterolo LDL) ¹² , Diminuzione del colesterolo HDL ¹⁸ , Aumento ponderale ⁹
<i>Comune:</i>	Aumento delle transaminasi (ALT, AST) ³ , Diminuzione della conta dei neutrofilo, Aumento del glucosio fino a livelli iperglicemici ⁷
<i>Non comune:</i>	Aumento dei livelli di gamma-GT ³ , Diminuzione della conta piastrinica ¹⁴ , Prolungamento dell'intervallo QT ^{1, 13, 19}
<i>Raro:</i>	Aumenti della creatinfosfochinasi ¹⁵

(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 delle transaminasi sieriche (ALT, AST) o dei livelli di gamma-GT. Tali aumenti erano generalmente reversibili proseguendo la terapia con quetiapina.

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

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

(⁶) Il Calcolo delle Frequenze per queste ADR deriva esclusivamente dai dati di post-commercializzazione di quetiapina nella formulazione a rilascio immediato.

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

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

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

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

(¹¹) Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pazienti di età ≥ 18 anni) o ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pazienti di età <18 anni) in almeno un'occasione.

(¹²) Colesterolo ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pazienti di età ≥ 18 anni) o ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pazienti di età <18 anni) in almeno un'occasione. È stato osservato con frequenza molto comune un incremento del colesterolo LDL ≥ 30 mg/d ($\geq 0,769$ 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).

(¹³) Vedere testo sottostante.

(¹⁴) Piastrine $\geq 100 \times 10^9/l$ in almeno un'occasione.

(¹⁵) Basati su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi ad aumento della creatininfosfochinasi non associato a sindrome maligna da neurolettici.

(¹⁶) Livelli di prolattina (pazienti di età >18 anni): >20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 pmol/l) nei maschi; >30 $\mu\text{g/l}$ (>1304,34 pmol/l) nelle femmine in qualunque momento di osservazione.

(¹⁷) Possono provocare cadute.

(¹⁸) 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.

(¹⁹) L'incidenza di pazienti con QTc è passata 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.

(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.

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.

Il trattamento con quetiapina è stato associato a piccole riduzioni dose-correlate dei livelli degli ormoni tiroidei, in particolare T₄ totale e T₄ libero. La riduzione del T₄ totale e libero è risultata massima nelle prime 2-4 settimane di trattamento con quetiapina, senza ulteriori riduzioni nel trattamento a lungo termine. In quasi tutti i 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. Riduzioni minori del T₃ totale e T₃ inversa sono state osservate solo a dosaggi superiori. I livelli di TBG sono rimasti invariati ed in generale non si sono osservati aumenti associati di TSH, non evidenziandosi così alcuna indicazione che la terapia con quetiapina possa causare ipotiroidismo clinicamente rilevante.

Popolazione pediatrica

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

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

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: Molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10000, <1/1000) e molto raro (<1/10.000).

<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
<i>Molto comune:</i>	Aumento dell'appetito
<i>Esami diagnostici</i>	
<i>Molto comune:</i>	Innalzamenti dei livelli di prolattina ¹ , Aumenti della pressione sanguigna ²
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
<i>Molto comune:</i>	Sintomi extrapiramidali ³
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
<i>Comune:</i>	Irritabilità ⁴

(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 in qualunque momento di osservazione in due studi clinici in acuto (3-6 settimane) controllati con placebo condotti nei bambini e negli adolescenti.

(³) Vedere paragrafo 5.1.

(⁴) Nota: la frequenza ricalca quella osservata nei pazienti adulti, ma l'irritabilità potrebbe essere associata a diverse implicazioni cliniche nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.

4.9 Sovradosaggio

Un esito fatale è stato riportato negli studi clinici in seguito a sovradosaggio acuto di 13,6 grammi, e negli studi di post-commercializzazione a dosi pari a 6 grammi di solo quetiapina. Tuttavia, è stata riportata anche sopravvivenza in seguito a sovradosaggi acuti fino a 30 grammi. Nell'esperienza di post-commercializzazione sono state riportate segnalazioni molto rare di sovradosaggio di sola quetiapina che hanno causato il decesso o il coma, oppure il prolungamento dell'intervallo QT.

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

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

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

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 e tiazepine

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 D₁- e D₂. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori 5HT₂ rispetto ai recettori D₂ contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione di quetiapina ad indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) rispetto agli antipsicotici tipici. Inoltre, la norequetiapina presenta un'elevata affinità per il trasportatore della norepinefrina (NET). Sia la quetiapina sia la norquetiapina possiedono inoltre un'elevata affinità per i recettori istaminergici ed α_1 -adrenergici, ed una ridotta affinità per i recettori α_2 drenergici e serotoninergici 5HT₁. La quetiapina non presenta un'apprezzabile affinità per i recettori muscarinici o per i recettori benzodiazepinici.

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 sia elettrofisiologico, e aumenta la concentrazione dei metaboliti della dopamina, considerati indicatori neurochimici dell'attività di blocco dei recettori D₂.

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 D₂. La quetiapina induce solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D₂. 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 manifestazione distoniche nella scimmia Cebus sensibilizzata all'aloiperidolo o libera da trattamento farmacologico (vedere Paragrafo 4.8).

Efficacia clinica:

Schizofrenia

L'efficacia di quetiapina compresse 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 compresse a rilascio immediato a quetiapina a rilascio prolungato in pazienti ambulatoriali affetti da schizofrenia clinicamente stabili.

La variabile di esito primario 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 compresse 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 compresse rivestite con film a dosi compresse tra 400 mg ed 800 mg, l'efficacia si è mantenuta invariata quando i pazienti sono passati ad una dose giornaliera equivalente di quetiapina in compresse a rilascio prolungato in un'unica somministrazione.

In uno studio a lungo termine in pazienti schizofrenici stabilizzati trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato per 16 settimane, quetiapina compresse a rilascio prolungato si è dimostrata più efficace rispetto al placebo nella prevenzione delle ricadute. Il rischio stimato di recidiva dopo 6 mesi di trattamento è stato del 14,3% per il gruppo di pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato contro il 68,2% dei pazienti trattati con placebo. La dose media è stata di 669 mg. Non sono emerse ulteriori osservazioni sulla sicurezza associate al trattamento con quetiapina compresse 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 compresse a rilascio prolungato.

Disturbo bipolare

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi in due studi clinici condotti 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 compresse a rilascio prolungato è stata ulteriormente comprovata mostrando differenze significative rispetto al placebo in un altro studio della durata di 3 settimane. Quetiapina compresse 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 divalproex 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 un studio clinico in pazienti con episodi depressivi associati a disturbo bipolare di tipo I o II, la somministrazione di 300 mg/die di quetiapina compresse 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 compresse a rilascio prolungato 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 compresse a rilascio prolungato 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 compresse a rilascio prolungato 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.

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. I pazienti che hanno risposto al trattamento con quetiapina e che sono poi passati al trattamento con litio, non hanno manifestato alcun

beneficio addizionale nella prevenzione delle ricadute, rispetto ai pazienti che hanno continuato la terapia con quetiapina.

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 compresse a rilascio prolungato 150 mg e 300 mg/die somministrato come terapia complementare 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 compresse a rilascio prolungato in monoterapia, tuttavia quetiapina compresse a rilascio prolungato è indicata solo per la aggiuntiva complementare:

In tre su quattro studi a breve termine (fino a 8 settimane) in monoterapia condotti in pazienti con disturbo depressivo maggiore, quetiapina compresse 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 compresse a 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 compresse 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 compresse 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 compresse 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 compresse 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 compresse 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 compresse 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 compresse 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 compresse 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 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.

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 studi clinici in monoterapia controllati con placebo condotti in pazienti con conta iniziale dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una conta dei neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$, è stata di 1,72% nei pazienti trattati con quetiapina contro lo 0,73% dei pazienti trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati con placebo, in aperto, con comparatore attivo; pazienti con conta dei neutrofili basale $\geq 1,5 \times 10^9/L$), l'incidenza di almeno una conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/L$ è stata dello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0% nei pazienti trattati con placebo, mentre l'incidenza di una conta dei neutrofili con valori $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ è stata dello 0,75% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0,11% nei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

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

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 una dosaggio mirato (mania 400-600 mg/die; schizofrenia 400-800 mg/die), tramite incrementi di 100 mg/die suddivisi in due o tre somministrazioni giornaliere.

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

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

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

Un prolungamento degli studi clinici in acuto condotto in aperto per un periodo di 26 settimane (n=380 pazienti), con somministrazione di dosi flessibili di quetiapina comprese tra 400 e 800 mg/die, ha fornito ulteriori dati 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).

Sintomi extrapiramidali

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

Incremento ponderale

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

Suicidio/Ideazione suicidaria o peggioramento clinico

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La quetiapina è ben assorbita dopo somministrazione orale. Quetiapina compresse 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.

Il profilo farmacocinetico di quetiapina e norquetiapina è lineare e dose-proporzionale per dosi fino a 800 mg somministrate una volta al giorno. L'area sotto la curva tempo-concentrazione plasmatica (AUC) di quetiapina compresse a rilascio prolungato somministrata una volta al giorno è comparabile con quella ottenuta con la stessa dose giornaliera totale di quetiapina fumarato 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 compresse 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 compresse a rilascio prolungato pari rispettivamente al 50% e al 20%. Non si può escludere che l'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi 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 compresse 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 urine in misura <5%.

Popolazioni speciali

Sesso:

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

Anziani:

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

Compromissione della funzione renale:

Il valore medio di clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% nei soggetti con grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73 m²), ma i valori individuali di clearance rientrano nell'intervallo di normalità per i soggetti sani.

Compromissione della funzione epatica:

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

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

I dati di farmacocinetica sono stati campionati in 9 bambini di età compresa tra 10 e 12 anni e 12 adolescenti, in trattamento, allo stato stazionario, con 400 mg di quetiapina due volte al giorno. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici normalizzati 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 compresse 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 T3, diminuzione della concentrazione di emoglobina e diminuzione della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nel cane è stata riportata opacità del cristallino e cataratta.

Alla luce di queste osservazioni, i benefici del trattamento con quetiapina devono essere soppesati rispetto ai possibili rischi per il paziente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Quetiapina GERMED Pharma 50 mg compresse a rilascio prolungato

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato

cellulosa microcristallina

ossido di magnesio leggero

ossido di magnesio leggero (compatto)

carragenina lambda (Viscarin GP 209)

povidone K30

magnesio stearato

Rivestimento della compressa

carragenina lambda (Viscarin GP 209)
biossido di titanio (E 171)
macrogol 400
ossido di ferro giallo (E 172)
ossido di ferro rosso (E 172)

Inchiostro

inchiostro da stampa nero Opacode S-1-17823

Quetiapina GERMED Pharma 200 mg compresse a rilascio prolungato

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
ossido di magnesio leggero (compatto)
carragenina lambda (Viscarin GP 209)
povidone K30
magnesio stearato

Rivestimento della compressa

carragenina lambda (Viscarin GP 209)
biossido di titanio (E 171)
macrogol 400
ossido di ferro giallo (E 172)

Inchiostro

inchiostro da stampa nero Opacode S-1-17823

Quetiapina GERMED Pharma 300 mg compresse a rilascio prolungato

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
ossido di magnesio leggero (compatto)
carragenina lambda (Viscarin GP 209)
povidone K30
magnesio stearato

Rivestimento della compressa

carragenina lambda (Viscarin GP 209)
biossido di titanio (E 171)
macrogol 400
ossido di ferro giallo (E 172)

Inchiostro

inchiostro da stampa nero Opacode S-1-17823

Quetiapina GERMED Pharma 400 mg compresse a rilascio prolungato

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
ossido di magnesio leggero

ossido di magnesio leggero (compatto)
carragenina lambda (Viscarin GP 209)
povidone K30
magnesio stearato
Rivestimento della compressa
carragenina lambda (Viscarin GP 209)
biossido di titanio (E 171)
macrogol 400

Inchiostro

inchiostro da stampa nero Opacode S-1-17823

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

21 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Quetiapina GERMED Pharma 50 mg compresse a rilascio prolungato
blister di alluminio PVC/PVdC e alluminio-alluminio contenenti 10 e 60 compresse
Quetiapina GERMED Pharma 200 mg compresse a rilascio prolungato
blister di alluminio PVC/PVdC e alluminio-alluminio contenenti 10 e 60 compresse
Quetiapina GERMED Pharma 300 mg compresse a rilascio prolungato
blister di alluminio PVC/PVdC e alluminio-alluminio contenenti 10 e 60 compresse
Quetiapina GERMED Pharma 400 mg compresse a rilascio prolungato
blister di alluminio PVC/PVdC e alluminio-alluminio contenenti 60 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GERMED Pharma S.r.l., Via Venezia, 2 - Nova Milanese (MB) Italia

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

040603019 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister al-pvc/pvdc
040603021 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister al-pvc/pvdc
040603033 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister al-al
040603045 - "50 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister al-al
040603058 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister al-pvc/pvdc
040603060 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister al-pvc/pvdc
040603072 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister al-al
040603084 - "200 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister al-al
040603096 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister al-pvc/pvdc
040603108 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister al-pvc/pvdc
040603110 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister al-al
040603122 - "300 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister al-al
040603134 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister al-pvc/pvdc
040603146 - "400 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister al-al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO