

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 25 mg contiene 25 mg di quetiapina ( come fumarato)  
Eccipiente: Lattosio monoidrato pari a 4,9 mg di lattosio anidro.

Ogni compressa da 100 mg contiene 100 mg di quetiapina (come fumarato)  
Eccipiente: Lattosio monoidrato pari a 20 mg di lattosio anidro.

Ogni compressa da 150 mg contiene 150 mg di quetiapina (come fumarato)  
Eccipiente: Lattosio monoidrato pari a 29,5 mg di lattosio anidro.

Ogni compressa da 200 mg contiene 200 mg di quetiapina (come fumarato)  
Eccipiente: Lattosio monoidrato pari a 39,3 mg di lattosio anidro.

Ogni compressa da 300 mg contiene 300 mg di quetiapina (come fumarato)  
Eccipiente: Lattosio monoidrato pari a 59 mg di lattosio anidro.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestite con film

Queteper 25 mg compresse rivestite con film si presenta in forma di compresse rotonde, biconvesse, di colore arancio chiaro e con "Q" impresso su di un lato.

Queteper 100 mg compresse rivestite con film si presenta in forma di compresse rotonde, biconvesse, di colore giallo e con "Q" impresso su di un lato.

Queteper 150 mg compresse rivestite con film si presenta in forma di compresse ovali, biconvesse, di colore giallo chiaro e con "Q" impresso su di un lato.

Queteper 200 mg compresse rivestite con film si presenta in forma di compresse ovali, biconvesse, di colore bianco e con "Q" impresso su di un lato.

Queteper 300 mg compresse rivestite con film si presenta in forma di compresse ovali, biconvesse, di colore bianco e con "Q" impresso su di un lato e "300" impresso sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della schizofrenia.

Trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a grave. Non è stato dimostrato che la quetiapina è in grado di prevenire la recidiva degli episodi maniacali o depressivi (vedi paragrafo 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Queteper deve essere somministrato due volte al giorno, indipendentemente dai pasti.

### *Adulti*

Per il trattamento della schizofrenia la dose totale giornaliera per i primi 4 giorni di terapia equivale a 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 la dose totale giornaliera per i primi quattro giorni di terapia equivale a 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.

### *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% fino al 50% in confronto ai pazienti più giovani.

### *Bambini ed adolescenti*

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

### *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

### *Disturbi cardiovascolari*

La quetiapina deve essere impiegata con cautela in pazienti con patologie cardiovascolari note, patologie cerebrovascolari o con altre condizioni che predispongono 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.

Casi di tromboembolismo venoso (VTE) sono stati riportati con l'uso di farmaci antipsicotici. Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il VTE, tutti i possibili fattori di rischio per il VTE dovrebbero essere identificati prima e durante il trattamento con quetiapina e dovrebbero essere adottate opportune misure preventive.

### *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).

### *Sintomi extrapiramidali*

Gli studi clinici controllati non hanno messo in evidenza nessuna differenza nell'incidenza di sintomi extrapiramidali tra placebo e quetiapina somministrata a dosi che si collocano nel range terapeutico consigliato.

### *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 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)

### *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'effetto della 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. E' 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).

Evitare l'uso concomitante di altri farmaci neurolettici.

#### *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).

#### *Lipidi*

Nell'ambito di 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.

#### *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 tutti i farmaci antipsicotici è necessaria prudenza nei casi in cui la 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, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesiemia oppure in pazienti con una storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT.

#### *Sospensione*

Sono stati osservati sintomi acuti da sospensione, tra i quali nausea, vomito e insonnia, dopo l'interruzione improvvisa di farmaci antipsicotici, inclusa la quetiapina. Si consiglia una sospensione graduale.

#### *Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza*

La quetiapina non è indicata 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.

Una meta-analisi con antipsicotici ha dimostrato 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 (valproato semisodico) o litio per il trattamento degli episodi maniacali di grado da moderato a grave. Tale associazione è stata comunque ben tollerata (vedere paragrafo 4.8). 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.

Queteper 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

#### **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 prolungare l'intervallo QT, ad es. altri neurolettici, antiaritmici di classe IA e III, alofantrina, levometadil acetato,

mesoridazina, tioridazina, pimozide, sparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, dolasetron mesilato, meflochina, sertindolo o cisapride. Si raccomanda prudenza durante la co-somministrazione di quetiapina ed altri farmaci che possono causare squilibri elettrolitici, ad es. i diuretici tiazidici (ipokaliemia), poiché essi aumentano il rischio di aritmia maligna.

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

La sicurezza e l'efficacia della quetiapina non sono state valutate durante il periodo di gravidanza umana. 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.

Non vi sono dati relativi alla quantità di quetiapina secreta nel latte materno. Pertanto le donne che allattano al seno dovrebbero 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, luopenia, neutropenia ed edema periferico.

L'incidenza delle possibili reazioni avverse associate all'uso di quetiapina è di seguito tabulata.

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  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Comune:	leucopenia <sup>3</sup>
Raro:	eosinofilia
Non nota:	neutropenia <sup>3</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
non comune:	ipersensibilità
Molto raro:	shock anafilattico <sup>6</sup>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto raro:	diabete mellito <sup>1,5,7</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune:	capogiri <sup>4</sup> , sonnolenza <sup>2</sup> , cefalea

Comune:	sincope <sup>4</sup>
non comune:	convulsioni, sindrome delle gambe senza riposo <sup>1</sup>
Molto raro:	discinesia tardiva <sup>6</sup>
<b>Patologie cardiache</b> comune:	tachicardia <sup>4</sup>
<b>Patologie vascolari</b> Comune:	ipotensione ortostatica <sup>4</sup>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> Comune:	rinite
<b>Patologie gastrointestinali</b> Comune:	secchezza delle fauci, stipsi, dispepsia
<b>Patologie epatobiliari</b> Raro:	ittero <sup>6</sup>
Molto raro:	epatite <sup>6</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> Molto raro:	angioedema <sup>6</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>6</sup>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b> Raro:	priapismo
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> Comune:	lieve astenia, edema periferico
Raro:	sindrome neurolettica maligna <sup>1</sup>
<b>Esami diagnostici</b>  Comune:	Aumento ponderale, aumento dei livelli delle transaminasi sieriche (ALT, AST) <sup>3</sup> , riduzione della conta dei neutrofilo, incremento del glucosio ematico fino a livelli iperglicemici <sup>7</sup>
non comune:	Aumento dei livelli di gamma-GT <sup>3</sup> , aumento dei livelli sierici dei trigliceridi non a digiuno, aumento dei livelli di colesterolo totale (per lo più dei livelli di colesterolo LDL)

- (1) Vedere paragrafo 4.4.
- (2) E' 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 indurre ipotensione ortostatica con vertigini, tachicardia e, in alcuni casi, 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  $\geq 126\text{mg/dl}$  oppure glucosio ematico non a digiuno  $\geq 200\text{mg/dl}$  almeno in un'occasione

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.

Il trattamento con quetiapina è risultato associato ad una lieve riduzione dose-dipendente dei livelli degli ormoni tiroidei, in particolare del  $T_4$  totale e del  $T_4$  libero. La riduzione del  $T_4$  totale e del  $T_4$  libero è massima durante le prime 2-4 settimane di trattamento con quetiapina 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  $T_4$  totale e  $T_4$  libero si sono risolti con la sospensione del trattamento con quetiapina, indipendentemente dalla durata del trattamento. Solamente alle dosi più elevate sono stati riscontrati decrementi più contenuti dei livelli di  $T_3$  totale e di  $T_3$  inversa. Non sono state rilevate variazioni dei livelli di globulina che lega la tiroxina (TBG) ed in genere aumenti associati dei livelli di TSH (ormone stimolante la tiroide), ciò ad indicare che la quetiapina non provoca un ipotiroidismo clinicamente rilevante.

Casi di tromboembolismo venoso che includono casi di embolismo polmonare e casi di trombosi venosa profonda sono stati riportati con l'uso di farmaci antipsicotici – Frequenza non nota.

#### **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 quetiapina 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 quetiapina 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: disturbi cardiovascolari).

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 quetiapina. 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: 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 neurotrasmettitoriali. Quetiapina e *N*-desalchil quetiapina presentano affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT<sub>2</sub>) e dopaminergici D1 e D2. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori 5HT<sub>2</sub> 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 norepinefrina (NET). Quetiapina e *N*-desalchil quetiapina possiedono inoltre elevata affinità per i recettori istaminergici e  $\alpha$ 1 adrenergici e un'affinità ridotta per i recettori  $\alpha$ 2 adrenergici e per i recettori serotoninergici 5HT<sub>1A</sub>. 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. Il grado di contribuzione di *N*-desalchil quetiapina all'attività farmacologica della quetiapina nell'uomo non è noto.

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).

### *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 valproato). 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. La mancanza di induzione delle reazioni extrapiramidali è considerata una caratteristica degli antipsicotici atipici.

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

Diversamente da molti altri antipsicotici la quetiapina non provoca un aumento prolungato dei livelli di prolattina, comportamento considerato caratteristico degli antipsicotici atipici. In uno studio clinico condotto con più dosi fisse somministrate a pazienti schizofrenici, non sono state rilevate differenze nei livelli di prolattina, valutati al termine dello studio, tra quetiapina somministrata alle dosi raccomandate, e 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 divalproex o litio per il trattamento degli episodi maniacali di grado da moderato a grave. 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

Gli studi clinici hanno dimostrato che la quetiapina è efficace in duplice somministrazione giornaliera, nonostante 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 5HT<sub>2</sub> e D<sub>2</sub> si mantiene fino a 12 ore. Non sono state studiate efficacia e sicurezza di dosi superiori a 800 mg/die.

L'efficacia a lungo termine della quetiapina nella prevenzione delle recidive 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.

## 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 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 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 (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 paragrafo 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 alcuni dei suoi metaboliti (inclusa la N-desalchil quetiapina) sono deboli inibitori in vitro delle attività 1 A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3 A4 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 il paziente.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Nucleo della compressa:*

cellulosa microcristallina  
povidone k29-32  
calcio idrogeno fosfato, diidrato  
sodio amido glicolato (tipo A)  
lattosio monoidrato  
magnesio stearato

*Rivestimento della compressa:*

ipromellosa 6cp (E 464)  
lattosio monoidrato  
macrogol 3350  
triacetina  
titanio diossido (E 171)  
ferro ossido giallo E172 (nelle compresse da 25 mg, 100 mg e 150 mg)  
ferro ossido rosso E172 (solo per 25 mg)

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni blister (blister in PVC/PVDC/Al, Blister in PVC/Al)

##### **Confezioni:**

Blister:

Queteper 25 mg compresse rivestite con film: 6, 30 compresse

Queteper 100 mg compresse rivestite con film: 60 compresse

Queteper 150 mg compresse rivestite con film: 60 compresse

Queteper 200 mg compresse rivestite con film: 60 compresse

Queteper 300 mg compresse rivestite con film: 60 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Medis ehf.

Reykavikurvegi 78, 220

Hafnarfjörður

Islanda

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

AIC n. 039185018 - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 6 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 039185020 - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 039185032 - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 6 Compresse In Blister Pvc/Al

AIC n. 039185044 - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Al

AIC n. 039185057 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 039185069 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Al

AIC n. 039185071 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 039185083 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Al

AIC n. 039185095 - "200 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 039185107 - "200 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Al

AIC n. 039185119 - "300 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 039185121 - "300 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Al

### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Settembre 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco