

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quetiapina AHCL 25 mg compresse rivestite con film  
Quetiapina AHCL 100 mg compresse rivestite con film  
Quetiapina AHCL 200 mg compresse rivestite con film  
Quetiapina AHCL 300 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg (come quetiapina emifumarato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg (come quetiapina emifumarato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg (come quetiapina emifumarato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg (come quetiapina emifumarato).

Eccipiente(i):

Ogni compressa rivestita con film da 25 mg contiene 13,300 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 53,200 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa rivestita con film da 200 mg contiene 106,400 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa rivestita con film da 300 mg contiene 159,600 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Le compresse da 25 mg sono compresse rivestite con film, di colore rosa, rotonde, biconvesse e lisce su entrambi i lati.

Le compresse da 100 mg sono compresse rivestite con film, di colore giallo, rotonde, biconvesse e lisce su entrambi i lati.

Le compresse da 200 mg sono compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse e lisce su entrambi i lati.

Le compresse da 300 mg sono compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula, biconvesse, con impresso '300' su di un lato e lisce sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Quetiapina AHCL è indicata per:

- o Trattamento della schizofrenia.
- o Trattamento del disturbo bipolare:

- Per il trattamento degli episodi maniacali associati a bipolarismo da moderati a severi
- Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare
- Per la prevenzione delle ricadute nei pazienti il cui episodio maniacale o depressivo ha risposto al trattamento con quetiapina.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per ciascuna indicazione esistono schemi posologici diversi. È perciò necessario assicurarsi che i pazienti ricevano chiare informazioni sul dosaggio appropriato per la loro patologia.

Quetiapina può essere assunta con o senza cibo.

#### *Adulti*

##### **Per il trattamento della schizofrenia**

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

Dal 4° giorno in poi, la dose deve essere aggiustata fino al consueto intervallo posologico efficace compreso tra 300 e 450 mg/die. La dose può essere variata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente entro un intervallo di 150-750 mg/die.

#### **Per il trattamento degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare da moderati a severi**

Per il trattamento degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare, Quetiapina AHCL deve essere somministrata due volte al giorno. Come monoterapia o terapia aggiuntiva ai farmaci stabilizzatori dell'umore, la dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è 100 mg (Giorno 1), 200 mg (Giorno 2), 300 mg (Giorno 3) e 400 mg (Giorno 4). Ulteriori adattamenti della dose fino a 800 mg al giorno possono essere effettuati dal 6° giorno con incrementi di dose non superiori a 200 mg al giorno.

La dose può essere variata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità individuale, entro un intervallo di 200-800 mg al giorno. La dose efficace usuale è in un intervallo di 400-800 mg al giorno.

**Per il trattamento degli episodi depressivi associati a disturbo bipolare** Quetiapina AHCL deve essere somministrata una volta al giorno, alla sera prima di coricarsi. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è 300 mg. Negli studi clinici, non è stato osservato alcun ulteriore beneficio nel gruppo trattato con 600 mg rispetto al gruppo trattato con 300 mg (vedere paragrafo 5.1). Singoli pazienti potrebbero trarre beneficio da una dose di 600 mg. Le dosi superiori a 300 mg devono essere somministrate da medici con esperienza nel trattamento del disturbo bipolare. In singoli pazienti, nel caso manifestassero problemi di tollerabilità, studi clinici hanno indicato che può essere considerata una riduzione della dose a un minimo di 200 mg.

#### **Per prevenire le ricadute nel disturbo bipolare**

Per la prevenzione delle ricadute degli episodi maniacali, depressivi e misti associati a disturbo bipolare, i pazienti che hanno risposto alla quetiapina per il trattamento acuto del disturbo bipolare devono continuare la terapia con la stessa dose. La dose può essere poi variata secondo la risposta clinica e la tollerabilità del singolo paziente, entro un intervallo di 300-800 mg/die, somministrati due volte al giorno. Per la terapia di mantenimento è importante che sia utilizzata la dose minima efficace.

#### **Anziani**

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

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

#### **Popolazione pediatrica**

Quetiapina AHCL non è raccomandata per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati che supportano l'uso in questa fascia di età. L'evidenza disponibile fornita dagli studi clinici controllati con placebo è presentata nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

#### **Danno renale**

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

### ***Compromissione epatica***

La quetiapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico. Pertanto, la quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con compromissione epatica nota, particolarmente durante il periodo iniziale di somministrazione. I pazienti con nota compromissione epatica devono iniziare la terapia con una dose di 25 mg/die. Il dosaggio deve essere aumentato giornalmente di 25-50 mg/die fino a raggiungere la dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità dei singoli pazienti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Poiché la quetiapina ha diverse indicazioni, il profilo di sicurezza deve essere considerato relativamente alla diagnosi del singolo paziente ed alla dose somministrata.

#### ***Popolazione pediatrica***

Quetiapina non è raccomandata per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati che supportano l'uso in questa fascia di età. Studi clinici con quetiapina hanno dimostrato che, oltre al noto profilo di sicurezza identificato negli adulti (vedere paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si sono verificati con frequenza maggiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento di appetito, aumento della prolattina sierica, vomito, rinite e sincope), o possono avere differenti implicazioni per i bambini e gli adolescenti (sintomi extrapiramidali e irritabilità) ed è stato identificato un evento (aumento della pressione sanguigna) che non era stato evidenziato precedentemente negli studi sugli adulti. Nei bambini e negli adolescenti sono stati osservati alterazioni dei test della funzione tiroidea.

Inoltre, le implicazioni di sicurezza del trattamento a lungo termine con quetiapina sulla crescita e sulla maturazione non sono state studiate per più di 26 settimane. Non si conoscono le implicazioni a lungo termine per sviluppo cognitivo e comportamentale.

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

#### ***Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico***

La depressione nel disturbo bipolare è associata a un aumento del rischio di ideazione suicidaria, comportamenti autolesivi e suicidio (eventi associati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando non avviene una remissione significativa. Poiché il miglioramento può non avvenire durante le prime settimane di trattamento o le successive, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino a quando non avviene tale miglioramento. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio possa aumentare durante le fasi precoci di remissione.

I medici devono inoltre considerare il rischio potenziale di eventi correlati al suicidio dopo la sospensione brusca del trattamento con quetiapina, a causa dei noti fattori di rischio per la patologia in trattamento. Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritta la quetiapina possono essere associate ad un maggiore rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre queste patologie possono essere concomitanti con episodi depressivi maggiori. Devono essere pertanto osservate le stesse precauzioni applicate quando vengono trattati pazienti con episodi depressivi maggiori, quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici.

È noto che i pazienti con anamnesi di eventi correlati al suicidio o che manifestano un grado significativo di ideazione suicida prima dell'inizio del trattamento sono a rischio maggiore di

pensieri suicidari o tentativi di suicidio, e devono ricevere un attento monitoraggio durante il trattamento. Una meta-analisi degli studi clinici controllati con placebo di farmaci antidepressivi in pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici ha dimostrato un rischio maggiore di comportamento suicida con antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore ai 25 anni.

L'attenta sorveglianza dei pazienti e in particolare di quelli a rischio elevato deve accompagnare la terapia farmacologica, particolarmente all'inizio del trattamento e dopo le modifiche della dose. I pazienti (e coloro che assistono i pazienti) devono essere avvisati della necessità di monitorare la comparsa di qualsiasi peggioramento clinico, comportamento o pensiero suicidario e di cambiamenti insoliti nel comportamento e di rivolgersi immediatamente a un medico se sono presenti questi sintomi.

In studi clinici a breve termine controllati con placebo, condotti in pazienti con episodi depressivi maggiori associati a disturbo bipolare, è stato osservato un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio nei pazienti giovani adulti (più giovani di 25 anni d'età), trattati con quetiapina, rispetto a quelli trattati con placebo (3,0% vs. 0% rispettivamente).

### **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**

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

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

### **Discinesia tardiva**

Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, è necessario considerare la riduzione della dose 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 vertigini**

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'esordio è stato di solito entro i primi 3 giorni di trattamento ed è stato principalmente di lieve o moderata entità. I pazienti che manifestano sonnolenza di entità grave possono richiedere contatti più frequenti per un periodo minimo di 2 settimane dall'insorgenza della sonnolenza, o fino a quando i sintomi migliorano e può essere considerata necessaria l'interruzione del trattamento.

### **Ipotensione ortostatica**

Il trattamento con quetiapina è stato associato a ipotensione ortostatica e vertigini correlate (vedere paragrafo 4.8) che, come la sonnolenza, insorge di solito durante il periodo iniziale di titolazione della dose. Questo può aumentare l'insorgenza di lesioni accidentali (cadute), particolarmente nella

popolazione anziana. Pertanto, si deve consigliare ai pazienti di fare attenzione fino a quando non avranno familiarizzato con i potenziali effetti del farmaco.

Quetiapina AHCL deve essere impiegata con cautela nei pazienti con patologia cardiovascolare nota, patologia cerebrovascolare o con altre condizioni che predispongono all'ipotensione.

Si deve considerare una riduzione della dose o un aggiustamento più graduale se si manifesta ipotensione ortostatica, soprattutto in pazienti con patologia cardiovascolare di base.

### **Sindrome da apnea notturna**

Nei pazienti che usano quetiapina è stata riportata 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.

### **Convulsioni**

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

### **Sindrome neurolettica maligna**

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

### **Neutropenia grave ed agralucitosi**

Negli studi clinici con Quetiapina AHCL è stata segnalata neutropenia grave (conta dei neutrofili  $< 0,5 \times 10^9/L$ ). La maggior parte dei casi di neutropenia grave si è verificata entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con Quetiapina AHCL. Non è stata rilevata una correlazione apparente con la dose. Durante l'esperienza post-marketing, alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Fattori di rischio possibili di neutropenia includono pre-esistenti ridotti livelli di leucociti (WBC) e anamnesi di neutropenia indotta da farmaci. Tuttavia, alcuni casi si sono verificati in pazienti senza fattori di rischio pre-esistenti. Il trattamento con quetiapina deve essere interrotto in pazienti con una conta dei neutrofili  $< 1,0 \times 10^9/l$ . I pazienti devono essere tenuti in osservazione per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di infezione e deve essere monitorata la conta dei neutrofili (fino al superamento di  $1,5 \times 10^9/l$ ). (vedere paragrafo 5.1).

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

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

### ***Interazioni***

Vedere anche il paragrafo 4.5.

L'uso concomitante della quetiapina con potenti induttori enzimatici epatici, come la carbamazepina o la fenitoina, riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, che potrebbero modificare l'efficacia della terapia con quetiapina. Nei pazienti trattati con induttori enzimatici epatici, si può iniziare il trattamento con quetiapina solo se il medico ritiene che i benefici del medicinale superino i rischi della sospensione degli induttori enzimatici epatici. È importante che ogni variazione relativa a induttori sia graduale e, se necessario, sostituita da un farmaco non-induttore (ad es. sodio valproato).

### ***Peso***

Il guadagno ponderale è stato riferito in pazienti che sono stati trattati con quetiapina e deve essere monitorato e gestito nel modo clinico appropriato, in conformità alle linee guida relative agli antipsicotici utilizzati (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

### ***Iperglicemia***

L'iperglicemia e/o lo sviluppo o l'esacerbazione del diabete, occasionalmente associati a chetoacidosi o coma, sono stati riferiti raramente, compresi alcuni casi fatali (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, è stato riferito un precedente aumento del peso corporeo, che può essere un fattore predisponente. Il monitoraggio clinico appropriato è consigliato secondo le linee guida sugli antipsicotici utilizzati. I pazienti trattati con qualsiasi agente antipsicotico, compresa la quetiapina, devono essere osservati per i segni e i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con il diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per l'eventuale peggioramento del controllo glicemico. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

### ***Lipidi***

In studi clinici con quetiapina è stato osservato aumento dei trigliceridi, del colesterolo LDL e totale, ed una diminuzione del colesterolo HDL (vedere paragrafo 4.8). Le variazioni dei lipidi devono essere gestite nel modo clinicamente appropriato.

### ***Prolungamento del QT***

Negli studi clinici e quando è stata utilizzata in conformità al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), la quetiapina non ha causato incrementi persistenti dell'intervallo QT assoluto. Durante l'esperienza post-marketing, con la quetiapina utilizzata alle dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.8) e nel sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9) sono stati segnalati casi di prolungamento del QT. Come con altri antipsicotici, è necessario esercitare cautela quando la quetiapina è prescritta nei pazienti con patologie cardiovascolari o con una anamnesi familiare di prolungamento del QT. Si deve inoltre esercitare cautela quando la quetiapina viene prescritta con medicinali noti per allungare l'intervallo QT o in terapia concomitante con altri neurolettici, soprattutto nei pazienti anziani, nei pazienti con sindrome del QT lungo congenita, con insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipokaliemia o ipomagnesiemia (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; tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale con quetiapina. Il trattamento con quetiapina deve essere rivalutato nei pazienti con sospetto di cardiomiopatia o miocardite.

### ***Astinenza***

Dopo l'interruzione brusca del trattamento con quetiapina sono stati descritti sintomi da sospensione acuta quali insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, vertigini e irritabilità. È consigliabile un'interruzione del trattamento graduale della durata di almeno una- due settimane (vedere paragrafo 4.8).

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

La quetiapina non è autorizzata per il trattamento della psicosi associata alla demenza.

Negli studi randomizzati con placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza, con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di questo 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.

Da una meta-analisi eseguita su antipsicotici atipici è stato segnalato un incremento del rischio di morte rispetto al placebo nei pazienti anziani con psicosi associata alla demenza. In due studi clinici controllati con placebo della durata di 10 settimane con quetiapina nella stessa popolazione di pazienti (n=710); età media: 83 anni; intervallo: 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 morti per varie cause in linea con quanto atteso per questa popolazione.

### ***Disfagia***

La disfagia (vedere paragrafo 4.8) è stata riportata con quetiapina. 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). 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 (TEV)***

Con i farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso (TEV). Dato che i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio precedenti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con quetiapina e devono essere intraprese misure preventive.

### ***Pancreatite***

La pancreatite è stata riferita negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. Tra i casi riferiti post-marketing, mentre non tutti i casi erano confusi da fattori di rischio, molti pazienti avevano fattori che erano notoriamente associati a pancreatite, come l'aumento dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), calcoli biliari e consumo di alcol.

### ***Informazioni aggiuntive***

I dati relativi alla quetiapina in associazione con divalproex (valproato semisodico) o litio nel trattamento degli episodi maniacali acuti da moderati a gravi sono limitati; comunque la terapia combinata è stata ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati hanno mostrato un effetto aggiuntivo alla 3<sup>a</sup> settimana.

### ***Lattosio***

Quetiapina AHCL contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### ***Misuso ed abuso***

Sono stati segnalati casi di misuso ed abuso. E' necessario prestare cautela se si prescrive quetiapina a pazienti con una storia di abuso di alcol o di droga.

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Dato che la quetiapina esplica la sua attività principale sul sistema nervoso centrale, questa deve essere somministrata con cautela in associazione con altri medicinali ad azione centrale e con l'alcol.

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

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

In uno studio in pazienti trattati con dosi multiple per valutare la farmacocinetica della quetiapina, somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (noto induttore degli enzimi epatici), la somministrazione concomitante di carbamazepina ha prodotto un incremento significativo della clearance della quetiapina. Questo incremento della clearance ha ridotto i livelli sistemici di quetiapina (misurata dalla AUC) in media al 13% rispetto all'esposizione con la somministrazione della sola quetiapina, con un effetto più marcato osservato in alcuni pazienti. Come conseguenza di tale interazione, possono verificarsi concentrazioni plasmatiche ridotte, che possono interferire con l'efficacia della terapia con Quetiapina AHCL. La somministrazione concomitante di quetiapina e fenitoina (un altro induttore enzimatico microsomiale) ha causato un incremento della clearance della quetiapina approssimativamente del 450%. In pazienti in trattamento con induttori degli enzimi epatici, l'inizio del trattamento con quetiapina può verificarsi solo se il medico ritiene che i benefici della quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori degli enzimi epatici. È importante che ogni variazione di tali induttori avvenga gradualmente, e, se necessario, sostituita da un farmaco non induttore (ad es. sodio valproato) (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 CYP2D6) non altera in modo significativo il profilo farmacocinetico della quetiapina.

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

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

La farmacocinetica del litio non viene alterata quando somministrato contemporaneamente a quetiapina.

Nell'ambito di uno studio clinico randomizzato, della durata di 6 settimane, che ha valutato l'impiego di litio e Quetiapina AHCL placebo e Quetiapina AHCL 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 farmacocinetica del sodio valproato e della quetiapina non è stata modificata in misura clinicamente rilevante quando i due farmaci sono stati somministrati contemporaneamente. Uno studio retrospettivo di bambini e adolescenti che hanno ricevuto valproato, quetiapina, o entrambi, ha rilevato una maggiore incidenza di leucopenia e neutropenia nel gruppo trattato con l'associazione rispetto al gruppo trattato con la monoterapia.

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

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

Sono stati segnalati casi di risultati falsi positivi negli immunodosaggi enzimatici per il metadone e gli antidepressivi triciclici nei pazienti che hanno assunto quetiapina. È raccomandata la conferma dei risultati dubbi degli immunodosaggi con un'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 paragrafo 5.3). Pertanto, quetiapina deve essere usata durante la gravidanza solo se i benefici giustificano i potenziali rischi.

###### *Terzo trimestre*

I neonati esposti agli antipsicotici (compresa quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse, inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza, che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio o disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati devono 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 AHCL, 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**

Data la sua principale attività sul sistema nervoso centrale, la quetiapina può interferire con le attività che richiedono vigilanza mentale. È quindi necessario consigliare ai pazienti di non guidare veicoli e di non utilizzare macchinari, fino a quando non sarà nota la sensibilità individuale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le più comuni reazioni avverse (ADR) osservate con quetiapina compresse ( $\geq 10\%$ ) sono sonnolenza, capogiri, bocca secca, sintomi da astinenza (sospensione), aumento dei livelli sierici di trigliceridi nel siero, aumento del colesterolo totale (soprattutto colesterolo LDL), diminuzione del colesterolo HDL, aumento di peso, diminuzione dell'emoglobina e sintomi extrapiramidali.

L'incidenza degli effetti indesiderati (ADR) associati alla terapia con Quetiapina AHCL è tabulata di seguito in accordo al formato raccomandato dal Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

**Tabella 1 ADR associate alla terapia con quetiapina**

<b>La frequenza degli effetti indesiderati è classificata come segue: Molto comune (<math>\geq 1/10</math>), comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), non comune (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>) e molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).</b>	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
<i>Molto comune:</i>	Riduzione dell'emoglobina <sup>23</sup>
<i>Comune:</i>	Leucopenia <sup>1, 29</sup> , Riduzione della conta di neutrofilo, Aumento di eosinofili <sup>28</sup>
<i>Non comune:</i>	Neutropenia <sup>1</sup> , Trombocitopenia, Anemia, Riduzione della conta piastrinica <sup>14</sup>
<i>Raro:</i>	Agranulocitosi <sup>27</sup>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
<i>Non comune:</i>	Ipersensibilità (incluse reazioni cutanee allergiche)
<i>Molto raro:</i>	Reazione anafilattica <sup>6</sup>
<i>Patologie endocrine</i>	
<i>Comune:</i>	Iperprolattinemia <sup>16</sup> , Riduzioni del T <sub>4</sub> totale <sup>25</sup> , Riduzioni del T <sub>4</sub> libero <sup>25</sup> , Riduzioni del T <sub>3</sub> totale <sup>25</sup> , Aumenti del TSH <sup>25</sup>
<i>Non comune:</i>	Riduzioni del T <sub>3</sub> libero <sup>25</sup> , Ipotiroidismo <sup>22</sup>
<i>Molto raro:</i>	Inappropriata secrezione di ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
<i>Molto comune:</i>	Aumenti dei livelli di trigliceridi nel siero <sup>11,31</sup> Aumenti del colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL) <sup>12, 31</sup> Diminuzioni del colesterolo HDL <sup>18,31</sup> , Incremento ponderale <sup>9,31</sup>
<i>Comune:</i>	Aumento di appetito, Aumento della glicemia a livelli iperglicemici <sup>7,31</sup>
<i>Non comune:</i>	Iponatremia <sup>20</sup> , Diabete mellito <sup>1,5,6</sup> , Esacerbazione del diabete pre-esistente
<i>Raro:</i>	Sindrome metabolica <sup>30</sup>
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
<i>Comune:</i>	Sogni anormali e incubi, Ideazione suicida e comportamento suicida <sup>21</sup>
<i>Raro:</i>	Sonnambulismo e altre reazioni correlate, quali parlare nel sonno e disturbo dell'alimentazione correlato al sonno
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
<i>Molto comune:</i>	Capogiri <sup>4, 17</sup> , sonnolenza <sup>2, 17</sup> , cefalea, Sintomi extrapiramidali <sup>1, 22</sup>
<i>Comune:</i>	Disartria
<i>Non comune:</i>	Convulsioni <sup>1</sup> , Sindrome delle gambe senza riposo, Discinesia tardiva <sup>1,6</sup> , Sincope <sup>4, 17</sup>
<i>Patologie cardiache</i>	
<i>Comune:</i>	Tachicardia <sup>4</sup> , palpitazioni <sup>24</sup>
<i>Non comune:</i>	Prolungamento del QT <sup>1,13, 19</sup> , Bradicardia <sup>33</sup>
<i>Patologie dell'occhio</i>	
<i>Comune:</i>	Vista annebbiata
<i>Patologie vascolari</i>	
<i>Comune:</i>	Ipotensione ortostatica <sup>4, 17</sup>
<i>Raro:</i>	Tromboembolismo venoso <sup>1</sup>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
<i>Comune:</i>	Dispnea <sup>22</sup>

**La frequenza degli effetti indesiderati è classificata come segue:**

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

*Non comune*      Rinite

---

*Patologie gastrointestinali*

*Molto comune:*      Bocca secca

*Comune:*              Stipsi, dispepsia, vomito<sup>26</sup>

*Non comune:*        Disfagia<sup>8</sup>

*Raro:*                    Pancreatite<sup>1</sup>, Ostruzione intestinale/Ileo

---

*Patologie epatobiliari*

*Comune*                Aumenti di alanine aminotransferasi sieriche (ALT)<sup>3</sup> Aumenti dei livelli di gamma-GT<sup>3</sup>

*Non comune*        Aumento dei livelli sierici di aspartato aminotransferasi (AST)<sup>3</sup>

*Raro:*                    Ittero<sup>6</sup>, epatite

---

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

*Molto raro:*        Angioedema<sup>6</sup>, sindrome di Stevens-Johnson<sup>6</sup>

*Non nota:*            Necrolisi epidermica tossica, Eritema multiforme

---

*Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo*

*Molto raro:*        Rabdomiolisi

---

*Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali*

*Non nota:*            Sindrome da astinenza neonatale<sup>32</sup>

---

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

*Non comune:*        Disfunzione sessuale

*Raro:*                    Priapismo, galattorrea, rigonfiamento del seno, disturbo mestruale

---

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

*Molto comune:*    Sintomi di astinenza (sospensione)<sup>1,10</sup>

*Comune:*              Lieve astenia, edema periferico, irritabilità, piressia

*Raro:*                    Sindrome neurolettica maligna<sup>1</sup>, ipotermia

---

*Esami diagnostici*

*Raro:*                    Aumenti della creatina fosfochinasi nel sangue<sup>15</sup>

- (1) Vedere paragrafo 4.4
- (2) Durante le prime due settimane di trattamento può manifestarsi sonnolenza che di solito si risolve con il proseguimento della somministrazione di quetiapina.
- (3) In alcuni pazienti trattati con quetiapina è stato osservato un incremento asintomatico (passaggio dal normale a  $\geq 3x$  il limite superiore del normale (ULN) in qualsiasi momento) delle transaminasi sieriche (ALT, AST) o dei livelli di gamma-GT. Questi aumenti sono stati di solito reversibili quando è continuato il trattamento con quetiapina.
- (4) Come gli altri antipsicotici con attività di blocco dei recettori alfa-<sub>1</sub> adrenergici, la quetiapina può comunemente indurre ipotensione ortostatica, con capogiri, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto durante il periodo di aggiustamento della dose. (Vedere paragrafo 4.4).
- (5) La frequenza di questi effetti indesiderati (ADR) è stata calcolata unicamente in base ai soli dati post-marketing.
- (6) Glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/l) o glicemia non a digiuno  $\geq 200$  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 incremento ponderale del  $>7\%$  rispetto al basale. Si verifica principalmente durante le prime settimane di trattamento negli adulti.
- (9) I seguenti sintomi da interruzione sono stati osservati più frequentemente in studi clinici in acuto in monoterapia controllati con placebo, che hanno valutato i sintomi da sospensione della terapia: insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni è diminuita in modo significativo dopo 1 settimana dalla sospensione.
- (10) Trigliceridi  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pazienti  $\geq 18$  anni di età) o  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pazienti  $< 18$  anni di età) in almeno un'occasione.

- (11) Colesterolo  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pazienti  $\geq 18$  anni di età) o  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pazienti  $< 18$  anni di età) in almeno un'occasione. Un aumento del colesterolo LDL di  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) è stato osservato molto comunemente. La variazione media fra i pazienti che hanno avuto questo aumento è stata di 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Vedere il testo sotto.
- (13) Piastrine  $\leq 100 \times 10^9/l$  in almeno un'occasione.
- (14) Basato su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi all'aumento della creatina fosfochinasi non associato a sindrome neurolettica maligna.
- (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 qualsiasi momento.
- (16) Può 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 che hanno avuto una variazione del QTc da  $< 450$  msec a  $\geq 450$  msec, con un incremento di  $\geq 30$  msec. Negli studi clinici con quetiapina controllati con placebo, la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno avuto una variazione a un livello clinicamente significativo è stata simile tra la quetiapina e il placebo.
- (19) Passaggio da  $> 132$  mmol/l a  $\leq 132$  mmol/l in almeno un'occasione.
- (20) Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riferiti durante la terapia con quetiapina o inizialmente dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
- (21) Vedere paragrafo 5.1.
- (22) La riduzione dell'emoglobina a  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) nei maschi,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) nelle femmine in almeno un'occasione si è verificata nell'11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi clinici, comprese le estensioni degli studi in aperto. Per questi pazienti, la riduzione massima media dell'emoglobina in qualsiasi momento è stata -1,50 g/dl.
- (23) Queste segnalazioni si sono spesso verificate nell'ambito di tachicardia, capogiri, ipotensione ortostatica e/o patologia cardio-respiratoria di base.
- (24) In base ai cambiamenti dal valore basale normale al valore potenzialmente clinicamente importante in qualsiasi punto dopo il basale in tutti gli studi clinici. I cambiamenti del T4 totale, T4 libero, T3 totale e T3 libero sono definiti come  $< 0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/l) e il cambiamento del TSH è  $> 5$  mIU/l in qualsiasi momento.
- (25) Basato sull'aumento del tasso di vomito nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni di età).
- (26) Passaggio nei neutrofili da  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  al basale a  $< 0,5 \times 10^9/l$  in qualsiasi momento durante il trattamento.
- (27) Basato sui passaggi dal valore basale normale al valore potenzialmente clinicamente importante in qualsiasi momento post-basale in tutti gli studi clinici. I passaggi negli eosinofili sono definiti come  $\geq 1 \times 10^9$  cellule/l in qualsiasi momento.
- (28) Basato sui passaggi dal valore basale normale al valore potenzialmente clinicamente importante in qualsiasi momento post-basale in tutti gli studi clinici. I passaggi nei leucociti (WBC) sono definiti come  $\leq 3 \times 10^9$  cellule/l in qualsiasi momento.
- (29) Basato sugli effetti indesiderati riferiti di sindrome metabolica da tutti gli studi clinici con quetiapina.
- (30) In alcuni pazienti, è stato osservato negli studi clinici un peggioramento di più di uno dei fattori metabolici di peso, glicemia e lipidi (vedere paragrafo 4.4).
- (31) Vedere paragrafo 4.6.
- (32) Può verificarsi all'inizio o vicino all'inizio del trattamento e può essere associata a ipotensione e/o sincope. Frequenza basata su segnalazioni avverse di bradicardia e eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina.

In seguito all'uso di neurolettici sono stati segnalati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT, aritmia ventricolare, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco e torsioni di punta che sono considerati effetti di questa classe di farmaci. (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

Le stesse reazioni avverse (ADR) descritte sopra per gli adulti devono essere considerati per i bambini e gli adolescenti. La seguente tabella riassume le reazioni avverse (ADR) che si verificano in una categoria a più alta frequenza nei bambini e negli adolescenti (10-17 anni di età) rispetto alla popolazione adulta o le reazioni avverse (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

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata come segue: 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 ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Molto comune:* Aumento dell'appetito

### *Patologie del sistema nervoso*

*Molto comune:* Sintomi extrapiramidali<sup>3,4</sup>

*Comune* Sincope

### *Patologie vascolari*

*Molto comune:* Aumento della pressione sanguigna<sup>2</sup>

### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

*Comune* Rinite

### *Patologie gastrointestinali*

*Molto comune* Vomito

### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

*Comune* Irritabilità<sup>3</sup>

- (1) Livelli di prolattina (pazienti < 18 anni di età):  $>20 \mu\text{g/l}$  ( $>869,56 \text{ pmol/l}$ ) maschi;  $>26 \mu\text{g/l}$  ( $>1130,428 \text{ pmol/l}$ ) femmine, in qualsiasi momento. Meno dell'1% dei pazienti ha avuto un aumento a un livello di prolattina  $>100 \mu\text{g/l}$ .
- (2) In base alle variazioni sopra indicate, le soglie clinicamente significative (adattate dai criteri del National Institute of Health) o gli incrementi  $>20 \text{ mmHg}$  per la pressione sanguigna sistolica o  $>10 \text{ mmHg}$  per la pressione sanguigna diastolica in qualsiasi momento in due studi clinici in acuto (3-6 settimane), controllati con placebo, in bambini e adolescenti.
- (3) Nota: La frequenza è coerente con quella osservata negli adulti, ma l'irritabilità può essere associata a implicazioni cliniche differenti 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 all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

### **Sintomi**

In genere, i segni e i sintomi segnalati erano imputabili ad un aumentato effetto delle proprietà farmacologiche note del principio attivo, quali sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti anticolinergici.

Il sovradosaggio può provocare il prolungamento del QT, convulsioni, stato epilettico, rabdomiolisi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, delirio e/o agitazione, coma e morte.

I pazienti con pre-esistente patologia cardiovascolare grave possono essere ad un rischio maggiore degli effetti del sovradosaggio (Vedere paragrafo 4.4: Ipotensione ortostatica).

## **Gestione del sovradosaggio**

Non esiste un antidoto specifico per la quetiapina. In caso di segni gravi, deve essere considerata la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci e si raccomanda 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.

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 in caso di sovradosaggio non sia stata valutata la prevenzione dell'assorbimento, può essere considerata la lavanda gastrica in caso di intossicazione grave e, se è possibile effettuarla entro un'ora dall'ingestione. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di carbone attivo.

Nei casi di sovradosaggio di quetiapina, l'ipotensione refrattaria deve essere trattata con le appropriate misure, quali somministrazione di fluidi per via endovenosa e/o di agenti simpaticomimetici (epinefrina e dopamina devono essere evitate, perché la stimolazione dei recettori beta può peggiorare l'ipotensione nell'ambito del blocco dei recettori alfa indotto dalla quetiapina).

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antipsicotici

Codice ATC: N05A HO4

#### ***Meccanismo d'azione***

La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. La quetiapina e il metabolita attivo, norquetiapina, presente nel plasma umano, interagiscono con un ampio spettro di recettori per neurotrasmettitori. La quetiapina e la norquetiapina presentano affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT<sub>2</sub>) e dopaminergici D<sub>1</sub>- e D<sub>2</sub>. Si ritiene che questa combinazione di un antagonismo recettoriale con una più alta selettività per i recettori 5HT<sub>2</sub> rispetto ai recettori dopaminergici D<sub>2</sub> contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione ad indurre reazioni extrapiramidali (EPS) della quetiapina rispetto agli antipsicotici tipici. La quetiapina e la norquetiapina non hanno un'affinità apprezzabile per i recettori benzodiazepinici ma possiedono un'alta affinità per i recettori istaminergici e adrenergici alfa 1 e un'affinità moderata per i recettori adrenergici alfa 2. La quetiapina inoltre non ha o ha una bassa affinità per i recettori muscarinici, mentre la norquetiapina ha un'affinità di grado da moderato ad alto per diversi recettori muscarinici che può spiegare gli effetti anticolinergici (muscarinici).

L'inibizione del NET e l'azione di agonista parziale sui siti 5HT<sub>1A</sub> ad opera di norquetiapina potrebbero contribuire all'efficacia terapeutica di Quetiapina AHCL come farmaco antidepressivo.

#### ***Effetti farmacodinamici***

La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, quale il test di evitamento attivo. Inoltre blocca l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta le concentrazioni dei metaboliti della dopamina, considerati indicatori neurochimici dell'attività di blocco del recettore D<sub>2</sub>.

Nei test preclinici di predittività delle reazioni extrapiramidali (EPS) la quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici tipici dimostrando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca supersensibilità dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. La quetiapina provoca solo una debole catalessia alle dosi efficaci per bloccare i recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Dopo somministrazione cronica, la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico, producendo un

blocco della depolarizzazione dei neuroni mesolimbici A10, ma non dei neuroni nigrostriatali A9 contenenti dopamina. Dopo la somministrazione acuta e cronica, la quetiapina presenta una disposizione minima a indurre manifestazioni distoniche nelle scimmie Cebus sensibili all'aloperidolo o libere da trattamento farmacologico (vedere paragrafo 4.8).

### ***Efficacia clinica***

#### Schizofrenia

In tre studi clinici controllati con placebo in pazienti affetti da schizofrenia, usando dosi variabili di quetiapina, non ci sono state differenze tra la quetiapina e il placebo nell'incidenza dei sintomi extrapiramidali o nell'uso di medicinali anticolinergici concomitanti. Un studio controllato con il placebo per la valutazione delle dosi fisse di quetiapina nel range da 75 a 750 mg/die non ha mostrato evidenza dell'aumento dei sintomi extrapiramidali o dell'uso concomitante di medicinali anticolinergici.

L'efficacia a lungo termine di Quetiapina AHCL nella prevenzione delle ricadute schizofreniche non è stata verificata in studi clinici in cieco. In studi clinici in aperto, condotti su pazienti affetti da schizofrenia, la quetiapina è stata efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante il proseguimento della terapia nei pazienti che hanno manifestato una risposta iniziale al trattamento, che suggerisce una certa efficacia a lungo termine.

#### Disturbo bipolare

In quattro studi clinici controllati con placebo, che hanno valutato dosi di quetiapina fino a 800 mg/die per il trattamento della mania da moderata a grave, due condotti in monoterapia e come terapia concomitante al litio o al divalproex, non sono emerse differenze fra i gruppi di trattamento con quetiapina e con placebo nell'incidenza dei sintomi extrapiramidali o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi in due studi clinici in monoterapia, Quetiapina AHCL ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alla settimana 3 e 12. Non ci sono dati provenienti dagli studi a lungo termine che dimostrano l'efficacia di Quetiapina AHCL nel prevenire episodi maniacali o depressivi. I dati relativi alla somministrazione di quetiapina in associazione con divalproex o litio negli episodi maniacali acuti da moderati a gravi alla settimana 3 e 6 sono limitati; tuttavia, la terapia in associazione è stata ben tollerata. I dati hanno evidenziato un effetto additivo alla settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato un effetto addizionale alla settimana 6.

La dose mediana dell'ultima settimana media di quetiapina nei pazienti responder è stata di 600 mg e l'85% circa dei pazienti responder erano nel range posologico di 400-800 mg/die.

In quattro studi clinici della durata di 8 settimane in pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi nel disturbo bipolare I o bipolare II, quetiapina compresse da 300 mg e 600 mg si è dimostrata significativamente superiore al placebo le misure degli esiti rilevanti: miglioramento medio del punteggio della scala MADRS e risposta definita ad almeno il 50% del punteggio totale della scala MADRS rispetto al basale. Non è stata rilevata differenza nell'entità dell'effetto tra i pazienti che hanno ricevuto la compressa di Quetiapina AHCL da 300 mg e quelli che hanno ricevuto la dose di 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 AHCL compresse da 300 o 600 mg, si è rivelato efficace rispetto al placebo in termini di sintomi depressivi, ma non dei sintomi maniacali.

In due studi per la prevenzione delle recidive che hanno valutato l'effetto di Quetiapina AHCL in associazione a stabilizzatori dell'umore, in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, l'associazione con Quetiapina AHCL si è dimostrata superiore agli stabilizzatori dell'umore in monoterapia nell'aumentare il tempo alla recidiva di qualsiasi episodio di alterazione dell'umore

(maniacale, misto o depressivo). Quetiapina è stata somministrata due volte al giorno, con una dose totale giornaliera da 400 mg-800 mg, in terapia associata al litio o al valproato.

In uno studio della durata di 6 settimane, randomizzato, con litio e Quetiapina AHCL compresse versus placebo e Quetiapina AHCL compresse in pazienti adulti con mania acuta, il miglioramento dei valori medi di YMRS tra il gruppo litio add-on e il gruppo placebo add-on era di 2,8 punti e la differenza in % nei risponditori (definita come 50% di miglioramento in YMRS rispetto al basale) era 11% (79% nel gruppo litio add-on vs. 68% nel gruppo placebo add-on).

In uno studio a lungo termine (fino a 2 anni di trattamento) che ha valutato la prevenzione delle ricadute nei pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, la quetiapina è risultata superiore al placebo nell'aumentare il tempo alla ricaduta di qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo), nei pazienti affetti da disturbo bipolare I. Il numero di pazienti con un episodio di alterazione dell'umore è risultato pari a 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, rispettivamente. Nei pazienti che hanno risposto alla quetiapina, quando è stato confrontato il proseguimento del trattamento con quetiapina allo switch al litio, i risultati hanno indicato che uno switch al trattamento con il litio non risulta associato ad un aumento del tempo alla ricaduta di un episodio di alterazione dell'umore.

Gli studi clinici hanno dimostrato che Quetiapina AHCL è efficace nella schizofrenia e mania quando somministrata due volte al giorno, anche se quetiapina ha una farmacocinetica di emivita di circa 7 ore. Questo è ulteriormente supportato dai dati dello studio di tomografia ad emissione positronica (PET), che ha identificato che per la quetiapina, l'occupazione dei recettori 5HT<sub>2</sub> e D<sub>2</sub> è mantenuta fino a 12 ore. La sicurezza e l'efficacia di dosi maggiori a 800 mg/die non sono state valutate.

### ***Sicurezza clinica***

Negli studi clinici a breve termine, controllati con placebo, nella schizofrenia e nella mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per la quetiapina e 8,0% per il placebo; mania bipolare: 11,2% per la quetiapina e 11,4% per il placebo). Tassi più elevati di sintomi extrapiramidali sono stati osservati nei pazienti trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo negli studi clinici a breve termine controllati con placebo, nel disturbo depressivo maggiore (MDD) e nella depressione bipolare. In studi clinici a breve termine, controllati con placebo, nella depressione bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari all'8,9% per la quetiapina rispetto al 3,8% per il placebo. In studi clinici a breve termine in monoterapia controllati con placebo, nel disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari al 5,4% per Quetiapina compresse a rilascio prolungato e al 3,2% per il placebo. In uno studio a breve termine in monoterapia controllato con placebo in pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari al 9,0% per Quetiapina compresse a rilascio prolungato e al 2,3% per il placebo. Sia nella depressione bipolare che nel disturbo depressivo maggiore (MDD), l'incidenza dei singoli eventi avversi (ad es. acatisia, disturbi extrapiramidali, tremore, discinesia, distonia, agitazione, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) non ha superato il 4% in qualsiasi gruppo di trattamento.

Negli studi clinici a dose fissa (da 50 mg/d a 800 mg/d), a breve termine (da 3 a 8 settimane), controllati con placebo, l'incremento ponderale medio per i pazienti trattati con quetiapina era compreso tra 0,8 kg per la dose giornaliera di 50 mg e 1,4 kg per la dose giornaliera di 600 mg (con un guadagno inferiore per la dose giornaliera di 800 mg) rispetto a 0,2 kg per i pazienti trattati con placebo. La percentuale di pazienti trattati con quetiapina che hanno guadagnato ≥7% del peso corporeo era compresa tra 5,3% per la dose giornaliera di 50 mg e 15,5% per la dose giornaliera di 400 mg (con un guadagno inferiore per le dosi giornaliere di 600 e 800 mg), rispetto al 3,7% per i pazienti trattati con placebo.

In studi della durata di 6 settimane, randomizzato, con litio e Quetiapina AHCL compresse versus placebo e quetiapina compresse, in pazienti adulti con mania acuta, ha indicato che la combinazione di Quetiapina AHCL compresse e litio comporta più eventi avversi (63% vs. 48% per Quetiapina AHCL compresse combinata con placebo). I dati di sicurezza mostrano una più alta incidenza di sintomi extrapiramidali segnalati nel 16,8% dei pazienti del gruppo litio add-on e nel 6,6% del gruppo placebo add-on e nel 4,9% del gruppo placebo add-on. L'incidenza di sonnolenza è stata più elevata nel gruppo Quetiapina AHCL compresse con litio add-on (12,7 %) rispetto al gruppo Quetiapina AHCL compresse con placebo add-on (5,5%). In aggiunta, un'alta percentuale di pazienti trattati nel gruppo litio add-on (8,0%) ha avuto aumento ponderale ( $\geq 7\%$ ) al termine del trattamento rispetto ai pazienti del gruppo placebo add-on (4,7 %).

Gli studi a più lungo termine sulla prevenzione delle ricadute comprendevano un periodo in aperto (compreso tra 4 e 36 settimane) durante il quale i pazienti sono stati trattati con quetiapina, seguito da un periodo di sospensione randomizzato durante il quale i pazienti sono stati randomizzati per ricevere quetiapina o placebo. Per i pazienti che sono stati randomizzati per ricevere quetiapina, l'incremento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,56 kg, e alla 48<sup>a</sup> settimana del periodo randomizzato, l'incremento ponderale medio è stato di 3,22 kg, rispetto al basale in aperto. Per i pazienti che sono stati randomizzati per ricevere il placebo, l'incremento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,39 kg, e alla 48<sup>a</sup> settimana del periodo randomizzato, l'incremento ponderale medio è stato di 0,89 kg, rispetto al basale in aperto.

Negli studi controllati con placebo in pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza, l'incidenza di eventi avversi cerebrovascolari per 100 anni-paziente non è risultata superiore nei pazienti trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo.

In tutti gli studi clinici a breve termine in monoterapia controllati con placebo, in pazienti con conta basale dei neutrofili  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , l'incidenza di almeno un episodio di passaggio a una conta dei neutrofili  $<1,5 \times 10^9/L$ , è stata pari a 1,9% nei pazienti trattati con quetiapina rispetto all'1,5% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza del passaggio a  $>0,5 - <1,0 \times 10^9/L$  è stata uguale (0,2%) nei pazienti trattati con quetiapina e nei pazienti trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati con placebo, in aperto, con comparatore attivo) nei pazienti con conta dei neutrofili basale  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , l'incidenza di almeno un episodio di cambiamento a una conta dei neutrofili  $<1,5 \times 10^9/L$  è stata pari a 2,9% e a  $<0,5 \times 10^9/L$  è stata pari a 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina.

Il trattamento con quetiapina è stato associato con diminuzioni dose-dipendenti dei livelli degli ormoni tiroidei. L'incidenza delle variazioni del TSH erano 3,2% per quetiapina verso 2,7% per placebo. L'incidenza delle variazioni reciproche, potenzialmente significative clinicamente sia di T3 che di T4 e TSH in questi studi è stata rara, ed i cambiamenti osservati nei livelli degli ormoni tiroidei non sono stati associati con ipotiroidismo clinicamente sintomatico.

La riduzione del T<sub>4</sub> totale e libero era massima nelle prime sei settimane di trattamento con quetiapina, senza l'ulteriore riduzione durante il trattamento a lungo termine. Per approssimativamente 2/3 di tutti i casi, l'interruzione del trattamento con quetiapina è stato associato con un'inversione degli effetti sul T<sub>4</sub> totale e libero, indipendentemente dalla durata del trattamento.

### Cataratte/opacità del cristallino

In uno studio clinico condotto per valutare il potenziale effetto catarattogeno della quetiapina (200-800 mg/die) rispetto a risperidone (2-8 mg) in pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, la percentuale dei pazienti con un maggiore grado di opacità del cristallino non è risultata superiore nel gruppo trattato con quetiapina (4%) rispetto a quello trattato con risperidone (10%), per i pazienti con almeno 21 mesi di esposizione.

## **Popolazione pediatrica**

### Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza della quetiapina sono state studiate in uno studio di 3 settimane controllato con placebo per il trattamento della mania (n = 284 pazienti degli Stati Uniti, età 10-17 anni). Circa il 45% di questi pazienti aveva una diagnosi aggiuntiva di disturbo da deficit d'attenzione ed iperattività (ADHD). È stato inoltre condotto uno studio controllato con placebo della durata di 6 settimane per il trattamento della schizofrenia (n = 222 pazienti, di 13-17 anni di età). In entrambi gli studi, sono stati esclusi i pazienti con nota mancanza di risposta alla quetiapina. Il trattamento con Quetiapina AHCL è stato iniziato con 50 mg/die e al 2° giorno è stato aumentato a 100 mg/die; successivamente la dose è stata aggiustata alla dose abituale (mania 400-600 mg/die; schizofrenia 400-800 mg/die) tramite incrementi di 100 mg/die somministrati due o tre volte al giorno.

Nello studio sulla mania, la differenza del cambiamento nella media LS dal basale nel punteggio totale YMRS (attivo meno placebo) è stata di -5,21 per la quetiapina compresse 400 mg/die e -6,56 per la quetiapina compresse 600 mg/die. I tassi dei pazienti responder (miglioramento del punteggio YMRS  $\geq 50\%$ ) sono stati 64% per quetiapina compresse 400 mg/die, 58% per quetiapina compresse 600 mg/die e 37% per il braccio trattato con placebo.

Nello studio della schizofrenia, la differenza del cambiamento nella media LS dal basale nel punteggio totale PANSS (attivo meno placebo) è stata -8,16 per quetiapina compresse 400 mg/die e -9,29 per quetiapina compresse 800 mg/die. Né il regime di quetiapina a dose bassa (400 mg/die) né il regime a dose alta (800 mg/die) è stato superiore al placebo relativamente alla percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta, definita come  $\geq 30\%$  di riduzione dal basale nel punteggio totale PANSS. Sia nella mania che nella schizofrenia le dosi più alte hanno prodotto tassi di risposta numericamente inferiori.

Non sono disponibili dati sul mantenimento dell'efficacia o sulla prevenzione delle ricadute in questa fascia di età.

### Sicurezza clinica

Nello studio clinico pediatrico a breve termine con quetiapina sopra descritto, i tassi di EPS nel braccio attivo vs placebo erano del 12,9% vs. 5,3% in studi relativi alla schizofrenia, 3,6% vs. 1,1% in studi relativi alla mania bipolare, e 1,1% vs. 0% in studi relativi alla depressione bipolare. I tassi di aumento di peso  $\geq 7\%$  del peso corporeo al basale nel braccio attivo vs. placebo erano del 17% vs. 2,5% in studi relativi alla schizofrenia e alla mania bipolare, e del 13,7% vs. 6,8% in studi relativi alla depressione bipolare. I tassi di eventi correlati al suicidio nel braccio attivo vs. placebo erano del 1,4% vs. 1,3% in studi relativi alla schizofrenia, 1,0% vs. 0% in studi relativi alla mania bipolare e 1,1% vs. 0% in studi relativi alla depressione bipolare. Durante una fase prolungata di follow-up post-trattamento in studi relativi a depressione bipolare, vi sono stati due eventi aggiuntivi correlati al suicidio in due pazienti; uno di questi pazienti era in trattamento con quetiapina al momento della manifestazione dell'evento.

### Sicurezza a lungo termine

Una fase in aperto della durata di 26 settimane degli studi clinici in acuto (n = 380 pazienti), con dosi flessibili di quetiapina compresse da 400 a 800 mg/die, ha fornito dati aggiuntivi di tollerabilità. Nei bambini e negli adolescenti è stato segnalato aumento della pressione sanguigna e, aumento dell'appetito, sintomi extrapiramidali e aumento della prolattina sierica sono stati segnalati con frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto ai pazienti adulti (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8). Con riferimento all'aumento di peso, quando si ricorre ad aggiustamenti per la normale crescita nel lungo periodo, un aumento di almeno 0,5 della deviazione standard al basale nell'Indice di Massa Corporea (IMC) è stato utilizzato come misura di una modifica significativa da un punto di vista clinico; il 18,3% dei pazienti trattati con quetiapina per almeno 26 settimane soddisfaceva 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 massime allo stato stazionario del metabolita attivo norquetiapina sono pari al 35% di quelle osservate con la quetiapina.

La farmacocinetica di quetiapina e norquetiapina sono lineare in tutto il range di posologia approvato.

### Distribuzione

Il legame della quetiapina con le proteine plasmatiche è pari all'83% circa.

### Biotrasformazione

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

Studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che il CYP3A4 è l'enzima principale responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. La norquetiapina è prodotta ed eliminata principalmente tramite il CYP3A4.

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

La quetiapina e alcuni dei suoi metaboliti (inclusa la norquetiapina) sono risultati deboli inibitori *in vitro* delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 dell'uomo. *In vitro*, l'inibizione del 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 somministrazione concomitante di quetiapina con altri farmaci provochi un'inibizione clinicamente rilevante del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450. Dagli studi sugli animali risulta che la quetiapina può indurre gli enzimi del citocromo P450. In uno studio d'interazione specifico in pazienti psicotici, non è stato tuttavia rilevato alcun incremento dell'attività del citocromo P450 dopo somministrazione di quetiapina.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione della quetiapina e della norquetiapina sono di circa 7 e 12 ore, rispettivamente. La frazione di dose molare media di quetiapina libera e del metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano è escreta nelle urine in misura < 5%.

### Popolazioni speciali

#### Sesso

Il profilo farmacocinetico di quetiapina non differisce tra uomini e donne.

#### Anziani

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

#### Danno renale

Il valore medio della clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% nei soggetti con grave danno renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), ma i valori individuali di clearance rientrano nell'intervallo di normalità per i soggetti sani.

#### Compromissione epatica

Il valore medio della clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% nei soggetti con nota compromissione della funzione epatica (cirrosi alcolica stabile). Poiché la quetiapina è

ampiamente metabolizzata dal fegato, i soggetti con funzione epatica compromessa possono presentare livelli plasmatici del farmaco più elevati, che possono richiedere un aggiustamento della dose (vedere Paragrafo 4.2).

### **Popolazione pediatrica**

I dati farmacocinetici sono stati rilevati in 9 bambini di età compresa tra i 10 e i 12 anni e in 12 adolescenti, in trattamento allo stato stazionario con 400 mg di quetiapina due volte al giorno. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici dose-normalizzati del composto originale, quetiapina, in bambini e adolescenti (10-17 anni di età) sono risultati simili a quelli negli adulti, sebbene la  $C_{max}$  nei bambini sia stata più elevata rispetto agli adulti. L'AUC e la  $C_{max}$  per il metabolita attivo, norquetiapina, sono risultate più alte, circa il 62% e il 49% nei bambini (10-12 anni), e il 28% e il 14% in adolescenti (13-17 anni), rispetto agli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* non ha mostrato evidenza di genotossicità. Negli animali di laboratorio esposti a livelli clinicamente rilevanti sono state riscontrate le seguenti deviazioni, non ancora confermate dalla ricerca clinica a lungo termine.

Nei ratti, è stata osservata una deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea; nella scimmia *cynomolgus* si è osservata ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, una diminuzione dei livelli plasmatici del  $T_3$ , una riduzione della concentrazione di emoglobina e un decremento della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nel cane si sono osservate opacità del cristallino e cataratta. (Per le cataratte/opacità del cristallino, vedere paragrafo 5.1).

In uno studio di tossicità embrionofetale 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**

Lattosio monoidrato  
Sodio amido glicolato (Tipo-A)  
Calcio fosfato bibasico biidrato  
Povidone K 30  
Cellulosa microcristallina (PH 102)  
Magnesio stearato

Rivestimento del film:

25 mg: Opadry rosa (03B84929)

Ipromellosa 6cP

Titanio diossido

Macrogol 400

Ferro ossido giallo

Ferro ossido rosso

100 mg: Opadry giallo (03B52117)

Ipromellosa 6cP  
Titanio diossido  
Macrogol 400  
Ferro ossido giallo

200 mg:  
Ipromellosa E-5  
Macrogol 400  
Titanio diossido

300 mg:  
Ipromellosa E-5  
Macrogol 400  
Titanio diossido

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

30 mesi

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters PVC/foglio di alluminio in confezioni da 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse per cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,  
Regno Unito

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

"25 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503018  
"25 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503020  
"25 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503032  
"25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503044  
"25 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503057  
"25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503069  
"25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503071  
"25 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503083  
"25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503095  
"25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503107  
"25 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503119  
"25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503121

"25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503133  
"25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503145  
"100 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503158  
"100 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503160  
"100 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503172  
"100 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503184  
"100 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503196  
"100 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503208  
"100 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503210  
"100 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503222  
"100 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503234  
"100 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503246  
"100 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503259  
"100 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503261  
"100 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503273  
"100 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.:041503285  
"200 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503297  
"200 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503309  
"200 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503311  
"200 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503323  
"200 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503335  
"200 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503347  
"200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503350  
"200 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503362  
"200 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503374  
"200 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503386  
"200 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503398  
"200 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503400  
"200 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503412  
"200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.:041503424  
"300 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503436  
"300 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503448  
"300 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503451  
"300 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503463  
"300 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503475  
"300 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503487  
"300 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503499  
"300 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503501  
"300 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503513  
"300 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503525  
"300 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503537  
"300 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503549  
"300 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.: 041503552  
"300 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister pvc/al A.I.C. n.:041503564

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

18 Aprile 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**