

Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quetiapina Arrow 25 mg compresse rivestite con film
Quetiapina Arrow 100 mg compresse rivestite con film
Quetiapina Arrow 150 mg compresse rivestite con film
Quetiapina Arrow 200 mg compresse rivestite con film
Quetiapina Arrow 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

25 mg:

Ogni compressa da 25 mg contiene 25 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Eccipiente: 4,91 mg di lattosio (anidro), 0,045 mg di Giallo Tramonto (E110) e 0,014 mg di Rosso Allura (E129).

100 mg:

Ogni compressa da 100 mg contiene 100 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Eccipiente: 19,67 mg di lattosio (anidro)

150 mg:

Ogni compressa da 150 mg contiene 150 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Eccipiente: 29,50 mg di lattosio (anidro) e 0,001 mg di Rosso Allura (E129).

200 mg:

Ogni compressa da 200 mg contiene 200 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Eccipiente: 39,33 mg di lattosio (anidro)

300 mg:

Ogni compressa da 300 mg contiene 300 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Eccipiente: 59,00 mg di lattosio (anidro)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

25 mg:

Compresse biconvesse, rivestite, rotonde, color pesca, con "QT" impresso su di un lato e 'D' sull'altro.

100 mg:

Compresse biconvesse, rivestite, rotonde, di colore giallo, con "QT" su "100" impresso su di un lato e 'D' sull'altro.

150 mg:

Compresse biconvesse, rivestite, rotonde, di colore giallo chiaro, con "QT" su "150" impresso su di un lato e 'D' sull'altro.

200 mg:

Compresse biconvesse, rivestite, rotonde, di colore da bianco a biancastro, con “QT” su “200” impresso su di un lato e ‘D’ sull’altro.

300 mg:

Compresse biconvesse, rivestite, a forma di capsula, di colore da bianco a biancastro, con “QT” su “300” impresso su di un lato e ‘D’ sull’altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della schizofrenia.

Trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a grave.

Trattamento di episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare.

Non è stato dimostrato che la quetiapina sia in grado di prevenire la recidiva degli episodi maniacali o depressivi (vedi paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Quetiapina Arrow può essere somministrata indipendentemente dai pasti.

Adulti

Per il trattamento della schizofrenia.

Quetiapina Arrow deve essere somministrata due volte al giorno.

La dose totale giornaliera per i primi 4 giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4).

A partire dal quarto giorno la dose deve essere titolata fino all’usuale schema posologico efficace che va da 300 a 450 mg/die. In base alla risposta clinica ed alla tollerabilità del singolo paziente, la dose può essere regolata entro un intervallo che va da 150 a 750 mg/die.

Per il trattamento degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare

Quetiapina Arrow deve essere somministrata due volte al giorno.

La dose totale giornaliera per i primi quattro giorni di terapia è di 100 mg (Giorno 1), 200 mg (Giorno 2), 300 mg (Giorno 3) e 400 mg (Giorno 4). Ulteriori adattamenti posologici fino a 800 mg/die entro il giorno 6 devono avvenire con incrementi non superiori a 200 mg/die.

In funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente, la dose può essere variata entro un range di 200-800 mg/die. La dose efficace abituale si colloca nel range 400-800 mg/die.

Per il trattamento degli episodi depressivi nel disturbo bipolare

Quetiapina Arrow deve essere somministrata una volta al giorno, prima di andare a dormire, poiché ciò può ridurre la probabilità di sedazione diurna.

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. In funzione della risposta del paziente, la dose può essere aumentata fino a 600 mg/die. L’efficacia antidepressiva è stata dimostrata a dosi di 300 mg/die e 600 mg/die, tuttavia non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo trattato con dosi di 600 mg/die, superiori a 300 mg/die nel corso di un trattamento a breve termine (vedere paragrafo 5.1)

In singoli pazienti, in caso di problemi di tolleranza, gli studi clinici hanno indicato che può essere presa in considerazione una riduzione della dose ad un minimo di 200 mg. Nel trattamento degli episodi depressivi nel disturbo bipolare, il trattamento deve essere iniziato da medici con esperienza nel trattamento del disturbo bipolare.

Pazienti anziani

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

L'efficacia e la sicurezza non sono state valutate in pazienti al di sopra dei 65 anni con episodi depressivi nell'ambito del disturbo bipolare.

Bambini ed adolescenti

La sicurezza e l'efficacia della quetiapina nei bambini e negli adolescenti non sono state valutate.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio.

Compromissione epatica

La quetiapina viene ampiamente metabolizzata nel fegato. Pertanto la quetiapina deve essere impiegata con cautela in pazienti con insufficienza epatica nota, particolarmente durante il periodo iniziale di titolazione della dose.

La dose iniziale di quetiapina nei pazienti con compromissione della funzione epatica deve essere di 25 mg/die. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato con incrementi giornalieri di 25-50 mg 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.
- La somministrazione concomitante di inibitori del citocromo P450 3 A4 quali gli inibitori dell'HIV-proteasi, gli antimicotici azolici, l'eritromicina, la claritromicina ed il nefazodone, è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Suicidio/pensieri suicidario o peggioramento clinico

La depressione nel disturbo bipolare è associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidari, di autolesionismo e suicidio (eventi collegati al suicidio). Questo rischio persiste fino ad una significativa remissione. Poiché per le prime settimane e oltre di trattamento può non verificarsi un miglioramento, i pazienti devono essere monitorati da vicino fino a che tale miglioramento non si verifica. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi di guarigione.

Negli studi clinici su pazienti con episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare è stato osservato un aumento del rischio di eventi collegati al suicidio in giovani pazienti adulti di età inferiore ai 25 anni, trattati con quetiapina, rispetto a quelli trattati con placebo (3,0% vs. 0%, rispettivamente).

Sonnolenza

Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi correlati, quali sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare, l'insorgenza è stata

osservata di solito durante le prime tre settimane di trattamento ed era principalmente di intensità da lieve a moderata. I pazienti con depressione bipolare che sviluppano sonnolenza di intensità grave possono richiedere contatto più frequente per un minimo di 2 settimane dell'insorgenza della sonnolenza, o fino al miglioramento dei sintomi. Può inoltre essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Disturbi cardiovascolari

La quetiapina deve essere impiegata con cautela in pazienti con patologie cardiovascolari note, patologie cerebrovascolari o con altre condizioni che predispongano all'ipotensione. La quetiapina può indurre ipotensione ortostatica in particolare durante il periodo iniziale di titolazione della dose. Se ciò accade si prenda in considerazione la riduzione del dosaggio o una titolazione graduale.

Convulsioni

Gli studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di convulsioni in pazienti trattati con quetiapina o placebo. Come per gli altri antipsicotici, si raccomanda cautela in caso di trattamento di pazienti con storia di convulsioni (vedi paragrafo 4.8).

Discinesia tardiva

Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia con quetiapina (vedi paragrafo 4.8).

Sindrome Neurolettica Maligna

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

Grave neutropenia

Nell'ambito di studi clinici sulla quetiapina sono stati segnalati occasionalmente casi di grave neutropenia (conta dei neutrofili $<0,5 \times 10^9/L$). La maggior parte dei casi di grave neutropenia si sono manifestati entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Apparentemente ciò non era dipendente dalla dose. Durante l'esperienza post-marketing casi di leucopenia e/o neutropenia si sono risolti dopo cessazione della terapia con quetiapina. Una preesistente bassa conta dei globuli bianchi (WBC) e precedenti di neutropenia farmaco-indotta rappresentano possibili fattori di rischio per la neutropenia. La quetiapina deve essere sospesa in pazienti con una conta dei neutrofili $<1,0 \times 10^9/L$. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per individuare segni e sintomi di infezione e la conta dei neutrofili deve essere monitorata (fintanto che essi non siano superiori a $1,5 \times 10^9/L$). (vedere paragrafo 5.1)

Lipidi

In studi clinici sulla quetiapina è stato osservato un aumento dei valori di trigliceridi e colesterolo (vedere paragrafo 4.8). L'aumento dei lipidi deve essere gestito con opportuno trattamento clinico.

Sintomi extrapiramidali

Negli studi clinici controllati con placebo quietapina è stata associata ad un aumento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali rispetto al placebo in pazienti trattati per episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni

Vedere anche paragrafo 4.5.

L'uso concomitante di quetiapina e un forte induttore degli enzimi epatici quali carbamazepina o fenitoina determinerà un sostanziale calo delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina con probabili influenze

sull'efficacia della terapia con quetiapina. Nei pazienti in trattamento con un induttore degli enzimi epatici il trattamento con quetiapina deve essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici della quetiapina siano superiori ai rischi derivanti dalla sospensione del trattamento con l'induttore degli enzimi epatici. È importante che qualsiasi alterazione del trattamento con l'induttore avvenga gradualmente e, se necessario, si sostituisca l'induttore con un non-induttore (ad es. il sodio valproato).

Iperglicemia

Durante il trattamento con quetiapina sono stati segnalati casi molto rari di iperglicemia o esacerbazione di un diabete pre-esistente. Si raccomanda pertanto un adeguato monitoraggio clinico dei pazienti diabetici e dei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di diabete mellito (vedi anche paragrafo 4.8).

Tromboembolismo Venoso

Con i farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso. Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio per il tromboembolismo venoso, prima e durante il trattamento con Quetiapina Arrow devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per il tromboembolismo venoso.

Prolungamento dell'intervallo QT

Negli studi clinici e quando impiegata conformemente alle istruzioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto la quetiapina non è stata associata ad alcun persistente prolungamento dell'Intervallo QT assoluto. Un prolungamento dell'intervallo QT è stato tuttavia osservato in caso di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Come con altri farmaci antipsicotici è necessaria prudenza nei casi in cui la quetiapina venga prescritta in pazienti con patologia cardiovascolare o anamnesi familiare di prolungamento dell'intervallo QT. Occorre esercitare cautela anche nei casi in cui quetiapina venga prescritta contemporaneamente a farmaci noti per prolungare l'intervallo QTc e a farmaci neurolettici, soprattutto negli anziani, nei pazienti con sindrome del QT lungo congenita, con insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.5).

Sospensione

Sono stati osservati sintomi acuti da sospensione, tra i quali insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità, dopo l'interruzione improvvisa di quetiapina. Si consiglia una sospensione graduale nell'arco di un periodo di almeno 1-2 settimane (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza

La quetiapina non è approvata per il trattamento di pazienti con psicosi correlata alla demenza.

In studi randomizzati controllati verso placebo con alcuni degli antipsicotici atipici è stato osservato un aumento triplice degli incidenti cerebrovascolari nella popolazione con demenza. Non è noto il meccanismo dietro questo aumento del rischio. Non si può escludere un rischio maggiore per altri antipsicotici oppure per altre popolazioni di pazienti. La quetiapina deve essere usata con prudenza in pazienti che sono maggiormente a rischio di ictus.

In una meta-analisi con antipsicotici atipici è stato osservato che i pazienti anziani affetti da psicosi correlata a demenza sono maggiormente a rischio di morte rispetto a quelli trattati con placebo. La frequenza di mortalità per pazienti trattati con quetiapina in due studi controllati verso placebo della durata di 10 settimane con la stessa popolazione di pazienti (n=710; età media 83 anni, intervallo: 56-99 anni) è stata tuttavia 5,5% rispetto al 3,2% del gruppo trattato con placebo. I pazienti coinvolti in questi studi sono deceduti per una varietà di cause riconducibili a quanto atteso per questa popolazione. Questi dati non mostrano alcuna relazione causale tra il trattamento con quetiapina ed i casi di morte di pazienti anziani con demenza.

Informazioni supplementari

Sono disponibili dati limitati circa l'utilizzo di quetiapina in associazione con divalproex o litio per il trattamento degli episodi maniacali di grado da moderato a grave; la terapia combinata è stata tuttavia ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati hanno mostrato un effetto additivo in settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato un effetto additivo in settimana 6. Non sono disponibili dati relativamente all'associazione oltre la settimana 6.

Altro

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Le compresse di Quietapina Arrow 25 mg contengono i coloranti Giallo Tramonto (E110) e Rosso Allura (E129) che possono causare reazioni allergiche.

Le compresse di Quietapina Arrow 150 mg contengono il colorante Rosso Allura (E129) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

CYP3A4 è il principale enzima del sistema del citocromo P450 coinvolto nel metabolismo della quetiapina. In uno studio di interazione su soggetti sani la somministrazione concomitante di quetiapina (25 mg) e ketoconazolo (inibitore del CYP3A4) ha determinato un aumento di 5-8 volte dell'AUC della quetiapina. Di conseguenza viene controindicato l'uso concomitante di quetiapina e un inibitore del CYP3A4. Si sconsiglia inoltre l'ingestione di quetiapina e succo di pompelmo.

Nell'ambito di uno studio a dose multipla inteso a valutare la farmacocinetica della quetiapina quando somministrata prima e durante un trattamento con carbamazepina (un noto induttore degli enzimi epatici) si è dimostrato che la carbamazepina aumenta in modo significativo la clearance della quetiapina. Questo aumento di clearance ha ridotto l'esposizione sistemica della quetiapina (misurata tramite AUC) in media del 13% rispetto all'esposizione durante la somministrazione della quetiapina da sola; in alcuni pazienti è stato comunque osservato un effetto maggiore. Come conseguenza di tale interazione le concentrazioni plasmatiche possono diminuire con possibile effetto sull'efficacia della quetiapina.

L'associazione di quetiapina e fenitoina (induttore del sistema enzimatico microsomiale) provoca un incremento della clearance della quetiapina (circa 450%). Nei pazienti in trattamento con un induttore degli enzimi epatici il trattamento con quetiapina deve essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici derivanti da questa terapia siano superiori ai rischi derivanti dalla sospensione del trattamento con l'induttore degli enzimi epatici. È importante che qualsiasi alterazione del trattamento con l'induttore avvenga gradualmente e, se necessario, si sostituisca l'induttore con un non-induttore (ad es. il sodio valproato) (vedere anche 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. Al contrario la contemporanea somministrazione di tioridazina provoca un incremento della clearance di quetiapina pari a circa il 70%.

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

La quetiapina non modifica il profilo farmacocinetico del litio in caso di associazione terapeutica.

In caso di somministrazione concomitante di acido valproico e quetiapina non si è verificata alcuna alterazione farmacocinetica clinicamente rilevante. Non sono stati effettuati studi formali di interazione con preparati ordinari per il trattamento delle malattie cardiovascolari.

È richiesta cautela in caso di uso concomitante di altri farmaci che possono casuare squilibri elettrolitici o prolungare l'intervallo QT.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

La sicurezza e l'efficacia della quetiapina non sono state valutate durante il periodo di gravidanza umana (vedere paragrafo 5.3). Fino ad ora, nei test su animali non ci sono indicazioni di danni, non è stata comunque esaminata una possibile influenza sul feto. Pertanto in caso di gravidanza la quetiapina deve essere somministrata solamente se il beneficio giustifica i potenziali rischi. In seguito a gravidanze esposte a quetiapina sono stati osservati casi di astinenza nei neonati.

I neonati esposti agli agenti antipsicotici (inclusa quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse inclusi sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che dopo il parto possono variare in gravità e durata. Sono stati riferiti casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, sofferenza respiratoria e disturbo della nutrizione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente.

Allattamento:

La quantità di quetiapina secreta nel latte materno non è nota. Pertanto si deve consigliare alle donne che allattano al seno di evitare l'allattamento durante l'assunzione di quetiapina.

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 macchine fino a che non è nota la sensibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più frequentemente riportate con la quetiapina consistono in sonnolenza, capogiri, secchezza delle fauci, lieve astenia, stipsi, tachicardia, ipotensione ortostatica e dispepsia.

Come con altri antipsicotici la quetiapina può essere associata ad incremento ponderale, sincope, sindrome neurolettica maligna, leucopenia, neutropenia ed edema periferico.

L'incidenza delle possibili reazioni avverse associate all'uso di quetiapina è di seguito tabulata, secondo il formato raccomandato dal CIOMS (CIOMS III Working Group; 1995).

La frequenza degli effetti indesiderati riportati di seguito è definita usando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$)

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Leucopenia ¹

Non comune:	Eosinofilia, trombocitopenia
Non nota:	Neutropenia ¹
Disturbi del sistema immunitario	
non comune:	ipersensibilità
Molto raro:	shock anafilattico ⁶
Patologie endocrine	
Comune:	Iperprolattinemia ¹⁶
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune:	Aumento dell'appetito
Molto raro:	diabete mellito ^{1,5,6}
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Sogni anomali e incubi
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	capogiri ^{4,17} , sonnolenza ^{2,17} , cefalea
Comune:	sincope ^{4,17} , sintomi extrapiramidali ^{1,13}
non comune:	convulsioni ¹ , sindrome delle gambe senza riposo, disartria
Molto raro:	discinesia tardiva ⁶
Patologie cardiache	
comune:	tachicardia ⁴
Patologie dell'occhio	
Comune:	Visione offuscata
Patologie vascolari	
Comune:	ipotensione ortostatica ^{4,17}
Non nota:	Con i farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolismo polmonare e casi di trombosi venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	rinite
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	secchezza delle fauci
Comune:	stipsi, dispepsia
Non comune:	Disfagia ⁸
Patologie epatobiliari	
Raro:	ittero ⁶
Molto raro:	epatite ⁶
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto raro:	angioedema ⁶ , sindrome di Stevens-Johnson ⁶
Patologie dell'apparato riproduttivo e della	

mammella Raro:	Priapismo, galattorrea
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	
Non nota:	Sindrome da astinenza da droga neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Raro:	Sintomi da sospensione (interruzione) ^{1, 10} Lieve astenia, edema periferico, irritabilità sindrome neurolettica maligna ¹
Esami diagnostici Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	Aumento dei livelli sierici dei trigliceridi ¹¹ , aumento dei livelli di colesterolo totale (per lo più dei livelli di colesterolo LDL) ¹² , aumento ponderale Aumento dei livelli delle transaminasi sieriche (ALT, AST) ³ , riduzione della conta dei neutrofili, incremento del glucosio ematico fino a livelli iperglicemici ⁷ Aumento dei livelli di gamma-GT ³ , diminuzione del numero delle piastrine ¹⁴ Aumento della creatina fosfochinasi nel sangue ¹⁵

- (1) Vedere paragrafo 4.4.
- (2) È possibile che si manifesti sonnolenza, solitamente durante le prime due settimane di trattamento, che di norma si risolve continuando la somministrazione di quetiapina.
- (3) Sono stati osservati aumenti asintomatici delle transaminasi sieriche (ALT, AST) o dei livelli gamma-GT in alcuni pazienti in trattamento con quetiapina. Questi innalzamenti sono stati normalmente reversibili dopo continuazione del trattamento con quetiapina.
- (4) Come gli altri antipsicotici con attività di blocco dei recettori alfa1 adrenergici, la quetiapina può comunemente indurre ipotensione ortostatica con vertigini, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto durante il periodo iniziale di titolazione della dose (vedere paragrafo 4.4).
- (5) In casi molto rari è stato osservato un aggravamento di un diabete pre-esistente.
- (6) Il calcolo della frequenza degli eventi avversi deriva dalle segnalazioni pervenute dopo la commercializzazione del prodotto.
- (7) Glucosio ematico a digiuno ≥ 126 mg/dL oppure glucosio ematico non a digiuno ≥ 200 mg/dL almeno in un'occasione.
- (8) Un aumento nella frequenza della disfagia con quetiapina vs placebo è stato osservato solo negli studi clinici sulla depressione bipolare.
- (9) Sulla base di un aumento del peso ponderale $>7\%$. Si verifica principalmente durante le prime settimane di trattamento negli adulti.
- (10) Sono stati osservati i seguenti sintomi da sospensione, più frequentemente negli studi clinici acuti in monoterapia controllati con placebo, che valutavano i sintomi dovuti a interruzione: insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni aumentava in maniera significativa dopo una settimana dall'interruzione.
- (11) Trigliceridi ≥ 200 mg/dL (≥ 2.258 mmol/L) in almeno un'occasione.

- (12) Colesterolo ≥ 240 mg/dL (≥ 6.2064 mmol/L) in almeno un'occasione.
- (13) Vedere il testo sottostante.
- (14) Piastrine $\leq 100 \times 10^9$ /L in almeno un'occasione.
- (15) Sulla base di rapporti di eventi avversi da studi clinici di aumento di creatina fosfochinasi nel sangue non associata a sindrome neurolettica maligna.
- (16) Livelli di prolattina (pazienti >18 anni di età): >20 μ g/L ($>869,56$ pmol/L) uomini; >30 μ g/L ($>1304,34$ pmol/L) donne in ogni momento.
- (17) Può causare cadute.

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. Questi effetti vengono considerati effetti di classe.

In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era del 8,9% per la quietapina rispetto al 3,8% per il placebo, anche se l'incidenza degli eventi avversi individuali (ad es. acatisia, disturbi extrapiramidali, tremore, discinesia, distonia, irrequietezza, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) era generalmente bassa e non superava il 4% in qualsiasi gruppo di trattamento. In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla schizofrenia e la mania bipolare l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per quietapina e 8,0% per il placebo; mania bipolare: 11,2 % per quietapina e 11,4% per il placebo).

Il trattamento con quietapina è risultato associato ad una lieve riduzione dose-dipendente dei livelli degli ormoni tiroidei, in particolare del T₄ totale e del T₄ libero. La riduzione del T₄ totale e del T₄ libero è massima durante le prime 2-4 settimane di trattamento con quietapina e le concentrazioni di ormoni tiroidei non si riducono ulteriormente nel corso della terapia a lungo termine. In quasi tutti i casi, gli effetti sul T₄ totale e T₄ libero si sono risolti con la sospensione del trattamento con quietapina, indipendentemente dalla durata del trattamento. Solamente alle dosi più elevate sono stati riscontrati decrementi più contenuti dei livelli di T₃ totale e di T₃ inversa. Non sono state rilevate variazioni dei livelli di TBG ed in genere aumenti associati dei livelli di TSH (ormone stimolante la tiroide), ciò ad indicare che la quietapina non provoca un ipotiroidismo clinicamente rilevante.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati eventi letali in studi clinici in seguito ad un sovradosaggio acuto di 13,6 grammi e dopo la commercializzazione del farmaco in seguito alla somministrazione di quietapina da sola in dosi non inferiori a 6 grammi. Sono stati comunque riportati anche casi di sopravvivenza dopo sovradosaggi acuti fino a 30 grammi. Nell'esperienza post-marketing vi sono state segnalazioni molto rare di sovradosaggio di quietapina sola che hanno causato morte o coma oppure prolungamento dell'intervallo QT.

I pazienti con grave malattia cardiovascolare pre-esistente possono essere maggiormente a rischio di effetti da sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4).

In generale, i segni e i sintomi riferiti erano imputabili ad un aumentato effetto delle proprietà farmacologiche note del farmaco, quali sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione.

Non esiste un antidoto specifico per quietapina. In caso di intossicazione grave deve essere presa in esame 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, e monitoraggio e supporto della funzionalità cardiovascolare. Mentre non è stato investigato come poter prevenire l'assorbimento in caso di sovradosaggio, deve essere considerata la possibilità di effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione, se il paziente si trova in stato di incoscienza) e di somministrare carbone attivo insieme con un lassativo.

Un'attenta supervisione medica e un monitoraggio continuo dovrebbero essere eseguiti fino ad un completo recupero del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici; Diazepine, oxazepine e tiazepine
Codice ATC: N 05 AH 04

Meccanismo di azione

La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico.

La quetiapina ed il metabolita attivo *N*-desalchil quetiapina interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitori. Quetiapina e *N*-desalchil quetiapina presentano affinità per i recettori cerebrali serotonergici (5HT₂) e dopaminergici D1 e D2. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori serotonergici 5HT₂ rispetto ai recettori D2 contribuiscano alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione ad indurre reazioni extrapiramidali (EPS) della quetiapina. In aggiunta *N*-desalchil quetiapina ha un'elevata affinità per il trasportatore della norepifenifrina (NET). Quetiapina e *N*-desalchil quetiapina possiedono inoltre elevata affinità per i recettori istaminergici e α 1 adrenergici e un'affinità ridotta per i recettori α 2 adrenergici e per i recettori serotonergici 5HT_{1A}. La quetiapina non presenta un'apprezzabile affinità per i recettori colinergici muscarinici o per i recettori benzodiazepinici.

Effetti farmacodinamici

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

Nei test preclinici di predittività delle reazioni extrapiramidali, quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici di riferimento dimostrando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori dopaminergici D2. La quetiapina provoca solo una debole catalessia 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 dell'area mesolimbica senza effetto sull'area 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. I risultati di queste prove indicano che la quetiapina possiede una disposizione minima ad indurre reazioni extrapiramidali e si è ipotizzato che farmaci con ridotta potenzialità ad indurre reazioni extrapiramidali abbiano anche una più bassa disposizione a provocare discinesia tardiva (vedi paragrafo 4.8).

Non è noto in che misura il metabolita *N*-desalchil quietapina contribuisca all'attività farmacologica di quietapina nell'uomo.

Efficacia clinica

In tre studi clinici controllati verso placebo in cui quetiapina è stata somministrata a pazienti schizofrenici in dosi variabili non vi è stata nessuna differenza nell'incidenza di reazioni extrapiramidali o nell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra il gruppo trattato con quetiapina e il gruppo placebo. In uno studio controllato verso placebo condotto per valutare dosi fisse di quetiapina comprese tra 75 e 750 mg/die non è stato rilevato aumento delle reazioni extrapiramidali o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

In quattro studi controllati verso placebo sono state valutate dosi di quetiapina fino a 800 mg/die per il trattamento della mania di grado da moderato a grave, (due dei quattro studi sono stati condotti in monoterapia e due con l'aggiunta di litio o acido valproico). Non sono state osservate differenze, nei gruppi di trattamento, tra quetiapina e placebo nell'incidenza degli effetti extrapiramidali o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

In studi clinici controllati verso placebo, nei pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza, l'incidenza di eventi avversi cerebrovascolari per 100 pazienti non è stata più alta nei pazienti trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo.

Due studi in monoterapia intesi a valutare il trattamento degli episodi di mania di grado da moderato a grave hanno mostrato un effetto migliore della quetiapina rispetto al placebo nel ridurre i sintomi maniacali alla settimana 3 ed alla settimana 12. Non sono disponibili dati da studi a lungo termine che indichino che la quetiapina sia in grado di prevenire successivi periodi maniacali o depressivi. Sono disponibili dati limitati circa l'utilizzo di quetiapina in associazione con acido valproico o litio per il trattamento degli episodi maniacali di grado da moderato a grave alla settimana 3 e 6. Tale associazione è stata comunque ben tollerata. I dati hanno mostrato un effetto additivo in settimana 3. Un altro studio non ha mostrato un effetto additivo intorno alla settimana 6. Non sono disponibili dati relativamente alla somministrazione dell'associazione dopo la settimana 6.

La dose media di quetiapina nell'ultima settimana nei pazienti responder è stata di circa 600 mg/die e circa l'85% dei pazienti responder hanno assunto una dose variabile da 400 a 800 mg/die.

In 4 studi clinici della durata di 8 settimane in pazienti con episodi depressivi di grado da moderato a grave nel disturbo bipolare di tipo I e di tipo II, 300 mg e 600 mg di quetiapina a rilascio immediato l'esito rilevante è stato superiore in maniera significativa rispetto a quello nei pazienti trattati con placebo: il miglioramento medio del MADRS e per la risposta definita come un miglioramento di almeno 50% nel punteggio totale MADRS rispetto al basale. Non c'erano differenze nella grandezza dell'effetto tra i pazienti trattati con 300 mg di quetiapina a rilascio immediato e quelli trattati con dosi di 600 mg.

Nella fase di proseguimento in due di questi studi, è stato dimostrato che il trattamento a lungo termine di pazienti che rispondevano a dosi di 300 mg e 600 mg di quetiapina a rilascio immediato era efficace rispetto al trattamento con placebo nei confronti dei sintomi depressivi ma non rispetto a sintomi maniacali.

In due studi sulla prevenzione della recidiva che valutavano la quetiapina in associazione con stabilizzatori dell'umore, in pazienti con episodi maniacali, o di umore depresso o misto, la combinazione con quetiapina è stata superiore alla monoterapia con stabilizzatori dell'umore nell'aumentare il tempo alla recidiva di qualsiasi evento dell'umore (maniacale, misto o depresso). La quetiapina veniva somministrata due volte al giorno per un totale di 400-800 mg al giorno come terapia associata a litio o valproato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che quetiapina è efficace nella schizofrenia e nella mania quando viene somministrata due volte al giorno benché abbia un'emivita farmacocinetica di circa 7 h. Ciò è ulteriormente supportato dai dati emersi da uno studio con PET, che ha identificato che per la quetiapina, l'occupazione dei recettori 5HT₂ e D₂ è mantenuta fino a 12 h. La sicurezza e l'efficacia di dosi maggiori di 800 mg/die non è stata valutata.

L'efficacia a lungo termine della quetiapina nella prevenzione delle recidive della schizofrenia non è stata verificata tramite studi clinici in singolo cieco. Nell'ambito di studi "in aperto" su pazienti schizofrenici, la quetiapina ha mantenuto efficacemente il miglioramento clinico nei pazienti in trattamento continuato, i quali avevano inizialmente mostrato di rispondere al trattamento. Ciò è indicativo di un effetto a lungo termine.

In studi in monoterapia controllati con placebo su pazienti con conta dei neutrofili al basale $\geq 1.5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno un evento di conta dei neutrofili $< 1.5 \times 10^9/L$ è stata di 1,72% nei pazienti trattati con quetiapina rispetto allo 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 al basale $\geq 1.5 \times 10^9/L$), l'incidenza di almeno un evento di conta dei neutrofili $< 0.5 \times 10^9/L$ era di 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina e 0% nei pazienti trattati con placebo e l'incidenza $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ era di 0,75% in pazienti trattati con quetiapina e 0,11% in pazienti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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. Il legame di quetiapina con le proteine plasmatiche è pari a circa l'83%. Le concentrazioni molari di picco allo steady-state del metabolita attivo *N*-desalchil quetiapina sono pari al 35% di quelle osservate con quetiapina. L'emivita di eliminazione di quetiapina e *N*-desalchil quetiapina sono circa di 7 e 12 ore rispettivamente.

Il profilo farmacocinetico di quetiapina e *N*-desalchil quetiapina sono lineari entro il range di dosaggi autorizzati. Il profilo farmacocinetico di quetiapina non differisce tra i due sessi.

Nell'anziano il valore medio di clearance della quetiapina è all'incirca 30-50% più basso rispetto al valore riscontrato in soggetti adulti di 18-65 anni

Il valore medio di clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% in soggetti con grave insufficienza renale (valore di clearance della creatinina inferiore a $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) e in soggetti con insufficienza epatica (cirrosi alcolica epatica) ma i valori individuali di clearance si mantengono nel range di normalità dei soggetti sani. La frazione di dose molare media di quetiapina libera e del metabolita attivo *N*-desalchil quetiapina è escreta nelle urine in misura $< 5\%$

Dopo somministrazione di quetiapina radiomarcata, il prodotto viene ampiamente metabolizzato a livello epatico e si ritrova immutato nelle urine e nelle feci in quantità inferiore al 5% del prodotto originale. Circa il 73% della radioattività si ritrova nelle urine e il 21% nelle feci. Il valore medio di clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% in soggetti con insufficienza epatica nota (cirrosi alcolica stabile). Poiché la quetiapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico i pazienti con insufficienza epatica possono presentare livelli plasmatici del farmaco più elevati e necessitare di un aggiustamento della dose (vedere sezione 4.2).

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

E' stato dimostrato che la quetiapina ed numerosi dei suoi metaboliti (inclusa la *N*-desalchil quetiapina) sono deboli inibitori in vitro delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 dell'uomo. *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 farmaci provochi una inibizione clinicamente rilevabile del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450. Sulla base degli studi condotti sugli animali pare che la quetiapina possa essere un induttore degli enzimi del citocromo P450. In uno specifico studio di interazione su pazienti psicotici non è stato tuttavia osservato alcun aumento dell'attività del citocromo P450 dopo la somministrazione di quetiapina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Una serie di studi di genotossicità in vitro ed in vivo non hanno dimostrato evidenza di genotossicità. Nei modelli animali sono state osservate, ad un livello di esposizione clinicamente rilevante, le seguenti deviazioni, le quali non sono ancora state confermate dalla ricerca clinica a lungo termine:

Nel ratto è stata osservata presenza di pigmentazione nella tiroide; nella scimmia *Cynomolgus* ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, riduzione dei livelli plasmatici di T3, riduzione delle concentrazioni di emoglobina e diminuzione della conta dei globuli rossi e bianchi; e nel cane opacità del cristallino e cataratta.

In considerazione di queste osservazioni è necessario confrontare i benefici del trattamento con quetiapina con i rischi per la sicurezza del paziente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

cellulosa microcristallina
calcio idrogeno fosfato, diidrato
sodio amido glicolato (tipo A)
povidone
lattosio monoidrato
magnesio stearato

Rivestimento:

Comprese da 25 mg

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato
titanio diossido (E 171)
macrogol
talco
Giallo tramonto (E 110)
Rosso Allura (E129)
Indaco Carminio (E132)

Comprese da 100 mg

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato
titanio diossido (E 171)
macrogol
talco
Ferro ossido giallo (E172)

Comprese da 150 mg:

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato
titanio diossido (E 171)
macrogol
talco
Ferro ossido giallo (E172)
Indaco Carminio (E132)
Rosso Allura (E129)

Compresse da 200 mg:

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato
titanio diossido (E 171)
macrogol
talco

Compresse da 300 mg:

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato
titanio diossido (E 171)
macrogol
talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PCV/PVDC/Alluminio in confezioni da 6, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 and 100 (5 x 20) compresse a scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Arrow Generics Ltd
Unit 2, Eastman Way, Stevenage
Hertfordshire
SG1 4SZ
UK

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2012

Agenzia Italiana del Farmaco