

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

QUETIAPINA ALTER 25 mg compresse rivestite con film
QUETIAPINA ALTER 100 mg compresse rivestite con film
QUETIAPINA ALTER 150 mg compresse rivestite con film
QUETIAPINA ALTER 200 mg compresse rivestite con film
QUETIAPINA ALTER 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

QUETIAPINA ALTER 25 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: quetiapina fumarato 28,80 mg equivalente a quetiapina base libera 25 mg.

Eccipiente: 41,18 mg di lattosio monoidrato e titanio diossido.

QUETIAPINA ALTER 100 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: quetiapina fumarato 115,20 mg equivalente a quetiapina base libera 100 mg.

Eccipiente: 164,72 mg di lattosio monoidrato e titanio diossido.

QUETIAPINA ALTER 150 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: quetiapina fumarato 172,80 mg equivalente a quetiapina base libera 150 mg.

Eccipiente: 247,08 mg di lattosio monoidrato e titanio diossido.

QUETIAPINA ALTER 200 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: quetiapina fumarato 230,40 mg equivalente a quetiapina base libera 200 mg.

Eccipiente: 329,44 mg di lattosio monoidrato e titanio diossido.

QUETIAPINA ALTER 300 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: quetiapina fumarato 345,60 mg equivalente a quetiapina base libera 300 mg.

Eccipiente: 494,16 mg di lattosio monoidrato e titanio diossido.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse bianche rivestite con film.

Le compresse da 25 mg e da 100 mg sono rotonde e biconvesse.

La compressa da 150 mg, 200 mg e da 300 mg sono oblunghe.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quetiapina Alter è indicato per il:

- trattamento della schizofrenia
- trattamento del disturbo bipolare:
 - Per il trattamento degli episodi maniacali di entità da moderata a grave nel disturbo bipolare
 - Per il trattamento di episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare

Per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti affetti da disturbo che hanno risposto in precedenza al trattamento con quetiapina.

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 Alter può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Adulti

Per il trattamento della schizofrenia

Per il trattamento della schizofrenia, Quetiapina Alter deve essere somministrato due volte al giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). Dal Giorno 4 in poi, bisogna procedere alla titolazione della dose fino a raggiungere la dose efficace standard pari a 300-450 mg/die. Tale dose può essere variata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente entro un range di 150-750 mg/die.

Per il trattamento degli episodi maniacali di entità da moderata a grave nel disturbo bipolare

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

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

Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare

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

Per la prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare

Per prevenire le recidive di episodi maniacali, misti o depressivi nel disturbo bipolare, i pazienti che hanno risposto a quetiapina per il trattamento acuto del disturbo bipolare devono proseguire la terapia allo stesso dosaggio. La dose può essere variata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità individuale entro un range di 300-800 mg/die in duplice somministrazione giornaliera. È importante utilizzare la dose minima efficace per la terapia di mantenimento.

Anziani

Come per altri antipsicotici, Quetiapina Alter deve essere somministrato con cautela negli anziani, in particolare durante il periodo iniziale di somministrazione. Può essere necessario che l'incremento progressivo della dose debba avvenire più lentamente e che la dose terapeutica giornaliera debba essere più bassa rispetto ai pazienti giovani, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente. Nei pazienti anziani la clearance plasmatica media di quetiapina è risultata ridotta del 30% - 50% in confronto ai pazienti più giovani.

L'efficacia e la sicurezza non sono stati valutati nei pazienti con età superiore ai 65 anni con episodi depressivi associati a disturbo bipolare.

Popolazione pediatrica

Quetiapina Alter 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 con 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 è ampiamente metabolizzata a livello epatico. Pertanto Quetiapina Alter deve essere impiegato con cautela in pazienti con compromissione epatica nota, particolarmente durante le fasi iniziali del trattamento. La dose iniziale di quetiapina nei pazienti con compromissione epatica dovrebbe essere di 25 mg/die. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato con incrementi giornalieri di 25 - 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 di questo prodotto.

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Poiché Quetiapina Alter è approvata per diverse indicazioni, si deve tener conto del profilo di sicurezza del farmaco rispetto alla diagnosi del singolo paziente e alla dose da somministrare.

Popolazione pediatrica

La quetiapina non deve essere utilizzata 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 d'età. Gli studi clinici con quetiapina hanno evidenziato che, in aggiunta al noto profilo di sicurezza osservato negli adulti (vedere paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si verificano con una frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento dell'appetito, innalzamento della prolattina sierica, vomito, rinite e sincope) o possono avere differenti implicazioni per bambini e adolescenti (sintomi extrapiramidali e irritabilità) mentre uno di questi non era mai stato segnalato precedentemente negli studi condotti su soggetti adulti (aumento della pressione arteriosa). Nei bambini e negli adolescenti sono state osservate anche alterazioni dei test di funzionalità tiroidea.

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

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

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico

La depressione nel disturbo bipolare è associata ad un aumentato rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino ad una remissione significativa. Poiché tale miglioramento 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, il medico deve considerare il rischio potenziale di eventi correlati al suicidio dopo brusca interruzione del trattamento con quetiapina, dovuti ai noti fattori di rischio della patologia in questione.

Anche altri disturbi psichiatrici per i quali viene prescritta la quetiapina possono essere associati ad un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Oltre a ciò, queste patologie possono esistere in 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 incremento del rischio 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%).

Nell'ambito di studi clinici condotti in pazienti con MDD, l'incidenza degli eventi correlati al suicidio rilevata in pazienti adulti giovani (età inferiore a 25 anni) era pari al 2,1% (3/144) per quetiapina e all'1,3% (1/75) per il placebo.

Uno studio retrospettivo con quetiapina per il trattamento di pazienti con disturbi depressivi maggiori sulla popolazione ha mostrato un aumento del rischio di autolesionismo e suicidio nei pazienti di età da 25 a 64 anni senza una storia di autolesionismo durante l'assunzione di quetiapina insieme ad altri antidepressivi.

Rischio metabolico

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

Sintomi extrapiramidali

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

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

Discinesia tardiva

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

Sonnolenza e capogiro

Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi ad essa correlati, quali sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare, l'insorgenza di tale evento si verifica generalmente entro i primi 3 giorni di trattamento ed è principalmente di intensità da lieve a moderata. I pazienti con depressione bipolare che manifestino sonnolenza di grave intensità possono richiedere controlli più frequenti per un periodo minimo di 2 settimane dall'insorgenza di sonnolenza, o fino

al miglioramento dei sintomi, e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Ipotensione ortostatica:

Il trattamento con quetiapina è stato associato ad ipotensione ortostatica e vertigini correlate (vedere paragrafo 4.8) i quali, analogamente alla sonnolenza, insorgono solitamente durante la fase iniziale di titolazione del dosaggio. Ciò può aumentare il verificarsi di lesioni accidentali (cadute), specialmente nella popolazione anziana. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela fino a quando non saranno a conoscenza della loro sensibilità individuale al farmaco.

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

Sindrome da apnea notturna

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

Crisi epilettiche

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

Neutropenia grave e agranulocitosi

Negli studi clinici con quetiapina sono stati riportati casi di grave neutropenia (conta dei neutrofili $<0,5 \times 10^9/L$). La maggior parte degli episodi di neutropenia grave si è verificata entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata osservata un'apparente correlazione con il dosaggio. Durante l'esperienza di post-marketing, alcuni casi hanno avuto un esito fatale. I possibili fattori di rischio per neutropenia comprendono una pre-esistente riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue (WBC) ed un'anamnesi di neutropenia iatrogena. Tuttavia, alcuni casi si sono verificati in pazienti senza fattori di rischio pre-esistenti. La somministrazione di quetiapina deve essere interrotta nei pazienti con una conta dei neutrofili $<1,0 \times 10^9/L$. I pazienti devono essere controllati per possibili segni e sintomi di infezione e la conta dei neutrofili deve essere regolarmente monitorata (fino a quando superi valori di $1,5 \times 10^9/L$) (vedere paragrafo 5.1).

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

I pazienti devono essere avvisati di riferire immediatamente la comparsa di segni/sintomi compatibili con agranulocitosi o infezione (es. febbre, debolezza, letargia, o mal di gola) in qualsiasi momento durante la terapia con Quetiapina Alter. Tali pazienti devono avere una conta leucocitaria e conta assoluta dei neutrofili (ANC) eseguita tempestivamente, soprattutto in assenza di fattori predisponenti.

Effetti anticolinergici (muscarinici)

Norquetiapina, un metabolita attivo della quetiapina, ha un'affinità di grado da moderato a forte per molteplici sottotipi di recettori muscarinici. Questo contribuisce all'insorgenza di reazioni avverse farmacologiche (ADR) che riflettono gli effetti anticolinergici quando la quetiapina è usata a dosi raccomandate, quando viene usata in concomitanza ad altri medicinali con effetti anticolinergici e in caso di sovradosaggio.

Quetiapina Alter deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono trattamenti con effetti anticolinergici (muscarinici). Quetiapina Alter deve essere usata con cautela nei pazienti con una diagnosi concomitante o una storia progressiva di ritenzione urinaria, ipertrofia prostatica clinicamente rilevante, ostruzione intestinale o condizioni correlate, aumentata pressione intraoculare o glaucoma ad angolo acuto (vedere paragrafi 4.5, 4.8, 5.1 e 4.9)

Interazioni

Vedere anche paragrafo 4.5.

L'uso concomitante di quetiapina con potenti induttori enzimatici epatici come la carbamazepina o la fenitoina riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, con possibili ripercussioni sull'efficacia della terapia. Nei pazienti trattati con induttori enzimatici epatici, il trattamento con quetiapina può essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici della terapia 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 o esacerbazione di diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, compresi alcuni casi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In taluni casi un precedente aumento del peso corporeo poteva rappresentare un fattore predisponente. Pertanto, è consigliabile un appropriato monitoraggio clinico in base alle linee-guida dell'antipsicotico utilizzato. I pazienti trattati con qualsiasi farmaco antipsicotico, quetiapina inclusa, devono essere monitorati per possibili segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), mentre i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere regolarmente controllati per un possibile peggioramento del controllo del glucosio. Il peso deve essere sottoposto a controlli regolari.

Lipidi

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

Prolungamento dell'intervallo QT

La quetiapina, negli studi clinici e durante l'uso secondo le istruzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), non è stata associata a 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 familiari di prolungamento del QT. È necessario prestare cautela 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).

Cardiomiopatia e miocardite

Sono stati segnalati casi di cardiomiopatia e miocardite nell'ambito di studi clinici e nel corso dell'esperienza di post-marketing. Nei pazienti con sospetta cardiomiopatia o miocardite deve essere presa in considerazione l'interruzione della quetiapina.

Reazioni avverse cutanee gravi

Le reazioni avverse cutanee gravi (SCARs), che includono la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la Necrolisi Epidermica Tossica (TEN), Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP), Eritema Multiforme (EM) e la Reazione da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS) che possono essere potenzialmente letali o fatali sono state segnalate molto raramente durante il trattamento con Quetiapina Alter. Le SCARs si presentano comunemente con uno o più dei seguenti sintomi: eruzione cutanea estesa che può essere pruriginosa o associata a pustole, dermatite esfoliativa, febbre, linfadenopatia e possibile eosinofilia o neutrofilia. La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro 4 settimane dopo l'inizio della terapia con Quetiapina Alter, alcune reazioni DRESS si sono verificate entro 6 settimane dopo l'inizio della terapia con Quetiapina Alter. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni avverse cutanee gravi, il trattamento con Quetiapina Alter deve essere interrotto immediatamente e una terapia alternativa deve essere presa in considerazione.

Interruzione del trattamento

Dopo improvvisa interruzione del trattamento con quetiapina, sono stati riportati sintomi da sospensione acuta quali 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 della quetiapina 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. La quetiapina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con fattori di rischio per ictus.

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

Pazienti anziani con sindrome di Parkinson (SP)/parkinsonismo

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

Disfagia

Con quetiapina è stata riportata disfagia (vedere paragrafo 4.8). La quetiapina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti a rischio di polmonite ab ingestis.

Stipsi e ostruzione intestinale

La stipsi rappresenta un fattore di rischio per l'ostruzione intestinale. Stipsi e ostruzione intestinale sono stati riportati con quetiapina (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Sono compresi casi fatali in pazienti che hanno un maggior rischio di ostruzione intestinale, inclusi quelli in trattamento con terapie multiple

concomitanti che riducono la motilità intestinale e/o quelli che potrebbero non riportare sintomi di stipsi. I pazienti con ostruzione intestinale/ileo devono essere sottoposti a un attento monitoraggio e a cure urgenti.

Tromboembolismo venoso (VTE)

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

Pancreatite

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

Informazioni aggiuntive

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

Lattosio

Quetiapina Alter compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Uso improprio e abuso

Sono stati riportati casi di uso improprio e abuso. Potrebbe essere necessario prestare cautela quando si prescrive quetiapina a pazienti con una storia di abuso di alcool o droga.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché la quetiapina esplica la sua attività principale sul sistema nervoso centrale, la quetiapina deve essere somministrata con cautela in associazione con altri farmaci ad attività centrale e con alcool.

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

La co-somministrazione di antidepressivi a base di imipramina (un noto inibitore del CYP2D6) o fluoxetina (un noto inibitore del CYP3A4 e del CYP2D6) non altera in modo significativo il profilo farmacocinetico della quetiapina.

La contemporanea somministrazione degli antipsicotici risperidone o aloperidolo non altera in modo significativo 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 di quetiapina.

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

La somministrazione contemporanea di valproato di sodio e quetiapina non influenza in modo clinicamente rilevante le farmacocinetiche dei due prodotti. In uno studio retrospettivo su bambini/adolescenti che hanno ricevuto valproato, quetiapina o entrambi, è stata riscontrata un'alta incidenza di leucopenia e neutropenia nel gruppo in terapia con l'associazione dei due farmaci rispetto ai gruppi in monoterapia.

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Primo trimestre

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

Terzo trimestre

I neonati esposti al trattamento con antipsicotici (fra cui quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di manifestare reazioni avverse, fra cui sintomi extrapiramidali e/o sintomi di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi della nutrizione. Di conseguenza, i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

Allattamento

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

Fertilità

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

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 suscettibilità individuale a questo effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comunemente osservate con quetiapina ($\geq 10\%$) sono sonnolenza, capogiro, cefalea, secchezza delle fauci, sintomi di astinenza (interruzione), aumenti dei livelli sierici di trigliceridi, aumenti del colesterolo totale (prevalentemente colesterolo LDL), diminuzioni del colesterolo HDL, incremento ponderale, diminuzione dell'emoglobina e sintomi extrapiramidali. Come per altri antipsicotici, l'uso di quetiapina è stato associato ad incremento ponderale, sincope, sindrome maligna da neurolettici, leucopenia, neutropenia ed edema periferico.

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

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

Tabella 1: ADR associate alla terapia con quetiapina

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

| Classificazione per organi e sistemi | Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non nota |
|--|---|--|---|------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Diminuzione dell'emoglobina ²² | Leucopenia ^{1, 28} , diminuzione della conta dei neutrofili, aumento degli eosinofili ²⁷ | Neutropenia ¹ , Trombocitopenia, anemia, diminuzione della conta delle piastrine ¹³ | Agranulocitosi ²⁶ | | |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità (incluse reazioni allergiche cutanee) | | Reazione anafilattica 5 | |
| Patologie endocrine | | Iperprolattinemia ¹⁵ , diminuzione della T ₄ | Diminuzione della T ₃ libera ²⁴ , ipotiroidismo | | Secrezione inappropriata dell'ormone | |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---|-------------------|--|
| | | totale ²⁴ , diminuzione della T ₄ libera ²⁴ , diminuzione della T ₃ totale ²⁴ , aumento del TSH ²⁴ | o ²¹ | | antidiuretic o | |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> | Aumento dei livelli di trigliceridi nel sangue ^{10,30} , Aumento del colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL) ^{11,30} , Diminuzione del colesterolo HDL ^{17,30} , Aumento ponderale ^{8,30} | Aumento dell'appetito, aumento della glicemia fino a livelli iperglicemici ^{6,30} | Iponatriemia ¹⁹ , diabete mellito ^{1,5} Esacerbazione del diabete pre-esistente | Sindrome metabolica ²⁹ | | |
| <i>Disturbi psichiatrici</i> | | Sogni anomali e incubi, ideazione suicidaria e comportamento suicidario ²⁰ | | Sonnambulismo ed altri eventi correlati come parlare nel sonno e disturbo dell'alimentazione correlato al sonno | | |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | Capogiro ^{4,16} , sonnolenza ^{2,16} , cefalea, sintomi extrapiramidali ^{1,21} | Disartria | Crisi epilettiche ¹ , sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva ^{1,5} , sincope ^{4,16} Stato confusionale | | | |

| | | | | | | |
|--|-----------------------|--|--|--|---|---|
| <i>Patologie cardiache</i> | | Tachicardia ⁴ , palpitazioni ² 3 | Prolungamento dell'intervallo QT ^{1,12,18} , bradicardia ³ 2 | | | Cardiomiopatia e miocardite |
| <i>Patologie dell'occhio</i> | | Visione offuscata | | | | |
| <i>Patologie vascolari</i> | | Ipotensione ortostatica ⁴ , 16 | | Tromboembolismo venoso ¹ | | Ictus ³³ |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | | Dispnea ²³ | Rinite | | | |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | Secchezza delle fauci | Stipsi, dispepsia, vomito ²⁵ | Disfagia ⁷ | Pancreatite ¹ , ostruzione intestinale/ileo | | |
| <i>Patologie epatobiliari</i> | | Aumento dei livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) ³ Aumento dei livelli di gamma-GT ³ | Aumento dei livelli sierici di aspartato aminotransferasi (AST) ³ | Ittero ⁵ , epatite | | |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | | | | | Angioedema ⁵ , sindrome di Stevens-Johnson ⁵ | Necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme, Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) Eruzione da farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS), |

| | | | | | | |
|--|--|---|----------------------|---|--------------|--|
| | | | | | | Vasculite cutanea |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | | | | Rabdomiolisi | |
| Patologie renali e urinarie | | | Ritenzione urinaria | | | |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali | | | | | | Sindrome da astinenza neonatale da farmaci ³¹ |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | Disfunzioni sessuali | Priapismo, galattorrea, gonfiore mammario, disturbi mestruali | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Sintomi di astinenza (interruzione) ^{1,9} | Astenia lieve, edema periferico, irritabilità, piressia | | Sindrome maligna da neurolettici 1 ipotermia | | |
| Esami diagnostici | | | | Aumento della creatinafosfochinasi ¹⁴ | | |

1. Vedere paragrafo 4.4.
2. Può verificarsi sonnolenza, generalmente durante le prime due settimane di trattamento, che si risolve solitamente proseguendo la somministrazione di quetiapina.
3. In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici (scostamento da normale a $\geq 3X$ LSN in qualsiasi momento) delle transaminasi sieriche (ALT, AST) o delle gamma-GT. Tali aumenti sono stati generalmente reversibili proseguendo la terapia con quetiapina.
4. Come con altri antipsicotici con attività alfa1 bloccante adrenergica, quetiapina può comunemente indurre ipotensione ortostatica, associata a capogiri, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, specialmente durante la fase iniziale di titolazione (vedere paragrafo 4.4).
5. Il calcolo delle frequenze per queste ADR deriva esclusivamente dai dati di post-marketing.

6. Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) o glicemia non a digiuno ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) in almeno un'occasione.
7. Un aumento del tasso di disfagia con quetiapina rispetto al placebo è stato osservato solo negli studi clinici nella depressione bipolare.
8. Basato su un aumento ponderale $>7\%$ rispetto al peso basale. Si verifica prevalentemente durante le prime settimane di trattamento negli adulti.
9. I seguenti sintomi da astinenza sono stati osservati più frequentemente in studi clinici in acuto, in monoterapia controllati verso placebo, che hanno valutato i sintomi da sospensione: insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiro ed irritabilità. L'incidenza di queste reazioni è diminuita significativamente dopo 1 settimana dall'interruzione del farmaco.
10. Trigliceridi ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pazienti con età ≥ 18 anni) o ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pazienti con età < 18 anni), in almeno un'occasione.
11. Colesterolo ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pazienti con età ≥ 18 anni) o ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pazienti con età < 18 anni), in almeno un'occasione. È stato osservato con frequenza molto comune un aumento del colesterolo LDL ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). La variazione media tra i pazienti che hanno riportato questo aumento era pari a $41,7$ mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Vedere testo sottostante.
13. Piastrine $\leq 100 \times 10^9/L$ in almeno un'occasione.
14. Basati su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi ad aumento della creatinfosfochinasi non associato a sindrome maligna da neurolettici
15. Livelli di prolattina (pazienti > 18 anni di età): > 20 $\mu\text{g/L}$ ($> 869,56$ pmol/L) maschi; > 30 $\mu\text{g/L}$ ($> 1304,34$ pmol/L) femmine, in qualunque momento di osservazione.
16. Possono provocare cadute.
17. Colesterolo HDL: < 40 mg/dL ($1,025$ mmol/L) maschi; < 50 mg/dL ($1,282$ mmol/L) femmine in qualsiasi momento.
18. Incidenza di pazienti con QTc passato da < 450 msec a ≥ 450 msec con un aumento ≥ 30 msec. Negli studi clinici con quetiapina controllati con placebo la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno manifestato uno spostamento verso livelli clinicamente significativi sono simili nei gruppi trattati con quetiapina e placebo.
19. Variazione da > 132 mmol/L a ≤ 132 mmol/L in almeno un caso.
20. Durante la terapia con quetiapina o subito dopo la sospensione del trattamento sono stati riportati casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
21. Vedere paragrafo 5.1.
22. La diminuzione dell'emoglobina a valori ≤ 13 g/dL ($8,07$ mmol/L) nei maschi e ≤ 12 g/dL ($7,45$ mmol/L) nelle femmine si è verificata in almeno un'occasione nell'11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi clinici, incluse le estensioni in aperto. In questi pazienti la diminuzione massima dell'emoglobina in qualsiasi momento è stata in media di $-1,50$ g/dL.
23. Queste segnalazioni si sono spesso verificate in corso di tachicardia, capogiro, ipotensione ortostatica e/o malattie cardiorespiratorie concomitanti.
24. Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo in tutti gli studi clinici. Le variazioni della T4 totale, T4 libera, T3 totale e T3 libera sono definite come $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) e la variazione della TSH è > 5 mUI/L in qualunque momento.
25. Sulla base dell'aumentata percentuale di vomito nei pazienti anziani (> 65 anni di età).
26. Variazioni dei valori basali dei neutrofili da $\geq 1,5 \times 10^9/L$ a $< 0,5 \times 10^9/L$ in qualsiasi momento durante il trattamento e rilevate in pazienti con neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) e infezione nel corso di tutti gli studi clinici sull'impiego di quetiapina (vedere paragrafo 4.4).
27. Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo al basale in tutti gli studi clinici. Le variazioni degli eosinofili sono definite come $> 1 \times 10^9$ cellule/L in qualunque momento.
 Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo al basale in tutti gli studi clinici. Le variazioni dei globuli bianchi sono definite come $\leq 3 \times 10^9$ cellule/L in qualunque momento
 Basato su segnalazioni relative a sindrome metabolica in tutti gli studi clinici con quetiapina.

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

Vedere paragrafo 4.6.

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

28. Basato su uno studio epidemiologico retrospettivo non randomizzato.

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Trattamento del sovradosaggio

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

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

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

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

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, ossazepine e tiazepine

Codice ATC: N05AH04.

Meccanismo d'azione

La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. La quetiapina e 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 Alter ad indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) rispetto agli antipsicotici tipici.

Quetiapina e norquetiapina non hanno un'affinità apprezzabile per i recettori benzodiazepinici, mentre possiedono un'alta affinità per i recettori istaminergici e adrenergici alfa 1, un'affinità moderata per i recettori adrenergici alfa 2 e un'affinità di grado da moderato ad alto per diversi recettori muscarinici.

L'inibizione del NET e l'azione di agonista parziale sui siti 5HT1A ad opera di norquetiapina potrebbero contribuire all'efficacia terapeutica di Quetiapina Alter come farmaco antidepressivo.

Effetti farmacodinamici

La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, come il test di evitamento condizionato. È in grado altresì di bloccare l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta la concentrazione dei 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 manifestazioni distoniche nella scimmia Cebus sensibilizzata all'aloiperidolo o libera da trattamento farmacologico (vedere paragrafo 4.8).

Efficacia clinica

Schizofrenia

In tre studi clinici controllati verso placebo in pazienti con schizofrenia in cui quetiapina è stata somministrata 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 compresse tra 75 e 750 mg/die non è stato rilevato aumento delle reazioni extrapiramidali o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici. L'efficacia a lungo termine di quetiapina compresse rivestite con film nella prevenzione delle ricadute schizofreniche non è stata verificata in sperimentazioni cliniche in cieco. Negli studi clinici in aperto condotti in pazienti affetti da schizofrenia, quetiapina è risultata efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la prosecuzione della terapia nei soggetti che avevano dimostrato una risposta iniziale al trattamento, suggerendo un'efficacia a lungo termine.

Disturbo bipolare

In quattro studi clinici controllati verso placebo, sono state valutate dosi di quetiapina fino a 800 mg/die per il trattamento degli episodi maniacali di entità da moderata a grave. Due dei quattro studi sono stati condotti in monoterapia e due con l'aggiunta di litio o valproato. Non sono state osservate differenze, tra i gruppi di trattamento, con quetiapina e il placebo in relazione all'incidenza degli EPS o all'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi in due studi in monoterapia, quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alla terza e alla dodicesima settimana. Non ci sono dati derivati da studi a lungo termine che dimostrino l'efficacia di quetiapina nel prevenire episodi maniacali o depressivi successivi. I dati relativi alla somministrazione di quetiapina in combinazione con valproato o litio nel trattamento degli episodi maniacali acuti da moderati a gravi, a 3 e 6 settimane, sono limitati; comunque, la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati hanno mostrato un effetto addizionale alla terza settimana. Un secondo studio non ha dimostrato effetti addizionali alla sesta settimana. 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 quattro 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 e II, Quetiapina compresse rivestite con film 300 mg e 600 mg si è dimostrato significativamente superiore al placebo nei pazienti trattati, negli esiti relativi ai parametri di efficacia valutati: miglioramento medio del punteggio della scala MADRS e risposta clinica del paziente definita almeno 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 rivestite con film 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 rivestite con film da 300 mg 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 di Quetiapina in associazione a stabilizzatori dell'umore in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, l'associazione con quetiapina si è dimostrata superiore agli stabilizzatori dell'umore in monoterapia nell'aumentare il tempo di recidiva di un qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo).

Quetiapina è stato somministrato due volte al giorno per un totale di 400 mg-800 mg al giorno in terapia combinata con litio o valproato.

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

In uno studio a lungo termine (fino a due anni di trattamento), che ha valutato la prevenzione di recidive in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, la quetiapina ha mostrato di essere superiore al placebo nel prolungare il tempo di ricaduta alla ricomparsa di un qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo) in pazienti con disturbo bipolare di tipo I. Il numero di pazienti che ha manifestato un episodio correlato all'umore è stato rispettivamente di 91 (22,5%) nel gruppo trattato con quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo trattato con placebo e 95 (26,1%) nel gruppo trattato con litio. I pazienti che hanno risposto al trattamento con quetiapina e che sono poi passati al trattamento con litio, non hanno manifestato alcun beneficio aggiuntivo nella prevenzione delle recidive, rispetto ai pazienti che hanno continuato la terapia con quetiapina.

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

Sicurezza clinica

In studi clinici a breve termine controllati verso placebo, condotti in pazienti affetti da schizofrenia e mania bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali è risultata simile a quella rilevata in associazione al placebo (schizofrenia: 7,8% per quetiapina e 8,0% per il placebo; mania bipolare: 11,2% per quetiapina e 11,4% per il placebo). Sono state registrate percentuali più alte di sintomi extrapiramidali nei pazienti trattati con quetiapina, in confronto a quelli che hanno ricevuto il placebo, nell'ambito di studi clinici a breve termine controllati verso placebo condotti in soggetti con MDD e depressione bipolare. In studi clinici a breve termine controllati verso placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era pari all'8,9% per quetiapina, in confronto al 3,8% per il placebo. In studi clinici a breve termine controllati verso placebo, condotti in monoterapia in pazienti con disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era pari al 5,4% per quetiapina compresse a rilascio prolungato e al 3,2% per il placebo. In uno studio clinico a breve termine controllato verso placebo, condotto in monoterapia in pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era pari al 9,0% per quetiapina compresse a rilascio prolungato e al 2,3% per il placebo. In caso di depressione bipolare e MDD, l'incidenza dei singoli eventi avversi (es. acatisia, sindrome extrapiramidale, tremore, discinesia, distonia, irrequietezza, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) non ha superato il 4% in nessun gruppo di trattamento.

In studi clinici a breve termine a dose fissa (da 50 mg/die a 800 mg/die), controllati verso placebo (della durata compresa tra 3 e 8 settimane), l'incremento ponderale medio per i pazienti trattati con quetiapina

variava da 0,8 kg per la dose giornaliera pari a 50 mg a 1,4 kg per la dose giornaliera di 600 mg (con un incremento minore registrato per la dose giornaliera di 800 mg), in confronto a 0,2 kg per i soggetti che hanno ricevuto il placebo. La percentuale dei pazienti trattati con quetiapina che hanno acquisito $\geq 7\%$ di peso corporeo variava dal 5,3% per la dose giornaliera pari a 50 mg a 15,5% per la dose giornaliera di 400 mg (con un incremento minore registrato per le dosi giornaliere di 600 e 800 mg), in confronto al 3,7% per i soggetti che hanno ricevuto il placebo.

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

Studi a lungo termine sulla prevenzione delle recidive prevedevano un periodo in aperto (compreso tra 4 e 36 settimane) durante il quale i pazienti sono stati trattati con quetiapina, seguito da un periodo randomizzato di interruzione della terapia durante il quale i soggetti sono stati randomizzati al trattamento con quetiapina o il placebo. Per i soggetti randomizzati al trattamento con quetiapina, l'incremento ponderale medio durante il periodo in aperto era pari a 2,56 kg ed entro la settimana 48 del periodo randomizzato corrispondeva a 3,22 kg, in confronto ai valori basali registrati in aperto. Per i pazienti randomizzati al trattamento con il placebo, l'incremento ponderale medio durante il periodo in aperto era pari a 2,39 kg ed entro la settimana 48 del periodo randomizzato corrispondeva a 0,89 kg, in confronto ai valori basali registrati in aperto.

Nell'ambito di studi clinici controllati verso placebo condotti in pazienti anziani con psicosi correlata a demenza, l'incidenza degli eventi avversi cerebrovascolari per 100 pazienti/anno non è risultata più alta nei soggetti trattati con quetiapina, rispetto a quanto riscontrato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo.

In tutti gli studi clinici a breve termine in monoterapia controllati con placebo, condotti in pazienti con una conta basale dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una conta di neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$ era pari all'1,9% nei pazienti trattati con quetiapina, in confronto all'1,5% nei soggetti che hanno ricevuto il placebo. L'incidenza di variazioni a $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ era identica (0,2%) sia nei pazienti trattati con quetiapina sia nei soggetti che hanno ricevuto il placebo. In tutti gli studi clinici (controllati con placebo, in aperto, con farmaco attivo di confronto), nei pazienti con conta dei neutrofili basale $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una conta di neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$ era pari al 2,9% e una conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/L$ è stata registrata nello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina.

Il trattamento con quetiapina è stato associato a diminuzioni dose-correlate dei livelli di ormoni tiroidei. L'incidenza di variazioni di TSH era pari al 3,2% per quetiapina versus 2,7% per il placebo. L'incidenza di variazioni reciproche potenzialmente significative sul piano clinico di T3 o T4 e TSH, rilevata in questi studi, era rara e le alterazioni osservate dei livelli di ormoni tiroidei non sono state associate a ipotiroidismo clinicamente sintomatico. La diminuzione di T4 totale e libera era massima entro le prime sei settimane di trattamento con quetiapina, mentre non è stata rilevata alcuna ulteriore riduzione durante il trattamento a lungo termine. Per circa 2/3 di tutti i casi, l'interruzione del trattamento con quetiapina è stata associata a un'inversione degli effetti sulla T4 totale e libera, a prescindere dalla durata della terapia.

Cataratta/opacità del cristallino

In uno studio clinico volto a valutare il potenziale catarattogeno di quetiapina (200-800 mg/giorno) versus risperidone (2-8 mg/giorno) in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, la percentuale dei soggetti con un aumento del grado di opacizzazione del cristallino non era più alta con quetiapina (4%) in confronto a risperidone (10%), per i soggetti sottoposti ad almeno 21 mesi di esposizione.

Popolazione pediatrica

Efficacia clinica

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

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

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

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

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

Sicurezza clinica

Negli studi pediatrici a breve termine con quetiapina sopra descritti, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali (EPS) nel braccio attivo vs placebo erano di 12,9% vs 5,3% nello studio sulla schizofrenia, 3,6% vs 1,1% nello studio sulla mania bipolare e 1,1% vs 0% nello studio sulla depressione bipolare. L'incidenza di aumento di peso $\geq 7\%$ dal peso corporeo basale nel braccio attivo vs placebo era 17% vs. 2,5% negli studi di schizofrenia e mania bipolare e 12,5% vs. 6% nello studio della depressione bipolare. L'incidenza di eventi suicidio correlati nel braccio attivo vs placebo erano di 1,4% vs. 1,3% negli studi di schizofrenia, 1,0% vs. 0% negli studi di mania bipolare, e 1,1% vs. 0% nello studio sulla depressione bipolare. Durante una fase di follow-up esteso post-trattamento di uno studio nella depressione bipolare, ci sono stati altri due eventi correlati al suicidio in due pazienti, uno di questi pazienti aveva utilizzato quetiapina, al momento dell'evento.

Sicurezza a lungo termine

Una estensione di 26 settimane agli studi in acuto condotta in aperto (n=380 pazienti) con Quetiapina a dose variabile di 400-800 mg/die, ha fornito dati di sicurezza aggiuntivi. Aumenti della pressione sanguigna sono stati riportati in bambini e adolescenti e aumento dell'appetito, sintomi extrapiramidali, e aumenti dei livelli di prolattina sierica sono stati riportati con frequenza più alta in bambini e adolescenti che in pazienti adulti (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

Per quanto riguarda l'aumento di peso, dopo aver aggiustato per la normale crescita nel lungo termine, un aumento di almeno 0,5 della deviazione standard rispetto al basale del Body Mass Index (BMI) è stato utilizzato come misura di un cambiamento clinicamente significativo; il 18,3% dei pazienti che erano trattati con quetiapina per almeno 26 settimane ha soddisfatto questo criterio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale la quetiapina è ben assorbita ed ampiamente metabolizzata. La somministrazione con il cibo non modifica in maniera significativa la biodisponibilità della quetiapina. Le concentrazioni molari di picco allo steady-state del metabolita attivo norquetiapina sono pari al 35% di quelle osservate con quetiapina.

I profili farmacocinetici di quetiapina e norquetiapina sono lineari nell'intero range di dosaggio approvato.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Dopo somministrazione della 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 CYP3A4 è l'enzima principale responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. La norquetiapina è principalmente prodotta ed eliminata tramite il CYP3A4.

Circa il 73% della radioattività si ritrova nelle urine e il 21% nelle feci.

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. In base a studi condotti su animali, sembra che quetiapina possa indurre gli enzimi del citocromo P450. Tuttavia, in uno studio specifico di interazione condotto in pazienti psicotici, non è stato riscontrato alcun aumento dell'attività del citocromo P450 in seguito alla somministrazione di quetiapina.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di quetiapina e norquetiapina è rispettivamente di circa 7 e 12 ore. 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

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

Compromissione della funzionalità renale

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

Compromissione della funzionalità epatica

Il valore medio di clearance plasmatica di quetiapina si riduce del 25% circa nei soggetti con una compromissione nota della funzionalità epatica (cirrosi alcolica stabile). Poiché quetiapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico, la popolazione dei pazienti con compromissione epatica può presentare livelli plasmatici più alti del farmaco e possono essere necessari aggiustamenti della dose in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica sono stati campionati in 9 bambini di età compresa tra i 10 e i 12 anni e in 12 adolescenti, in trattamento, allo steady-state, con 400 mg di quetiapina due volte al giorno. Allo steady-state i livelli plasmatici normalizzati per la dose del composto progenitore, quetiapina, nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) si presentavano in genere simili a quelli degli adulti, sebbene la C_{max} nei bambini si posizionasse 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Una serie di studi di genotossicità in vitro e in vivo non hanno mostrato evidenza di 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 del 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 (per cataratta/opacità del cristallino vedere paragrafo 5.1).

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone, calcio fosfato dibasico diidrato, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, ipromellosa, calcio stearato, titanio diossido, sodio-amido glicolato, glicerolo triacetato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale e nell'imballaggio esterno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/alluminio.

Le compresse sono confezionate in blister PVC/Alluminio, bianchi, opachi. I blister sono contenuti in un astuccio di cartone litografato insieme al foglio illustrativo.

Confezioni:

QUETIAPINA ALTER 25 mg compresse rivestite con film - 6 e 30 compresse

QUETIAPINA ALTER 100 mg compresse rivestite con film - 30 compresse

QUETIAPINA ALTER 100 mg compresse rivestite con film - 60 compresse

QUETIAPINA ALTER 150 mg compresse rivestite con film - 30 compresse

QUETIAPINA ALTER 200 mg compresse rivestite con film - 30 compresse

QUETIAPINA ALTER 300 mg compresse rivestite con film - 30 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATORI ALTER S.r.l. – Via Egadi 7– 20144 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039744014 - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 6 Compresse

039744026 - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse

039744038 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse

039744077 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse

039744040 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse

039744053 - "200 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse

039744065 - "300 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 ottobre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco