

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 50 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)

Eccipiente(i) con effetto noto: 140,925 mg di lattosio monoidrato per compressa

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il Paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

Compresse biconvesse a rilascio prolungato, di colore pesca, di forma rotonda, con 'Q50' inciso su un lato e lisce sull'altro.

Nota: diametro della compressa $11,2 \pm 0,2$ mm.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato è indicata per:

- trattamento della schizofrenia

- trattamento del disturbo bipolare:
 - Per il trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi associati al disturbo bipolare
 - Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare
 - Per la prevenzione di recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti con disturbo bipolare che hanno risposto in precedenza al trattamento con quetiapina.

- Trattamento aggiuntivo di episodi depressivi maggiori nei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) che hanno avuto una risposta sub-ottimale alla monoterapia con antidepressivi (vedere Paragrafo 5.1). Prima di iniziare il trattamento, il medico deve prendere in considerazione il profilo di sicurezza di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato (vedere Paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Esistono diversi schemi di dosaggio per ciascuna indicazione. Bisogna pertanto assicurarsi che i pazienti ricevano informazioni chiare sulla dose più appropriata per la loro patologia.

Adulti

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

Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata almeno un'ora prima di un pasto. La dose giornaliera all'inizio della terapia è di 300 mg al Giorno 1 e 600 mg al Giorno 2. La dose giornaliera raccomandata è di 600 mg, tuttavia, se clinicamente giustificato, la dose può essere aumentata a 800 mg al giorno. La dose deve essere aggiustata in un intervallo di dosaggio efficace che varia tra 400 mg e 800 mg al giorno, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del paziente. Per la terapia di mantenimento della schizofrenia non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare

Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata la sera, prima di coricarsi. La dose totale giornaliera per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. In studi clinici non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo di pazienti trattato con la dose da 600 mg rispetto ai pazienti trattati con 300 mg (vedere paragrafo 5.1). Singoli pazienti possono beneficiare del trattamento con la dose da 600 mg. Le dosi superiori a 300 mg devono essere somministrate da medici con esperienza nel trattamento del disturbo bipolare. In singoli pazienti, nel caso di problemi di tolleranza, gli studi clinici hanno evidenziato che potrebbe essere considerata la riduzione della dose fino ad un minimo di 200 mg.

Per la prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare

Per prevenire la recidiva di episodi maniacali, depressivi o misti nel disturbo bipolare, i pazienti che hanno risposto a Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato per il trattamento acuto del disturbo bipolare devono proseguire la terapia con Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato alla stessa dose somministrata la sera, prima di coricarsi. La dose di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato può essere aggiustata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente, in un intervallo compreso tra 300 mg e 800 mg/die. È importante utilizzare la dose minima efficace per la terapia di mantenimento.

Per il trattamento aggiuntivo di episodi depressivi maggiori associati al DDM

Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata la sera, prima di coricarsi. La dose giornaliera all'inizio della terapia è di 50 mg nei Giorni 1 e 2, e 150 mg nei Giorni 3 e 4. L'effetto antidepressivo è stato osservato alle dosi di 150 e 300 mg/die in studi clinici a breve termine, come terapia aggiuntiva (con amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina - vedere paragrafo 5.1) e di 50 mg/die in studi clinici a breve termine in monoterapia. A dosi superiori aumenta il rischio di eventi avversi. I medici devono pertanto accertarsi che venga utilizzata la dose minima efficace per il trattamento

iniziando con 50 mg/die. La necessità di incrementare la dose da 150 a 300 mg/die deve essere basata sulla valutazione del singolo paziente.

Passaggio dalla terapia con Quetiapina compresse a rilascio immediato

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

Anziani

Come per altri antipsicotici e antidepressivi, Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato deve essere utilizzata con cautela nei pazienti anziani, specie durante le prime fasi del trattamento. Può essere necessario che l'incremento progressivo della dose di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato avvenga più lentamente e che la dose terapeutica giornaliera venga ridotta rispetto ai pazienti più giovani. La clearance plasmatica media della quetiapina è risultata ridotta del 30-50% nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani. La dose iniziale per i pazienti anziani è pari a 50 mg/die. La dose può essere aumentata con incrementi di 50 mg/die fino a una dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente.

Nei pazienti anziani con episodi depressivi maggiori associati a DDM, la dose iniziale deve essere di 50 mg/die ai Giorni 1-3, aumentando a 100 mg/die al Giorno 4 e a 150 mg/die al Giorno 8. Deve essere utilizzata la dose minima efficace, cominciando da 50 mg/die. Qualora fosse richiesto un aumento della dose a 300 mg/die, sulla base della valutazione del singolo paziente, questo deve effettuarsi non prima del Giorno 22 di trattamento.

L'efficacia e la sicurezza non sono state valutate in pazienti di età superiore a 65 anni con episodi depressivi associati al disturbo bipolare.

Popolazione pediatrica

Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato non deve essere utilizzata in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati che supportano l'uso in questa fascia di età. I dati al momento disponibili provenienti da studi clinici controllati con placebo sono riportati nei Paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Compromissione della funzionalità renale

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con funzionalità renale compromessa.

Compromissione della funzionalità epatica

Quetiapina viene ampiamente metabolizzata dal fegato. Pertanto Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato deve essere quindi usata con cautela in pazienti con nota compromissione della funzionalità epatica, particolarmente durante le fasi iniziali del trattamento. La dose iniziale per i pazienti con funzionalità epatica compromessa deve essere di 50 mg/die. L'aggiustamento della dose può avvenire con incrementi pari a 50 mg/die fino a raggiungere la

dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente.

Modo di somministrazione

Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata una volta al giorno, lontano dai pasti. Le compresse devono essere deglutite intere, senza dividerle, masticarle o frantumarle.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al Paragrafo 6.1.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Poiché Quetiapina compresse a rilascio prolungato è approvato per diverse indicazioni, si deve tener conto del profilo di sicurezza del farmaco rispetto alla diagnosi del singolo paziente e alla dose da somministrare.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine in pazienti con DDM non sono state valutate nella terapia aggiuntiva, tuttavia l'efficacia e la sicurezza a lungo termine sono state valutate nei pazienti adulti in monoterapia (vedere Paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Quetiapina non deve essere utilizzata in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati che ne supportino l'uso in questa fascia di età. Studi clinici condotti con quetiapina hanno evidenziato che in aggiunta al noto profilo di sicurezza osservato negli adulti (vedere paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si verificano con una frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento dell'appetito, innalzamento della prolattina sierica, vomito, rinite, sincope), o possono avere differenti implicazioni per i bambini e gli adolescenti (sintomi extrapiramidali e irritabilità) mentre uno di questi non era mai stato segnalato precedentemente negli studi sugli adulti (aumenti della pressione sanguigna). In bambini e adolescenti sono state anche osservate alterazioni dei test di funzionalità tiroidea.

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

In studi clinici controllati con placebo condotti su pazienti bambini e adolescenti, quetiapina è stata associata ad un'aumentata incidenza di sintomi

extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo nei pazienti trattati per schizofrenia, mania bipolare e depressione bipolare (vedere Paragrafo 4.8).

Suicidio/propensione al suicidio o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumentato rischio di propensione al suicidio, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a una remissione significativa. Poiché tale miglioramento potrebbe non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino al raggiungimento di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale si è osservato che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci di miglioramento.

Inoltre i medici devono considerare il rischio potenziale di eventi correlati al suicidio dopo la brusca interruzione del trattamento con quetiapina, dovuto ai noti fattori di rischio per la patologia in questione.

Anche altri disturbi psichiatrici per i quali viene prescritta quetiapina possono essere associati a un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Oltre a ciò, queste patologie possono esistere in comorbilità con episodi depressivi maggiori. Le stesse precauzioni osservate nel trattamento di pazienti con episodi depressivi maggiori devono essere pertanto adottate durante il trattamento di pazienti con altri disturbi psichiatrici.

I pazienti con anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o coloro che mostrano un grado significativo di propensione al suicidio prima dell'inizio del trattamento, sono noti essere esposti a un rischio maggiore di propensione al suicidio o tentativo di suicidio, e devono pertanto essere sottoposti a stretta sorveglianza durante il trattamento. Una meta-analisi condotta su studi clinici controllati con placebo con farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumentato rischio di comportamento suicida con l'uso di antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore a 25 anni.

Durante la terapia deve essere effettuato un attento monitoraggio dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specie nelle fasi iniziali di trattamento e in seguito alle variazioni della dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di controllare qualsiasi eventuale peggioramento clinico, comportamento o propensione al suicidio e variazioni inusuali del comportamento e di richiedere immediatamente un intervento medico se tali sintomi si presentano.

In studi clinici controllati con placebo a più breve termine condotti su pazienti con episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare è stato osservato un rischio maggiore di eventi correlati al suicidio nei pazienti adulti giovani (di età inferiore a 25 anni) trattati con quetiapina, rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,0% vs 0%, rispettivamente). In studi clinici su pazienti con DDM l'incidenza di eventi correlati al suicidio osservata nei pazienti adulti giovani (di età inferiore a 25 anni) è risultata pari a 2,1% (3/144) per quetiapina e 1,3% (1/75) per il placebo.

Rischio metabolico:

Dato il rischio osservato di peggioramento del loro profilo metabolico, comprese le modifiche 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 modifiche 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 disturbante 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 la quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi correlati, come sedazione (vedere Paragrafo 4.8). In studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare e disturbo depressivo maggiore, l'insorgenza di tale evento si verifica generalmente entro i primi 3 giorni di terapia ed è prevalentemente d'intensità da lieve a moderata.

I pazienti che sperimentano sonnolenza di grave intensità possono richiedere controlli più frequenti per un minimo di 2 settimane dall'insorgenza di sonnolenza o fino al miglioramento dei sintomi, e deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

Ipotensione ortostatica

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

Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, patologie cerebrovascolari o con altre condizioni note

predisponenti all'ipotensione. Deve essere considerata una riduzione della dose o una titolazione più graduale se si verifica ipotensione ortostatica, soprattutto in pazienti con patologia cardiovascolare sottostante.

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 sono a rischio di apnea notturna, come quelli in sovrappeso/obesi o di sesso maschile, la quetiapina deve essere usata con cautela.

Crisi epilettiche

Studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di crisi epilettiche nei pazienti trattati con quetiapina o con placebo. Non sono disponibili dati relativi all'incidenza delle crisi epilettiche nei pazienti con storia di disturbi epilettici. Come per gli altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con anamnesi di crisi epilettiche (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome neurolettica maligna

La sindrome neurolettica maligna è stata associata al trattamento con farmaci antipsicotici, compresa la quetiapina (vedere Paragrafo 4.8). Le manifestazioni cliniche comprendono ipertermia, alterazione dello stato mentale, rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo e aumento della creatinafosfochinasi. In tali circostanze, la terapia con quetiapina deve essere interrotta e deve essere istituita una terapia medica appropriata.

Neutropenia grave e agranulocitosi

In studi clinici con quetiapina sono stati osservati casi gravi di neutropenia (conta di neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$). La maggior parte degli episodi di neutropenia grave si sono verificati entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata osservata un'apparente correlazione con la dose. Nel corso dell'esperienza post-marketing, alcuni casi hanno avuto un esito fatale. I possibili fattori di rischio per neutropenia comprendono una preesistente riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue (WBC) ed un'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 possibili segni e i sintomi di infezione e la conta dei neutrofili deve essere regolarmente monitorata (fino a quando si superino valori di $1,5 \times 10^9/l$). (vedere paragrafo 5.1)

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

I pazienti devono essere avvisati di riferire immediatamente la comparsa di segni/sintomi compatibili con agranulocitosi o infezione (es. febbre, debolezza, letargia, o mal di gola) in qualsiasi momento durante la terapia con Quetiapina. In questi pazienti la conta leucocitaria (WBC) e la conta assoluta dei neutrofili

(ANC) deve essere 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 al farmaco (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 significativa, 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 di quetiapina con potenti induttori enzimatici epatici, come la carbamazepina o la fenitoina, riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, con possibili ripercussioni sull'efficacia della terapia. Nei pazienti trattati con induttori enzimatici epatici, la terapia con quetiapina può essere iniziata soltanto se il medico ritiene che i benefici di quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori enzimatici epatici. È importante che ogni variazione riguardante gli induttori sia graduale, e se necessario, sostituita da un farmaco non-induttore (ad es. sodio valproato).

Peso corporeo

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

Iperglicemia

Raramente sono stati segnalati casi di iperglicemia e/o lo sviluppo o esacerbazione di diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, compresi alcuni casi con esito fatale (vedere Paragrafo 4.8). In alcuni casi, un precedente aumento del peso corporeo poteva rappresentare un fattore predisponente. È consigliabile un monitoraggio clinico appropriato in conformità alle linee guida dell'antipsicotico utilizzato. I pazienti trattati con qualsiasi farmaco antipsicotico, quetiapina inclusa, devono essere tenuti in osservazione per possibili segni e sintomi di iperglicemia, (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), mentre i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un possibile peggioramento del controllo del glucosio. Il peso corporeo deve essere sottoposto a controlli regolari.

Lipidi

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

Prolungamento dell'intervallo QT

La quetiapina, negli studi clinici e durante l'uso secondo le istruzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, non è stata associata a incrementi persistenti dell'intervallo QT assoluto. Durante l'esperienza post-marketing il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato con la quetiapina a dosi terapeutiche (vedere Paragrafo 4.8) e nel sovradosaggio (vedere Paragrafo 4.9). Come con altri antipsicotici, è necessario porre cautela nella prescrizione di quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o con storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT. È necessario porre cautela anche nella prescrizione di quetiapina con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT o con neurolettici concomitanti, particolarmente negli anziani, nei pazienti con sindrome del QT lungo congenita, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesemia (vedere Paragrafo 4.5).

Cardiomiopatia e miocardite:

Sono stati segnalati casi di cardiomiopatia e miocardite nell'ambito di studi clinici e nel corso dell'esperienza di post-marketing; 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.

Sospensione

Dopo improvvisa cessazione della terapia con quetiapina sono stati segnalati sintomi da sospensione acuta come insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità. È consigliabile un'interruzione graduale nell'arco di un periodo di almeno 1-2 settimane (vedere Paragrafo 4.8).

Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza

L'uso di quetiapina non è autorizzato per il trattamento di psicosi correlata alla demenza.

In studi clinici randomizzati controllati con placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di circa 3 volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Quetiapina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

In una meta-analisi eseguita su antipsicotici atipici, è stato segnalato un incremento del rischio di morte rispetto al placebo nei pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza. In due studi clinici con quetiapina controllati con placebo della durata di 10 settimane nella stessa popolazione di pazienti (n=710;

età media: 83 anni; range: 56-99 anni) l'incidenza di mortalità nei pazienti trattati con quetiapina è stata del 5,5% vs 3,2% nel gruppo trattato con placebo.

I pazienti di questi studi clinici sono deceduti per varie cause in linea con quanto atteso per questa popolazione.

Disfagia

Con quetiapina è stata segnalata disfagia (vedere Paragrafo 4.8). La quetiapina deve essere utilizzata con cautela in pazienti a rischio di polmonite.

Stipsi e ostruzione intestinale:

La stipsi rappresenta un fattore di rischio per l'ostruzione intestinale. Stipsi e ostruzione intestinale sono stati segnalati con quetiapina (vedere Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Queste segnalazioni hanno riguardato casi fatali in pazienti a 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 l'uso di farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso (TEV). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per TEV, è necessario identificare tutti i possibili fattori di rischio per TEV prima e durante il trattamento con quetiapina ed adottare appropriate misure preventive.

Pancreatite

Sia in studi clinici che durante l'esperienza post-marketing è stata riferita pancreatite.

Tra le segnalazioni post-marketing, mentre non tutti i casi sono stati confusi dai fattori di rischio, molti pazienti presentavano fattori che sono riconosciuti come associati alla pancreatite come anche all'aumento dei trigliceridi (vedere il Paragrafo 4.4), calcoli biliari e consumo di alcol.

Informazioni aggiuntive

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

Lattosio:

Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o 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 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poichè quetiapina esplica la sua attività primariamente sul sistema nervoso centrale, quetiapina deve essere usato con cautela in associazione con altri farmaci ad attività centrale e con 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 del sistema del citocromo P450 responsabile del metabolismo di quetiapina. In uno studio d'interazione in volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dosaggio di 25 mg) con ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha causato un aumento dell'AUC di quetiapina di 5-8 volte. Per questo motivo, l'uso concomitante di quetiapina ed inibitori del CYP3A4 è controindicato. Si raccomanda inoltre di non assumere succo di pompelmo durante la terapia con quetiapina.

In uno studio clinico in pazienti trattati con dosi multiple per la valutazione della farmacocinetica di quetiapina somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (un noto induttore degli enzimi epatici), la somministrazione concomitante di carbamazepina ha aumentato in modo significativo la clearance di quetiapina. Questo incremento della clearance ha ridotto l'esposizione sistemica di quetiapina (misurata dall'AUC) in media del 13% rispetto alla somministrazione di sola quetiapina, sebbene in alcuni pazienti sia stato osservato un effetto più marcato. Come conseguenza di tale interazione, possono prodursi concentrazioni plasmatiche ridotte, che possono interferire con l'efficacia della terapia con quetiapina. La somministrazione concomitante di quetiapina e fenitoina (un altro induttore enzimatico microsomiale) ha indotto un marcato aumento della clearance di quetiapina, pari a circa il 450%. Nei pazienti in trattamento con induttori enzimatici epatici, il trattamento con quetiapina può essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici di quetiapina superino il rischio della sospensione degli induttori enzimatici epatici. È importante che ogni variazione di tali induttori sia graduale e, se necessario, che venga sostituita da farmaco non-induttore (ad es. sodio valproato) (vedere Paragrafo 4.4).

La cosomministrazione di antidepressivi a base di imipramina (un noto inibitore del CYP 2D6) o fluoxetina (un noto inibitore del CYP 3A4 e del CYP 2D6) non altera in modo significativo la farmacocinetica di quetiapina.

La contemporanea somministrazione degli antipsicotici risperidone o aloperidolo non altera significativamente la farmacocinetica della quetiapina. L'uso concomitante di quetiapina e tioridazina causa un incremento della clearance della quetiapina di circa il 70%.

La somministrazione concomitante con cimetidina non altera il profilo farmacocinetico della quetiapina.

La farmacocinetica del litio non viene alterata dalla contemporanea somministrazione della quetiapina.

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

La somministrazione contemporanea di sodio valproato e quetiapina non influenza in misura clinicamente rilevante la farmacocinetica dei due prodotti. Uno studio retrospettivo su bambini e adolescenti che hanno ricevuto valproato, quetiapina o entrambi, ha rivelato una maggiore incidenza di leucopenia e neutropenia nel gruppo dell'associazione verso i gruppi in monoterapia.

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

È necessario esercitare cautela quando quetiapina viene somministrata in concomitanza con prodotti medicinali noti per determinare squilibri elettrolitici o allungamenti dell'intervallo del QT.

In pazienti trattati con la quetiapina sono stati segnalati casi di risultati falsi-positivi negli immunodosaggi enzimatici per il metadone e gli antidepressivi triciclici. Si raccomanda conferma dei risultati dubbi di screening immunoenzimatico attraverso appropriate tecniche cromatografiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Primo trimestre

La moderata quantità di dati pubblicati da gravidanze esposte (cioè tra 300 -1000 esiti di gravidanza), compresi segnalazioni individuali e alcuni studi osservazionali non suggerisce 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 (compresi quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse, compresi sintomi extrapiramidali e/o sintomi di astinenza che possono variare in gravità e durata dopo il parto. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi di alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente.

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 sembra essere imprevedibile. In mancanza di dati robusti, bisogna decidere se interrompere l'allattamento al seno oppure sospendere la terapia con Quetiapina compresse a rilascio prolungato, 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 negli esseri umani non sono stati valutati. Sono stati riscontrati effetti correlati a livelli elevati di prolattina nei ratti, benché non siano direttamente rilevanti per l'uomo (vedere Paragrafo 5.3 Dati preclinici).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR) più comunemente segnalate con la quetiapina (>10%) sono sonnolenza, capogiri, cefalea, secchezza delle fauci, 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 di ADR associate alla terapia con la quetiapina è riportata nella tabella seguente (Tabella 1), secondo il formato raccomandato dal Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

Tabella 1 ADR associate alla terapia con quetiapina

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non noto (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
<i>Patologie del</i>	Diminuzione	Leucopenia ¹ , ²⁸ ,	Neutropenia ¹ , trombocitopenia	Agranulocitosi ²⁶		

<i>sistema emolinfopoietico</i>	dell'emoglobina ²²	diminuzione della conta dei neutrofili, aumento degli eosinofili ²⁷	, anemia, diminuzione della conta delle piastrine ¹³			
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Ipersensibilità (incluse reazioni allergiche cutanee)		Reazione anafilattica ⁵	
<i>Patologie endocrine</i>		Iperprolattinemia ¹⁵ , diminuzione della T4 totale ²⁴ , diminuzione della T4 libera ²⁴ , diminuzione della T3 totale ²⁴ , aumento del TSH ²⁴	Diminuzione della T3 libera ²⁴ , ipotiroidismo ²¹		Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Aumento dei livelli di trigliceridi nel sangue ^{10,30} , Aumento del colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL) ^{11,30} , Diminuzione del colesterolo HDL ^{17,30} , Aumento ponderale ^{8,30}	Aumento dell'appetito, aumento del glucosio a livelli iperglicemici ^{6,30}	Iponatriemia ¹⁹ , Diabete mellito ^{1,5} esacerbazione di un diabete pre-esistente	Sindrome metabolica ²⁹		

<i>Disturbi psichiatrici</i>		Sogni anomali e incubi, ideazione suicidaria e comportamento suicidario ²⁰		Sonnambulismo ed eventi correlati come parlare nel sonno e disturbo dell'alimentazione correlato al sonno		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Capogiri ^{4,16} , sonnolenza ^{2,16} , cefalea, sintomi extrapiramidali ^{1,21}	Disartria	Crisi epilettiche ¹ , sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva ^{1,5} , sincope ^{4,16}			
<i>Patologie cardiache</i>		Tachicardia ⁴ , palpitazioni ²³	Prolungamento dell'intervallo QT ^{1,12,18} , bradicardia ³²			
<i>Patologie dell'occhio</i>		Visione offuscata				
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione ortostatica ^{4,16}		Tromboembolismo venoso ¹		
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Dispnea ²³	Rinite			
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Secchezza delle fauci	Stipsi, dispepsia, vomito ²⁵	Disfagia ⁷	Pancreatite ¹ , Ostruzione intestinale/Ileo		
<i>Patologie epatobiliari</i>		Aumento dei livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) ³ , Aumento dei livelli di	Aumento dei livelli sierici di aspartatoaminotransferasi (AST) ³	Ittero ⁵ , epatite		

		gamma-GT ³				
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>					Angioedema ⁵ , sindrome di Stevens-Johnson ⁵	Necrolisi epidermica tossica , eritema multiforme
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>					Rabdomiolisi	
<i>Patologie renali e urinarie</i>			Ritenzione urinaria			
<i>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</i>						Sindrome da astinenza neonatale da farmaci ³¹
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			Disfunzione sessuale	Priapismo, galattorrea, gonfiore mammario, disturbi mestruali		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Sintomi di astinenza (interruzione) ^{1,9}	Astenia lieve, edema periferico, irritabilità, piressia		Sindrome neurolettica maligna ¹ , ipotermia		
<i>Esami diagnostici</i>				Aumento della creatininfosfochinasi ¹⁴		

1. Vedere paragrafo 4.4.
2. Può verificarsi sonnolenza, generalmente durante le prime due settimane di trattamento, che si risolve solitamente proseguendo la somministrazione di quetiapina.
3. In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici (spostamento da normale a > 3X ULN in qualunque momento) delle transaminasi sieriche (ALT, AST) o dei livelli di gamma-GT. Tali aumenti sono stati in genere reversibili proseguendo il trattamento con quetiapina.
4. Come altri antipsicotici con attività alfa-1 bloccante adrenergica, quetiapina può comunemente indurre ipotensione ortostatica, associata a vertigini, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto durante la fase iniziale di titolazione della dose. (Vedere paragrafo 4.4).
5. Il calcolo della frequenza di queste ADR deriva esclusivamente dai dati post-marketing di quetiapina nella formulazione a rilascio immediato.
6. Glucosio a digiuno $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL) o glucosio non a digiuno $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) in almeno un'occasione.
7. Un aumento del tasso di disfagia con quetiapina rispetto al placebo è stato osservato solo negli studi clinici sulla depressione bipolare.
8. Basato su un aumento ponderale >7% rispetto al peso iniziale. Si verifica prevalentemente durante le prime settimane di trattamento negli adulti.
9. I seguenti sintomi di astinenza sono stati osservati più frequentemente in studi clinici in acuto, in monoterapia controllati verso placebo, che hanno valutato i sintomi da sospensione: insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni è diminuita in modo significativo dopo 1 settimana dall'interruzione della terapia.
10. Trigliceridi $\geq 2,258$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) (pazienti ≥ 18 anni di età) o $\geq 1,694$ mmol/L (≥ 150 mg/dL) (pazienti <18 anni di età) in almeno un'occasione.
11. Colesterolo $\geq 6,2064$ mmol/L (≥ 240 mg/dL) (pazienti ≥ 18 anni di età) o $\geq 5,172$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) (pazienti <18 anni di età) in almeno un'occasione. È stato osservato con frequenza molto comune un aumento del colesterolo LDL di $\geq 0,769$ mmol/L (≥ 30 mg/dL). La variazione media tra i pazienti che hanno riportato questo aumento era $\geq 1,07$ mmol/L (41,7 mg/dL).
12. Vedere il testo sotto.
13. Piastrine $\leq 100 \times 10^9/l$ in almeno un'occasione.
14. Basati su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi ad aumento della creatinfosfochinasi non associato a sindrome neurolettica maligna.
15. Livelli di prolattina (pazienti >18 anni di età): >20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 pmol/l) nei maschi; >30 $\mu\text{g/l}$ (>1304,34 pmol/l) nelle femmine in qualsiasi momento.
16. Possono provocare cadute.
17. Colesterolo HDL: $\leq 1,025$ mmol/L (<40 mg/dL) nei maschi; $\leq 1,282$ mmol/L (<50 mg/dL) nelle femmine in qualsiasi momento di osservazione.
18. Incidenza di pazienti che hanno uno spostamento del QTc da <450 msec a ≥ 450 msec, con un aumento in ≥ 30 msec. Negli studi clinici con quetiapina controllati con placebo, la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno manifestato uno spostamento verso livelli clinicamente significativi sono simili nei gruppi trattati con quetiapina e placebo.
19. Passaggio da > 132 mmol/l a ≤ 132 mmol/l in almeno un'occasione.
20. Durante la terapia con quetiapina o subito dopo la sospensione del trattamento sono stati riportati casi di propensione al suicidio e comportamenti suicidi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
21. Vedere il Paragrafo 5.1
22. Si è verificata diminuzione di emoglobina a valori ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) nei maschi e ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) nelle femmine in almeno un'occasione nell'11% dei pazienti trattati con la quetiapina in tutti gli studi clinici, inclusi gli studi di estensione in aperto. Per questi pazienti, la diminuzione massima media di emoglobina in qualsiasi momento è stata pari a 1,50 g/L

23. Queste segnalazioni si sono spesso verificate in ambito di tachicardia, capogiri, ipotensione ortostatica e/o durante malattia cardiaca/respiratoria.
24. Basato sullo spostamento dai valori normali al basale a valori di potenziale importanza clinica in ogni momento dopo il basale in tutti gli studi le variazioni nel T4 totale, T4 libero, T3 totale, T3 libero, sono definiti come $< 0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) e lo spostamento nel TSH è > 5 mIU/L in ogni momento.
25. Basato sull'aumento della velocità del vomito nei pazienti anziani (≥ 65 anni d'età).
26. Variazioni dei valori basali dei neutrofili da $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ a $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ in qualsiasi momento durante il trattamento e rilevate in pazienti con neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$) e infezione nel corso di tutti gli studi clinici sull'impiego di quetiapina (vedere Paragrafo 4.4).
27. Basato sulla variazione dai valori normali al basale a valori di potenziale importanza clinica in ogni momento dopo il basale in tutti gli studi. Le variazioni nei WBC sono definiti come $> 1 \times 10^9$ cell/L in ogni momento.
28. Basato sulla variazione dai valori normali al basale a valori di potenziale importanza clinica in ogni momento dopo il basale in tutti gli studi. Le variazioni negli eosinofili sono definiti come $\leq 3 \times 10^9$ cell/L in ogni momento.
29. Basato su segnalazioni di eventi avversi di sindrome metabolica da tutti gli studi clinici con quetiapina.
30. In alcuni pazienti, è stato osservato negli studi clinici (vedere il paragrafo 4.4) un peggioramento di più di un fattore metabolico, peso, glucosio nel sangue e lipidi.
31. Vedere il Paragrafo 4.6.
32. Può verificarsi all'inizio o vicino all'inizio del trattamento e può essere associata con ipotensione e/o sinfope. La frequenza è basata sulle segnalazioni di eventi avversi di bradicardia ed eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina.

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

Popolazione pediatrica

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

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

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($> 1/10$), comune ($> 1/100$, $< 1/10$), non comune ($> 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$)

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune
<i>Patologie endocrine</i>	Innalzamenti dei livelli di prolattina ¹	
<i>Disturbi del metabolismo e della</i>	Aumento dell'appetito	

<i>nutrizione</i>		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Sintomi extrapiramidali ^{3,4}	Sincope
<i>Patologie vascolari</i>	Aumento della pressione sanguigna ²	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Rinite
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Vomito	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Irritabilità ³

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In generale, i segni e i sintomi riferiti sono riconducibili ad un potenziamento degli effetti farmacologici noti del principio attivo, come ad es. sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti anti-colinergici.

Il sovradosaggio può portare a prolungamento dell'intervallo QT, crisi epilettiche, stato epilettico, rabdomiolisi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, delirio e/o agitazione, coma e morte.

I pazienti con grave patologia cardiovascolare preesistente possono essere più a rischio di sviluppare effetti da sovradosaggio (vedere Paragrafo 4.4, Ipotensione Ortostatica).

Gestione del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per quetiapina. Nei casi con manifestazioni più gravi, deve essere considerata la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci, e si raccomandano quindi procedure di terapia intensiva, compresi l'instaurazione e il 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 delirio 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 disritmie, qualsiasi grado di blocco cardiaco o allargamento del complesso QRS.

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

In caso di sovradosaggio di quetiapina, l'ipotensione refrattaria deve essere trattata con appropriate misure come fluidi endovena e/o agenti simpaticomimetici. Epinefrina e dopamina devono essere evitate, poiché la stimolazione beta potrebbe peggiorare l'ipotensione durante il bloccaggio alfa indotto dalla quetiapina.

Un'accurata supervisione medica e un appropriato monitoraggio devono essere garantiti fino alla guarigione del paziente.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici: Diazepine, oxazepine e tiazepine

Codice ATC: N05AH04

Meccanismo d'azione:

La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. La quetiapina e il metabolita attivo presente nel plasma umano, norquetiapina, interagiscono con un ampio spettro di recettori per neurotrasmettitori. Quetiapina e norquetiapina presentano un'affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT₂) e dopaminergici D₁- e D₂. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori 5HT₂ rispetto ai recettori D₂, contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione della Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato a indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) paragonata ad antipsicotici tipici. Quetiapina e 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 elevato per diversi recettori muscarinici che può spiegare gli effetti anticolinergici (muscarinici).

L'inibizione del NET e l'azione di agonista parziale sui siti 5HT_{1A} ad opera di norquetiapina potrebbero contribuire all'efficacia terapeutica di Quetiapina come antidepressivo.

Effetti farmacodinamici

La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, come il test di evitamento condizionato. È in grado altresì di bloccare l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta le concentrazioni dei metaboliti della dopamina, considerati indicatori neurochimici di blocco dei recettori D₂.

Nei test preclinici di predittività di sintomi EPS, quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici tipici, presentando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori D₂-dopaminergici. La quetiapina induce solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori D₂-dopaminergici. Dopo somministrazione cronica, quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico, attraverso il blocco della depolarizzazione dell'area mesolimbica senza effetto sull'area nigrostriatale in cui sono presenti i neuroni dopaminergici. La quetiapina dopo somministrazione acuta e cronica mostra una propensione minima all'insorgenza di manifestazioni distoniche nelle scimmie *Cebus* sensibilizzate ad aloperidolo o libere da trattamento farmacologico (Vedere Paragrafo 4.8).

Efficacia clinica

Schizofrenia

L'efficacia di Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato nel trattamento della schizofrenia è stata dimostrata in uno studio clinico controllato con placebo della durata di 6 settimane, condotto in pazienti che rispondevano ai criteri del DSM-IV per la diagnosi di schizofrenia, e in uno studio clinico controllato con farmaco attivo sul passaggio da Quetiapina compresse a rilascio immediato a Quetiapina compresse a rilascio prolungato in pazienti ambulatoriali affetti da schizofrenia clinicamente stabili.

La variabile di esito primaria nello studio clinico controllato con placebo era rappresentata dalla variazione dal controllo basale alla valutazione finale del punteggio totale della scala PANSS. La somministrazione di Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato a dosi di 400 mg/die, 600 mg/die e 800 mg/die è stata associata a miglioramenti statisticamente significativi dei sintomi psicotici rispetto al placebo. L'entità dell'effetto delle dosi di 600 mg e 800 mg è risultata superiore rispetto a quella della dose da 400 mg.

In uno studio clinico controllato con comparatore attivo della durata di 6 settimane, che ha confrontato il passaggio da un farmaco all'altro, la variabile di esito primaria era rappresentata dalla proporzione di pazienti che hanno manifestato mancanza di efficacia, cioè che hanno interrotto lo studio per mancanza di efficacia terapeutica o il cui punteggio totale alla scala PANSS risultava aumentato del 20% o più nelle visite successive a quelle di randomizzazione. In pazienti stabilizzati con Quetiapina compresse a rilascio immediato da 400 mg a 800 mg, l'efficacia si è mantenuta invariata quando i pazienti sono passati a una dose giornaliera equivalente di Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato in un'unica somministrazione.

In uno studio a lungo termine in pazienti schizofrenici stabilizzati trattati con Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato per 16 settimane, Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato si è dimostrata più efficace rispetto al placebo nella prevenzione delle ricadute. Il rischio stimato di recidiva dopo 6 mesi di trattamento è stato del 14,3% per il gruppo di pazienti trattati con Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato contro il 68,2% dei pazienti trattati con placebo. La dose media è stata di 669 mg. Non sono emerse ulteriori osservazioni sulla sicurezza associate al trattamento con Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato fino a 9 mesi (mediana 7 mesi). In particolare, non è stato riscontrato un aumento delle segnalazioni di eventi avversi correlati a EPS ed incremento ponderale nel trattamento a lungo termine con Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato.

Disturbo bipolare

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi in due studi clinici in monoterapia, quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alla settimana 3 e 12. L'efficacia di Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato è stata ulteriormente comprovata mostrando differenze significative rispetto al placebo in uno studio addizionale della durata di 3 settimane. Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato è stata somministrata in un intervallo di dose compreso tra 400 e 800 mg/die e la dose media è stata di 600 mg/die circa. 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.

In uno studio clinico in pazienti con episodi depressivi associati al disturbo bipolare di tipo I o di tipo II, la somministrazione di 300 mg/die di Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato ha mostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo nella riduzione del punteggio totale della scala MADRS.

In 4 ulteriori studi clinici con quetiapina, della durata di 8 settimane condotti in pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi associati a disturbo bipolare di tipo I o II, quetiapina compresse a rilascio immediato da 300 mg e 600 mg si è dimostrata significativamente superiore al placebo negli esiti relativi ai parametri di efficacia valutati: miglioramento medio del punteggio della scala MADRS e risposta clinica del paziente come un miglioramento di 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 a rilascio immediato 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 compresse a rilascio immediato 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 in associazione a stabilizzatori dell'umore, in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, l'associazione con quetiapina si è dimostrata superiore agli stabilizzatori dell'umore in monoterapia nell'aumentare il tempo alla recidiva di 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 compresse a rilascio prolungato versus placebo e quetiapina compresse a rilascio prolungato 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 di recidive in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, quetiapina ha mostrato di essere superiore al placebo nel prolungare il tempo alla ricomparsa di qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo), in pazienti con disturbo bipolare di tipo I. Il numero di pazienti che ha manifestato un evento correlato all'umore è stato rispettivamente di 91 (22,5%) nel gruppo trattato con quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo trattato con placebo e 95 (26,1%) nel gruppo trattato con litio. I pazienti che hanno risposto a quetiapina e che sono poi passati al trattamento con litio, non hanno manifestato alcun beneficio addizionale nella prevenzione delle ricadute, rispetto ai pazienti che hanno continuato con la terapia con quetiapina.

Episodi depressivi maggiori in DDM

Due studi clinici a breve termine (6 settimane) hanno arruolato pazienti che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un antidepressivo. Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato a dosi di 150 mg e 300 mg/die compresse a rilascio prolungato, somministrata come terapia aggiuntiva alla terapia antidepressiva in corso (amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto alla sola terapia antidepressiva nel ridurre i sintomi depressivi, come dimostrato dal miglioramento del punteggio totale della scala MADRS (variazione media LS vs. al placebo pari a 2-3,3 punti).

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine in pazienti con DDM non è stata valutata come terapia aggiuntiva, tuttavia questi parametri sono stati valutati in pazienti adulti in monoterapia (vedere sotto).

I seguenti studi sono stati condotti con Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato in monoterapia, tuttavia Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato è indicato solo per la terapia complementare:

In tre su quattro studi a breve termine in monoterapia (fino a 8 settimane), condotti in pazienti con disturbo depressivo maggiore, Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato 50 mg, 150 mg e 300 mg/die ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo nel ridurre i sintomi depressivi misurati dal miglioramento del punteggio totale della scala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (variazione media LS vs. placebo di 2-4 punti).

In uno studio di prevenzione delle recidive in monoterapia, pazienti con episodi depressivi stabilizzati con il trattamento in aperto con Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato per almeno 12 settimane sono stati randomizzati per ricevere Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato una volta al giorno o placebo per un periodo fino a 52 settimane. La dose media di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato durante la fase di randomizzazione è stata di 177 mg/die. L'incidenza di ricadute è stata del 14,2% per i pazienti trattati con Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato e 34,4% per i pazienti trattati con placebo.

In uno studio a breve termine (9 settimane) condotto in pazienti anziani non affetti da demenza (di età compresa tra 66 e 89 anni) con disturbo depressivo maggiore, Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato, somministrata in dosi flessibili comprese tra 50 mg e 300 mg/die, ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nel ridurre i sintomi depressivi, come evidenziato dal miglioramento del punteggio totale della scala MADRS (variazione media LS vs. placebo di -7,54). In questo studio i pazienti randomizzati per ricevere Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato sono stati trattati con 50 mg/die nei Giorni 1-3, e la dose poteva poi essere aumentata a 100 mg/die il Giorno 4, 150 mg/die il Giorno 8 e fino a 300 mg/die, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose media di Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato era di 160 mg/die. Ad eccezione dell'incidenza dei sintomi extrapiramidali (vedere di seguito il paragrafo 4.8 e 'Sicurezza clinica') la tollerabilità di Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato in dose singola giornaliera nei pazienti anziani è risultata sovrapponibile a quella degli adulti (di età compresa tra 18 e 65 anni). La quota di pazienti randomizzati di età superiore ai 75 anni è risultata pari al 19%.

Sicurezza clinica

In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla schizofrenia e la mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per quetiapina e 8,0% per placebo; mania bipolare: 11,2% per quetiapina e 11,4% per placebo). Percentuali superiori di

sintomi extrapiramidali sono state osservate nei pazienti trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo in studi clinici a breve termine controllati con placebo nel DDM e nella depressione bipolare. In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari all'8,9% per quetiapina contro il 3,8% per il placebo. In studi clinici a breve termine controllati con placebo in monoterapia nel disturbo depressivo maggiore l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari al 5,4% per Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato e 3,2% per il placebo. In uno studio clinico a breve termine controllato con placebo in monoterapia condotto in pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari al 9,0% per Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato e 2,3% per il placebo. Sia nella depressione bipolare che nel DDM, l'incidenza dei singoli eventi avversi (ad es., acatisia, disturbi extrapiramidali, tremore, discinesia, distonia, inquietudine, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) non ha superato il 4% in tutti i gruppi di trattamento.

In studi controllati con placebo a breve termine (durata da 3 a 8 settimane) e con dose fissa (da 50 mg/die a 800 mg/die), l'incremento medio ponderale nei pazienti trattati con quetiapina variava tra 0,8 kg per la dose giornaliera da 50 mg a 1,4 kg per la dose giornaliera da 600 mg (con un incremento minore per la dose giornaliera da 800 mg), contro 0,2 kg registrati nei pazienti trattati con placebo. La percentuale di pazienti trattati con quetiapina che ha riportato un aumento del peso corporeo $\geq 7\%$ variava tra 5,3% per la dose giornaliera da 50 mg e 15,5% per la dose giornaliera da 400 mg (con un incremento minore per le dosi giornaliere da 600 e 800 mg), contro 3,7% dei pazienti trattati con placebo.

In studi della durata di 6 settimane, randomizzato, con litio e quetiapina compresse a rilascio prolungato versus placebo e quetiapina compresse a rilascio prolungato, in pazienti adulti con mania acuta, ha indicato che la combinazione di quetiapina compresse a rilascio prolungato e litio comporta più eventi avversi (63% vs. 48% per quetiapina compresse a rilascio prolungato 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, la maggior parte dei quali consistevano in tremori, segnalati nel 15,6% dei pazienti del gruppo litio add-on e nel 4,9% del gruppo placebo add-on. L'incidenza di sonnolenza è stata più elevata nel gruppo quetiapina compresse a rilascio prolungato con litio add-on (12,7%) rispetto al gruppo quetiapina compresse a rilascio prolungato 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 (7%) al termine del trattamento rispetto ai pazienti del gruppo placebo add-on (4,7%).

Studi di prevenzione delle recidive di durata superiore prevedevano un periodo in aperto (compreso tra 4 e 36 settimane) durante il quale i pazienti sono stati trattati con quetiapina, seguito da un periodo di sospensione randomizzata durante il quale i pazienti venivano randomizzati per ricevere quetiapina o placebo. Per i pazienti randomizzati a quetiapina, l'aumento ponderale medio

durante il periodo in aperto è stato di 2,56 kg, ed alla settimana 48 del periodo di randomizzazione, l'aumento di peso medio è stato di 3,22 kg, rispetto alla fase in aperto basale. Per i pazienti randomizzati a placebo, l'aumento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,39 kg, ed alla settimana 48 del periodo di randomizzazione l'aumento di peso medio è stato di 0,89 kg, rispetto alla fase in aperto basale.

In studi controllati con placebo condotti su pazienti anziani con psicosi correlata a demenza, l'incidenza di eventi avversi cerebrovascolari per 100 pazienti anno non è risultata superiore nei pazienti trattati con quetiapina rispetto ai pazienti trattati con placebo.

In studi clinici a breve termine in monoterapia controllati con placebo condotti in pazienti con conta iniziale dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una variazione della conta dei neutrofili a $< 1,5 \times 10^9/L$, è stata di 1,9% nei pazienti trattati con quetiapina contro 1,3% dei pazienti trattati con placebo. L'incidenza della variazione della conta dei neutrofili a $< 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ è stata la stessa (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) in pazienti con conta dei neutrofili al basale $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una variazione della conta di neutrofili a $< 1,5 \times 10^9/L$ è stata del 2,9% e a $< 0,5 \times 10^9/L$ è stata del 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 T4 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 T4 totale e libero, indipendentemente dalla durata del trattamento.

Cataratte/opacità del cristallino

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

Popolazione pediatrica

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di quetiapina sono state valutate in uno studio clinico della durata di 3 settimane controllato con placebo per il trattamento della mania (n = 284 pazienti provenienti dagli Stati Uniti, di età compresa tra 10 e 17 anni). Circa il 45% della popolazione di pazienti presentava una diagnosi

supplementare di ADHD. È stato inoltre eseguito uno studio della durata di 6 settimane controllato con placebo per il trattamento della schizofrenia (n = 222 pazienti, di età compresa tra 13 e 17 anni). In entrambi gli studi, sono stati esclusi i pazienti con nota non responsività al trattamento con quetiapina. Il trattamento con quetiapina prevedeva una dose iniziale di 50 mg/die, portati a 100 mg/die al Giorno 2; successivamente la dose è stata progressivamente aggiustata per raggiungere una dose mirata (mania 400-600 mg/die; schizofrenia 400-800 mg/die) tramite incrementi di 100 mg/die in due o tre somministrazioni giornaliere.

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

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

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

Non sono disponibili dati sul mantenimento dell'effetto o sulla prevenzione della recidiva 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. 12% 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

Un prolungamento degli studi clinici in acuto condotto in aperto per un periodo di 26 settimane (n = 380 pazienti), con somministrazioni di dosi flessibili di quetiapina compresse tra 400 e 800 mg/die, ha fornito ulteriori dati sulla sicurezza. In bambini e adolescenti sono stati segnalati aumenti della pressione sanguigna e, con frequenza superiore in bambini e adolescenti rispetto agli adulti, sono stati osservati aumento dell'appetito, sintomi extrapiramidali ed innalzamenti dei livelli sierici di prolattina (vedere Paragrafi 4.4 e 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

La quetiapina è ben assorbita dopo somministrazione orale. Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato raggiunge il picco di concentrazione plasmatica per quetiapina e norquetiapina circa 6 ore dopo la somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni molari di picco allo stato stazionario del metabolita attivo norquetiapina sono pari al 35% di quelle osservate per quetiapina.

Il profilo farmacocinetico di quetiapina e norquetiapina è lineare e dose-proporzionale per dosi fino a 800 mg somministrate una volta al giorno. L'area sotto la curva tempo-concentrazione plasmatica (AUC) di Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato somministrata una volta al giorno è comparabile con quella ottenuta con la stessa dose giornaliera totale di quetiapina fumarato (quetiapina a rilascio immediato), somministrata due volte al giorno, mentre la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è del 13% più bassa allo stato stazionario. Nel confronto tra Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato e quetiapina a rilascio immediato, l'AUC del metabolita norquetiapina è inferiore del 18%.

In uno studio che ha esaminato gli effetti del cibo sulla biodisponibilità della quetiapina, si è osservato che un pasto ad alto contenuto di grassi produce un aumento statisticamente significativo della C_{max} e della AUC di quetiapina pari rispettivamente al 50% e al 20%. Non si può escludere che l'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi possa incidere in modo maggiore. Per contro, un pasto leggero non ha prodotto alcun effetto significativo sulla C_{max} e sulla AUC della quetiapina. Si raccomanda di assumere Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato una volta al giorno lontano dai pasti.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Dopo somministrazione di quetiapina radiomarcata, il prodotto viene ampiamente metabolizzato a livello epatico e si ritrova immutato nelle urine e nelle feci in quantità inferiore al 5% del composto progenitore.

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

Si è osservato che la quetiapina e diversi suoi metaboliti (inclusa la norquetiapina) sono deboli inibitori *in vitro* delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo umano P450. *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 - 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 significativa del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450. Dagli studi condotti sugli animali sembra che quetiapina possa indurre gli enzimi del citocromo P450. In uno specifico studio d'interazione condotto in pazienti psicotici, tuttavia, non è stato osservato alcun aumento dell'attività del citocromo P450 dopo somministrazione di quetiapina.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di quetiapina e norquetiapina è rispettivamente di circa 7 e 12 ore. Circa il 73% del farmaco radiomarcato viene escreto nelle urine ed il 21% nelle feci, mentre il composto immodificato rappresenta una quota inferiore al 5%. La frazione di dose molare media di quetiapina libera e del metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano è escreta nelle urine in misura <5%.

Popolazioni speciali

Sesso

Il profilo farmacocinetico di quetiapina non differisce tra 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.

Compromissione della funzione renale

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

Compromissione della funzione 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 di farmacocinetica sono stati campionati in 9 bambini di età compresa tra 10 e 12 anni e 12 adolescenti, in trattamento, allo stato stazionario, con 400 mg di quetiapina due volte al giorno. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici normalizzati dalla dose del composto progenitore quetiapina nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) si presentavano in genere simili a quelli degli adulti, anche se la C_{max} nei bambini si posizionava al limite superiore dell'intervallo di valori osservato negli adulti. L'AUC e la C_{max} per il metabolita attivo, norquetiapina, erano superiori rispettivamente del 62% e del 49% nei bambini (di età compresa tra 10 e 12 anni) e del 28% e 14% rispettivamente negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni), rispetto agli adulti.

Non sono disponibili informazioni sull'uso di Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato nei bambini e negli adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* non è stata evidenziata genotossicità. Negli animali di laboratorio esposti a livelli clinicamente rilevanti sono state osservate le seguenti alterazioni, che a tutt'oggi non sono state confermate nelle ricerche cliniche a lungo termine:

Nei ratti, è stata osservata deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea; nella scimmia *cynomolgus* sono state segnalate ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, abbassamento dei livelli plasmatici di T_3 , diminuzione della concentrazione di emoglobina e diminuzione della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nei cani è stata riportata opacità del cristallino e cataratta. (Per la cataratta/opacità del cristallino vedere paragrafo 5.1).

In uno studio di tossicità embriofetale condotto su conigli, l'incidenza fetale di flessione carpale/tarsale è risultata aumentata. Questo effetto è comparso in presenza di effetti materni manifesti, come un 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 di 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

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Ipromellosa

Sodio cloruro
Povidone K-30
Cellulosa microcristallina silicata (Diossido di Silicio & Cellulosa Microcristallina).
Talco
Magnesio stearato

Rivestimento:

Composizione unitaria di Opadry II rosa 85F540003:

Poli-vinil alcol
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

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

Confezioni con blister in PVC/PVDC-Alu oppure OPA/Alu/PVC-Alu.
Confezioni da 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse per confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

"50 mg compresse a rilascio prolungato" 6 compresse in blister pvc/pvdc/al –
AIC n.: 041966161
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister pvc/pvdc/al –
AIC n.: 041966173
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister pvc/pvdc/al –
AIC n.: 041966185
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister pvc/pvdc/al –
AIC n.: 041966197
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister pvc/pvdc/al –
AIC n.: 041966209
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister pvc/pvdc/al –
AIC n.: 041966211
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister pvc/pvdc/al –
AIC n. : 041966223
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister pvc/pvdc/al –
AIC n.: 041966235
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister pvc/pvdc/al –
AIC n.: 041966247
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 6 compresse in blister opa/al/pvc/al –
AIC n.: 041966250
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister opa/al/pvc/al –
AIC n.: 041966262
- "50 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister opa/al/pvc/al
– AIC n.: 041966274
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister opa/al/pvc/al –
AIC n.: 041966286
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister opa/al/pvc/al –
AIC n.: 041966298
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister opa/al/pvc/al –
AIC n.: 041966300
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister opa/al/pvc/al –
AIC n.: 041966312
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister opa/al/pvc/al –
AIC n.: 041966324
"50 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister opa/al/pvc/al
– AIC n.: 041966336

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

26 Febbraio 2015

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quetiapina Accord 200mg compresse a rilascio prolungato
Quetiapina Accord 300mg compresse a rilascio prolungato
Quetiapina Accord 400mg compresse a rilascio prolungato

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Per 200 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 200 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)

Eccipiente(i) con effetto noto: 40,70 mg di lattosio monoidrato e 3,5 mg di sodio per compressa

Per 300 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 300 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)

Eccipiente(i) con effetto noto: 61,05 mg di lattosio monoidrato e 5,3 mg di sodio per compressa

Per 400 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 400 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)

Eccipiente(i) con effetto noto: 81,40 mg di lattosio monoidrato e 7,1 mg di sodio per compressa

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

Per 200 mg:

Compresse rivestite con film, di colore giallo, rotonde, biconvesse, con impresso 'I2' su di un lato e lisce sull'altro.

Il diametro della compressa da 200 mg è circa 9,6 mm.

Per 300 mg:

Compresse rivestite con film, di colore giallo pallido, rotonde, biconvesse con impresso 'Q300' su di un lato e lisce sull'altro.

Il diametro della compressa da 300 mg è circa 11,2 mm.

Per 400 mg:

Compresse rivestite con film, di colore bianco, rotonde, biconvesse, con impresso 'I4' su di un lato e lisce sull'altro.

Il diametro della compressa da 200 mg è circa 12,8 mm.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato è indicata per:

- trattamento della schizofrenia

- trattamento del disturbo bipolare:
 - Per il trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi associati al disturbo bipolare
 - Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare
 - Per la prevenzione di recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti con disturbo bipolare che hanno risposto in precedenza al trattamento con quetiapina

- Trattamento aggiuntivo di episodi depressivi maggiori nei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) che hanno avuto una risposta sub-ottimale alla monoterapia con antidepressivi (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare il trattamento, il medico deve prendere in considerazione il profilo di sicurezza di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Esistono diversi schemi di dosaggio per ciascuna indicazione. Bisogna pertanto assicurarsi che i pazienti ricevano informazioni chiare sulla dose più appropriata per la loro patologia.

Adulti

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

Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata almeno un'ora prima di un pasto. La dose giornaliera all'inizio della terapia è di 300 mg al Giorno 1 e 600 mg al Giorno 2. La dose giornaliera raccomandata è di 600 mg, tuttavia, se clinicamente giustificato, la dose può essere aumentata a 800 mg al giorno. La dose deve essere aggiustata in un intervallo di dosaggio efficace che varia tra 400 mg e 800 mg al giorno, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del paziente. Per la terapia di mantenimento della schizofrenia non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare

Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata la sera, prima di coricarsi. La dose totale giornaliera per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. In studi clinici non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo di pazienti trattato con la dose da 600 mg rispetto ai pazienti trattati con 300 mg (vedere paragrafo 5.1). Singoli pazienti possono beneficiare del trattamento con la dose da 600 mg. Le dosi superiori a 300 mg devono essere somministrate da medici con esperienza

nel trattamento del disturbo bipolare. In singoli pazienti, nel caso di problemi di tolleranza, gli studi clinici hanno evidenziato che potrebbe essere considerata la riduzione della dose fino ad un minimo di 200 mg.

Per la prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare

Per prevenire la recidiva di episodi maniacali, depressivi o misti nel disturbo bipolare, i pazienti che rispondono a Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato per il trattamento acuto del disturbo bipolare devono proseguire la terapia con Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato alla stessa dose somministrata la sera, prima di coricarsi. La dose di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato può essere aggiustata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente, in un intervallo compreso tra 300 mg e 800 mg/die. È importante utilizzare la dose minima efficace per la terapia di mantenimento.

Per il trattamento aggiuntivo di episodi depressivi maggiori associati al DDM

Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata la sera, prima di coricarsi. La dose giornaliera all'inizio della terapia è di 50 mg nei Giorni 1 e 2, e 150 mg nei Giorni 3 e 4. L'effetto antidepressivo è stato osservato alle dosi di 150 e 300 mg/die in studi clinici a breve termine, come terapia aggiuntiva (con amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina - vedere paragrafo 5.1) e di 50 mg/die in studi clinici a breve termine in monoterapia. A dosi superiori aumenta il rischio di eventi avversi. I medici devono pertanto accertarsi che venga utilizzata la dose minima efficace per il trattamento iniziando con 50 mg/die. La necessità di incrementare la dose da 150 a 300 mg/die deve essere basata sulla valutazione del singolo paziente.

Passaggio dalla terapia con Quetiapina compresse a rilascio immediato

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

Anziani

Come per altri antipsicotici e antidepressivi, Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato deve essere utilizzata con cautela nei pazienti anziani, specie durante le prime fasi del trattamento. Può essere necessario che l'incremento progressivo della dose di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato avvenga più lentamente e che la dose terapeutica giornaliera venga ridotta rispetto ai pazienti più giovani. La clearance plasmatica media della quetiapina è risultata ridotta del 30-50% nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani. La dose iniziale per i pazienti anziani è pari a 50 mg/die. La dose può essere aumentata con incrementi di 50 mg/die fino a una dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente.

Nei pazienti anziani con episodi depressivi maggiori associati a DDM, la dose iniziale deve essere di 50 mg/die ai Giorni 1-3, aumentando a 100 mg/die al Giorno 4 e a 150 mg/die al Giorno 8. Deve essere utilizzata la dose minima

efficace, cominciando da 50 mg/die. Qualora fosse richiesto un aumento della dose a 300 mg/die, sulla base della valutazione del singolo paziente, questo deve effettuarsi non prima del Giorno 22 di trattamento.

L'efficacia e la sicurezza non sono state valutate in pazienti di età superiore a 65 anni con episodi depressivi associati al disturbo bipolare.

Popolazione pediatrica

Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato non deve essere utilizzata in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati che supportano l'uso in questa fascia di età. I dati al momento disponibili provenienti da studi clinici controllati con placebo sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Compromissione della funzione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con funzione renale compromessa.

Compromissione della funzione epatica

Quetiapina viene ampiamente metabolizzata dal fegato. Pertanto Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato deve essere quindi usata con cautela in pazienti con nota compromissione della funzione epatica, particolarmente durante le fasi iniziali del trattamento. La dose iniziale per i pazienti con funzione epatica compromessa deve essere di 50 mg/die. L'aggiustamento della dose può avvenire con incrementi pari a 50 mg/die fino a raggiungere la dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente.

Modo di somministrazione

Quetiapina Accord 200 300 400 mg compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata una volta al giorno, lontano dai pasti. Le compresse devono essere deglutite intere, senza dividerle, masticarle o frantumarle.

4.3 Controindicazioni

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

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

4.6 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Poiché Quetiapina compresse a rilascio prolungato è approvato per diverse indicazioni, si deve tener conto del profilo di sicurezza del farmaco rispetto alla diagnosi del singolo paziente e alla dose da somministrare.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine in pazienti con DDM non sono state valutate nella terapia aggiuntiva, tuttavia l'efficacia e la sicurezza a lungo

termine sono state valutate nei pazienti adulti in monoterapia (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Quetiapina non deve essere utilizzata in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati che ne supportino l'uso in questa fascia di età. Studi clinici condotti con quetiapina hanno evidenziato che in aggiunta al noto profilo di sicurezza osservato negli adulti (vedere paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si verificano con una frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento dell'appetito, innalzamento della prolattina sierica e vomito, rinite, sincope) o possono avere differenti implicazioni per i bambini e gli adolescenti (sintomi extrapiramidali e irritabilità) mentre uno di questi non era mai stato segnalato precedentemente negli studi sugli adulti (aumenti della pressione arteriosa). In bambini e adolescenti sono state anche osservate alterazioni dei test di funzionalità tiroidea.

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

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

Suicidio/propensione al suicidio o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumentato rischio di propensione al suicidio, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a una remissione significativa. Poiché tale miglioramento potrebbe non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino al raggiungimento di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale si è osservato che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci di miglioramento. Inoltre i medici devono considerare il rischio potenziale di eventi correlati al suicidio dopo la brusca interruzione del trattamento con quetiapina, dovuto ai noti fattori di rischio per la patologia in questione.

Anche altri disturbi psichiatrici per i quali viene prescritta quetiapina possono essere associati a un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Oltre a ciò, queste patologie possono esistere in comorbilità con episodi depressivi maggiori. Le stesse precauzioni osservate nel trattamento di pazienti con episodi depressivi maggiori devono essere pertanto adottate durante il trattamento di pazienti con altri disturbi psichiatrici.

I pazienti con anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o coloro che mostrano un grado significativo di propensione al suicidio prima dell'inizio del trattamento, sono noti essere esposti a un rischio maggiore di propensione al suicidio o tentativo di suicidio, e devono pertanto essere sottoposti a stretta sorveglianza durante il trattamento. Una meta-analisi condotta su studi clinici

controllati con placebo con farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumentato rischio di comportamento suicida con l'uso di antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore a 25 anni. Durante la terapia deve essere effettuato un attento monitoraggio dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specie nelle fasi iniziali di trattamento e in seguito alle variazioni della dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di controllare qualsiasi eventuale peggioramento clinico, comportamento o propensione al suicidio e variazioni inusuali del comportamento e di richiedere immediatamente un intervento medico se tali sintomi si presentano.

In studi clinici controllati con placebo a più breve termine condotti su pazienti con episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare è stato osservato un rischio maggiore di eventi correlati al suicidio nei pazienti adulti giovani (di età inferiore a 25 anni) trattati con quetiapina, rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,0% vs 0%, rispettivamente). In studi clinici su pazienti con DDM l'incidenza di eventi correlati al suicidio osservata nei pazienti adulti giovani (di età inferiore a 25 anni) è risultata pari a 2,1% (3/144) per quetiapina e 1,3% (1/75) per il placebo.

Rischio metabolico:

Dato il rischio di peggioramento del loro profilo metabolico, comprese le modifiche 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 modifiche 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 disturbante 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 la quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi correlati, come sedazione (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare e disturbo depressivo maggiore, l'insorgenza di tale evento si verifica generalmente entro i primi 3 giorni di terapia ed è prevalentemente d'intensità da lieve a moderata.

I pazienti che sperimentano sonnolenza di grave intensità possono richiedere controlli più frequenti per un minimo di 2 settimane dall'insorgenza di sonnolenza o fino al miglioramento dei sintomi, e deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

Ipotensione ortostatica

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

Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, patologie cerebrovascolari o altre condizioni note predisponenti all'ipotensione. Deve essere considerata una riduzione della dose o una titolazione più graduale se si verifica ipotensione ortostatica, soprattutto in pazienti con patologia cardiovascolare sottostante.

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 sono a rischio di apnea notturna, come quelli in sovrappeso/obesi o di sesso maschile, la quetiapina deve essere usata con cautela.

Crisi epilettiche

Studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di crisi epilettiche nei pazienti trattati con quetiapina o con placebo. Non sono disponibili dati relativi all'incidenza delle crisi epilettiche nei pazienti con storia di disturbi epilettici. Come per gli altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con anamnesi di crisi epilettiche (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome neurolettica maligna

La sindrome neurolettica maligna è stata associata al trattamento con farmaci antipsicotici, compresa la quetiapina (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni cliniche comprendono ipertermia, alterazione dello stato mentale, rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo e aumento della creatininfosfochinasi. In tali circostanze, la terapia con quetiapina deve essere interrotta e deve essere istituita una terapia medica appropriata.

Neutropenia grave e agranulocitosi

In studi clinici con quetiapina sono stati osservati casi gravi di neutropenia (conta di neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$). La maggior parte degli episodi di neutropenia grave si sono verificati entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata osservata un'apparente correlazione con la dose. Nel corso dell'esperienza post-marketing, alcuni casi hanno avuto un esito fatale. I possibili fattori di rischio per neutropenia comprendono una preesistente riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue (WBC) ed un'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 possibili segni e i sintomi di infezione e la conta dei neutrofili deve essere regolarmente monitorata (fino a quando si superino valori di $1,5 \times 10^9/l$). (vedere paragrafo 5.1)

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

I pazienti devono essere avvisati di riferire immediatamente la comparsa di segni/sintomi compatibili con agranulocitosi o infezione (es. febbre, debolezza, letargia o mal di gola) in qualsiasi momento durante la terapia con Quetiapina. In questi pazienti la conta leucocitaria (WBC) e la conta assoluta dei neutrofili (ANC) deve essere 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 al farmaco (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 significativa, 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 di quetiapina con potenti induttori enzimatici epatici, come la carbamazepina o la fenitoina, riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, con possibili ripercussioni sull'efficacia della terapia. Nei pazienti trattati con induttori enzimatici epatici, la terapia con quetiapina può essere iniziata soltanto se il medico ritiene che i benefici di quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori enzimatici epatici. È importante che ogni variazione riguardante gli induttori sia graduale, e se necessario, sostituita da un farmaco non-induttore (ad es. sodio valproato).

Peso corporeo

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

Iperglicemia

Raramente sono stati segnalati casi di iperglicemia e/o lo sviluppo o esacerbazione di diabete preesistente occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, compresi alcuni casi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, un precedente aumento del peso corporeo poteva rappresentare un fattore predisponente. È consigliabile un monitoraggio clinico appropriato in conformità alle linee guida dell'antipsicotico utilizzato. I pazienti trattati con qualsiasi farmaco antipsicotico, quetiapina inclusa, devono essere tenuti in osservazione per possibili segni e sintomi di iperglicemia, (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), mentre i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un possibile peggioramento del controllo del glucosio. Il peso corporeo deve essere sottoposto a controlli regolari.

Lipidi

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

Prolungamento dell'intervallo QT

La quetiapina, negli studi clinici e durante l'uso secondo le istruzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, non è stata associata a incrementi persistenti dell'intervallo QT assoluto. Durante l'esperienza post-marketing il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato con la quetiapina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.8) e nel sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Come con altri antipsicotici, è necessario porre cautela nella prescrizione di quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o con storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT. È necessario porre cautela anche nella prescrizione di quetiapina con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT o con neurolettici concomitanti, particolarmente negli anziani, nei pazienti con sindrome del QT lungo congenita, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Cardiomiopatia e miocardite:

Sono stati segnalati casi di cardiomiopatia e miocardite nell'ambito di studi clinici e nel corso dell'esperienza di post-marketing; 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.

Sospensione

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

Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza

L'uso di quetiapina non è autorizzato per il trattamento di psicosi correlata alla demenza.

In studi clinici randomizzati controllati con placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di circa 3 volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Quetiapina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

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

I pazienti di questi studi clinici sono deceduti per varie cause in linea con quanto atteso per questa popolazione.

Disfagia

Con quetiapina è stata segnalata disfagia (vedere paragrafo 4.8). La quetiapina deve essere utilizzata con cautela in pazienti a rischio di polmonite.

Stipsi e ostruzione intestinale:

La stipsi rappresenta un fattore di rischio per l'ostruzione intestinale. Stipsi e ostruzione intestinale sono stati segnalati con quetiapina (vedere Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Queste segnalazioni hanno riguardato casi fatali in pazienti a 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 l'uso di farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso (TEV). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per TEV, è necessario identificare tutti i possibili fattori di rischio per TEV prima e durante il trattamento con quetiapina ed adottare appropriate misure preventive.

Pancreatite

Sia in studi clinici che durante l'esperienza post-marketing è stata riferita pancreatite.

Tra le segnalazioni post-marketing, mentre non tutti i casi sono stati confusi dai fattori di rischio, molti pazienti presentavano fattori che sono riconosciuti come associati alla pancreatite come anche all'aumento dei trigliceridi (vedere il Paragrafo 4.4), calcoli biliari e consumo di alcol.

Informazioni aggiuntive

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

Lattosio

Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o 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.

4.7 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poichè quetiapina esplica la sua attività primariamente sul sistema nervoso centrale, quetiapina deve essere usato con cautela in associazione con altri farmaci ad attività centrale e con alcool.

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

In uno studio clinico in pazienti trattati con dosi multiple per la valutazione della farmacocinetica di quetiapina somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (un noto induttore degli enzimi epatici), la somministrazione concomitante di carbamazepina ha aumentato in modo significativo la clearance di quetiapina. Questo incremento della clearance ha ridotto l'esposizione sistemica di quetiapina (misurata dall'AUC) in media del 13% rispetto alla somministrazione di sola quetiapina, sebbene in alcuni pazienti sia stato osservato un effetto più marcato. Come conseguenza di tale interazione, possono prodursi concentrazioni plasmatiche ridotte, che possono interferire con l'efficacia della terapia con quetiapina. La somministrazione concomitante di

quetiapina e fenitoina (un altro induttore enzimatico microsomiale) ha indotto un marcato aumento della clearance di quetiapina, pari a circa il 450%. Nei pazienti in trattamento con induttori enzimatici epatici, il trattamento con quetiapina può essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici di quetiapina superino il rischio della sospensione degli induttori enzimatici epatici. È importante che ogni variazione di tali induttori sia graduale e, se necessario, che venga sostituita da farmaco non-induttore (ad es. sodio valproato) (vedere paragrafo 4.4).

La cosomministrazione di antidepressivi a base di imipramina (un noto inibitore del CYP 2D6) o fluoxetina (un noto inibitore del CYP 3A4 e del CYP 2D6) non altera in modo significativo la farmacocinetica di quetiapina.

La contemporanea somministrazione degli antipsicotici risperidone o aloperidolo non altera significativamente la farmacocinetica della quetiapina. L'uso concomitante di quetiapina e tioridazina causa un incremento della clearance della quetiapina di circa il 70%.

La somministrazione concomitante con cimetidina non altera il profilo farmacocinetico della quetiapina.

La farmacocinetica del litio non viene alterata dalla contemporanea somministrazione della quetiapina.

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

La somministrazione contemporanea di sodio valproato e quetiapina non influenza in misura clinicamente rilevante la farmacocinetica dei due prodotti. Uno studio retrospettivo su bambini e adolescenti che hanno ricevuto valproato, quetiapina o entrambi, ha rivelato una maggiore incidenza di leucopenia e neutropenia nel gruppo dell'associazione verso i gruppi in monoterapia.

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

È necessario esercitare cautela quando quetiapina viene somministrata in concomitanza con prodotti medicinali noti per determinare squilibri elettrolitici o allungamenti dell'intervallo del QT.

In pazienti trattati con la quetiapina sono stati segnalati casi di risultati falsi-positivi negli immunodosaggi enzimatici per il metadone e gli antidepressivi triciclici. Si raccomanda conferma dei risultati dubbi di screening immunoenzimatico attraverso appropriate tecniche cromatografiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Primo trimestre

La moderata quantità di dati pubblicati da gravidanze esposte (cioè tra 300 -1000 esiti di gravidanza), compresi segnalazioni individuali e alcuni studi osservazionali non suggerisce 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 (compresi quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse, compresi sintomi extrapiramidali e/o sintomi di astinenza che possono variare in gravità e durata dopo il parto. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi di alimentazione.

Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente.

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 sembra essere imprevedibile. In mancanza di dati robusti, bisogna decidere se interrompere l'allattamento al seno oppure sospendere la terapia con Quetiapina compresse a rilascio prolungato, 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 negli esseri umani 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).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR) più comunemente segnalate con la quetiapina (>10%) sono sonnolenza, capogiri, cefalea, secchezza delle fauci, , sintomi da astinenza (sospensione), aumento del colesterolo totale (soprattutto

colesterolo LDL), diminuzione del colesterolo HDL, aumento di peso, diminuzione dell'emoglobina e sintomi extrapiramidali.

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

Tabella 1 ADR associate alla terapia con quetiapina

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non noto (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Diminuzione dell'emoglobina ²²	Leucopenia ^{1, 28} , diminuzione della conta dei neutrofilo, aumento degli eosinofili ²⁷	Neutropenia ¹ , trombocitopenia, anemia, diminuzione della conta delle piastrine ¹³	Agranulocitosi ²⁶		
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Ipersensibilità (incluse reazioni allergiche cutanee)		Reazione anafilattica ⁵	
<i>Patologie endocrine</i>		Iperprolattinemia ¹⁵ , diminuzione della T4 totale ²⁴ , diminuzione della T4 libera ²⁴ , diminuzione della T3 totale ²⁴ , aumento del TSH ²⁴	Diminuzione della T3 libera ²⁴ , ipotiroidismo ²¹		Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico	
<i>Disturbi del metabolismo</i>	Aumento dei livelli di trigliceridi	Aumento dell'appetito, aumento del glucosio a	Iponatriemia ¹⁹ , Diabete mellito ^{1,5} esacerbazione	Sindrome metabolica ²⁹		

<i>della nutrizione</i>	nel sangue ^{10,30} , Aumento del colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL) ^{11,30} , Diminuzione del colesterolo HDL ^{17,30} , Aumento ponderale ^{8,30}	livelli iperglicemici ^{6, 30}	di un diabete pre-esistente			
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Sogni anomali e incubi, ideazione suicidaria e comportamento suicidario ²⁰		Sonnambulismo ed eventi correlati come parlare nel sonno e disturbo dell'alimentazione correlato al sonno		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Capogiri ^{4,16} , sonnolenza ^{2,16} , cefalea, sintomi extrapiramidali ^{1,21}	Disartria	Crisi epilettiche ¹ , sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva ^{1,5} , sincope ^{4,16}			
<i>Patologie cardiache</i>		Tachicardia ⁴ , palpitazioni ²³	Prolungamento dell'intervallo QT ^{1,12,18} , bradicardia ³²			
<i>Patologie dell'occhio</i>		Visione offuscata				
<i>Patologie</i>		Ipotensione		Tromboem		

<i>vascolari</i>		ortostatica ^{4,16}		bolismo venoso ¹		
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Dispnea ²³	Rinite			
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Secchezza delle fauci	Stipsi, dispepsia, vomito ²⁵	Disfagia ⁷	Pancreatite ¹ , Ostruzione intestinale/Ileo		
<i>Patologie epatobiliari</i>		Aumento dei livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) ³ Aumento dei livelli di gamma-GT ³	Aumento dei livelli sierici di aspartatoaminotransferasi (AST) ³	Ittero ⁵ , epatite		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>					Angioedema ⁵ , sindrome di Stevens-Johnson ⁵	Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>					Rabdomiolisi	
<i>Patologie renali e urinarie</i>			Ritenzione urinaria			
<i>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</i>						Sindrome da astinenza neonatale da farmaci ³¹
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo</i>			Disfunzioni sessuali	Priapismo, galattorrea, gonfiore mammario,		

<i>o e della mammella</i>				disturbi mestruali		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Sintomi di astinenza (interruzione) ^{1,9}	Astenia lieve, edema periferico, irritabilità, piressia		Sindrome neurolettica maligna ¹ , ipotermia		
<i>Esami diagnostici</i>				Aumento della creatinafosfochinasi ¹⁴		

33. Vedere paragrafo 4.4.
34. Può verificarsi sonnolenza, generalmente durante le prime due settimane di trattamento, che si risolve solitamente proseguendo la somministrazione di quetiapina.
35. In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici (spostamento da normale a > 3X ULN in qualunque momento) delle transaminasi sieriche (ALT, AST) o dei livelli di gamma-GT. Tali aumenti sono stati in genere reversibili proseguendo il trattamento con quetiapina.
36. Come altri antipsicotici con attività alfa-1 bloccante adrenergica, quetiapina può comunemente indurre ipotensione ortostatica, associata a vertigini, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto durante la fase iniziale di titolazione della dose. (Vedere paragrafo 4.4).
37. Il calcolo della frequenza di queste ADR deriva esclusivamente dai dati post-marketing di quetiapina nella formulazione a rilascio immediato.
38. Glucosio a digiuno $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL) o glucosio non a digiuno $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) in almeno un'occasione.
39. Un aumento del tasso di disfagia con quetiapina rispetto al placebo è stato osservato solo negli studi clinici sulla depressione bipolare.
40. Basato su un aumento ponderale >7% rispetto al peso iniziale. Si verifica prevalentemente durante le prime settimane di trattamento negli adulti.
41. I seguenti sintomi di astinenza sono stati osservati più frequentemente in studi clinici in acuto, in monoterapia controllati verso placebo, che hanno valutato i sintomi da sospensione: insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni è diminuita in modo significativo dopo 1 settimana dall'interruzione della terapia.
42. Trigliceridi $\geq 2,258$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) (pazienti ≥ 18 anni di età) o $\geq 1,694$ mmol/L (≥ 150 mg/dL) (pazienti <18 anni di età) in almeno un'occasione.
43. Colesterolo $\geq 6,2064$ mmol/L (≥ 240 mg/dL) (pazienti ≥ 18 anni di età) o $\geq 5,172$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) (pazienti <18 anni di età) in almeno un'occasione. È stato osservato con frequenza molto comune un aumento del colesterolo LDL di $\geq 0,769$ mmol/L (≥ 30 mg/dL). La variazione media tra i pazienti che hanno riportato questo aumento era $\geq 1,07$ mmol/L (41,7 mg/dL).
44. Vedere il testo sotto.
45. Piastrine $\leq 100 \times 10^9/l$ in almeno un'occasione.
46. Basati su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi ad aumento della creatinafosfochinasi non associato a sindrome neurolettica maligna.
47. Livelli di prolattina (pazienti >18 anni di età): >20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 pmol/l) nei maschi; >30 $\mu\text{g/l}$ (>1304,34 pmol/l) nelle femmine in qualsiasi momento.

48. Possono provocare cadute.
49. Colesterolo HDL: $\leq 1,025$ mmol/L (<40 mg/dL) nei maschi; $\leq 1,282$ mmol/L (<50 mg/dL) nelle femmine in qualsiasi momento di osservazione.
50. Incidenza di pazienti che hanno uno spostamento del QTc da <450 msec a ≥ 450 msec, con un aumento in ≥ 30 msec. Negli studi clinici con quetiapina controllati con placebo, la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno manifestato uno spostamento verso livelli clinicamente significativi sono simili nei gruppi trattati con quetiapina e placebo.
51. Passaggio da > 132 mmol/l a ≤ 132 mmol/l in almeno un'occasione.
52. Durante la terapia con quetiapina o subito dopo la sospensione del trattamento sono stati riportati casi di propensione al suicidio e comportamenti suicidi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
53. Vedere il Paragrafo 5.1
 54. Si è verificata diminuzione di emoglobina a valori ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) nei maschi e ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) nelle femmine in almeno un'occasione nell'11% dei pazienti trattati con la quetiapina in tutti gli studi clinici, inclusi gli studi di estensione in aperto. Per questi pazienti, la diminuzione massima media di emoglobina in qualsiasi momento è stata pari a 1,50 g/L
55. Queste segnalazioni si sono spesso verificate in ambito di tachicardia, capogiri, ipotensione ortostatica e/o durante malattia cardiaca/respiratoria.
56. Basato sullo spostamento dai valori normali al basale a valori di potenziale importanza clinica in ogni momento dopo il basale in tutti gli studi le variazioni nel T4 totale, T4 libero, T3 totale, T3 libero, sono definiti come $< 0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) e lo spostamento nel TSH è > 5 mIU/L in ogni momento.
57. Basato sull'aumento della velocità del vomito nei pazienti anziani (≥ 65 anni d'età).
58. Variazioni dei valori basali dei neutrofili da $\geq 1,5 \times 10^9/L$ a $< 0,5 \times 10^9/L$ in qualsiasi momento durante il trattamento e rilevate in pazienti con neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) e infezione nel corso di tutti gli studi clinici sull'impiego di quetiapina (vedere Paragrafo 4.4).
59. Basato sulla variazione dai valori normali al basale a valori di potenziale importanza clinica in ogni momento dopo il basale in tutti gli studi. Le variazioni nei WBC sono definiti come $> 1 \times 10^9$ cell/L in ogni momento.
60. Basato sulla variazione dai valori normali al basale a valori di potenziale importanza clinica in ogni momento dopo il basale in tutti gli studi. Le variazioni negli eosinofili sono definiti come $\leq 3 \times 10^9$ cell/L in ogni momento.
61. Basato su segnalazioni di eventi avversi di sindrome metabolica da tutti gli studi clinici con quetiapina.
62. In alcuni pazienti, è stato osservato negli studi clinici (vedere il paragrafo 4.4) un peggioramento di più di un fattore metabolico, peso, glucosio nel sangue e lipidi.
63. Vedere il Paragrafo 4.6.
64. Può verificarsi all'inizio o vicino all'inizio del trattamento e può essere associata con ipotensione e/o sincope. La frequenza è basata sulle segnalazioni di eventi avversi di bradicardia ed eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina,

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

Popolazione pediatrica

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

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

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1.000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1.000) e molto raro (<1/10.000)

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In generale, i segni e i sintomi riferiti sono riconducibili ad un potenziamento degli effetti farmacologici noti del principio attivo, come ad es. sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti anti-colinergici..

Il sovradosaggio può portare al prolungamento dell'intervallo QT, crisi epilettiche, stato epilettico, rabdomiolisi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, delirio e/o agitazione coma e morte.

I pazienti con grave patologia cardiovascolare preesistente possono essere più a rischio di sviluppare effetti da sovradosaggio (vedere Paragrafo 4.4, Ipotensione Ortostatica).

Gestione del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per quetiapina. Nei casi con manifestazioni più gravi, deve essere considerata la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci, e si raccomandano quindi procedure di terapia intensiva, compresi l'instaurazione e il mantenimento della pervietà delle vie aeree a supporto di un'adeguata ossigenazione e ventilazione, e monitoraggio e supporto della funzionalità cardiovascolare. Sebbene non sia stata valutata la prevenzione dell'assorbimento nei casi di sovradosaggio, si può tenere in considerazione la lavanda gastrica nei casi di grave intossicazione, da eseguire, se possibile, entro un'ora dall'ingestione. Si deve considerare la somministrazione di carbone attivo.

In base alla letteratura pubblicata, i pazienti con delirio 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 **disritmie**, qualsiasi grado di blocco cardiaco o allargamento del complesso QRS.

In caso di sovradosaggio di quetiapina, l'ipotensione refrattaria deve essere trattata con appropriate misure come fluidi endovena e/o agenti simpaticomimetici. Epinefrina e dopamina devono essere evitate, poiché la stimolazione beta potrebbe peggiorare l'ipotensione durante il bloccaggio alfa indotto dalla quetiapina.

Un'accurata supervisione medica e un appropriato monitoraggio devono essere garantiti fino alla guarigione del paziente.

6 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

6.2 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici: Diazepine, oxazepine e tiazepine

Codice ATC: N05AH04

Meccanismo d'azione:

La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. La quetiapina e il metabolita attivo presente nel plasma umano, norquetiapina, interagiscono con un ampio spettro di recettori per neurotrasmettitori. Quetiapina e norquetiapina presentano un'affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT₂) e dopaminergici D₁- e D₂. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori 5HT₂ rispetto ai recettori D₂, contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione della Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato a indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) paragonata ad antipsicotici tipici.

Quetiapina e 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 elevato per diversi recettori muscarinici che può spiegare gli effetti anticolinergici (muscarinici).

L'inibizione del NET e l'azione di agonista parziale sui siti 5HT_{1A} ad opera di norquetiapina potrebbero contribuire all'efficacia terapeutica di Quetiapina come antidepressivo.

Effetti farmacodinamici

La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, come il test di evitamento condizionato. È in grado altresì di bloccare l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta le concentrazioni dei metaboliti della dopamina, considerati indicatori neurochimici di blocco dei recettori D₂.

Nei test preclinici di predittività di sintomi (EPS), quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici tipici, presentando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori D₂-dopaminergici. La quetiapina induce solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori D₂-dopaminergici. Dopo somministrazione cronica, quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico, attraverso il blocco della depolarizzazione dell'area mesolimbica senza effetto sull'area nigrostriatale in cui sono presenti i neuroni dopaminergici. La quetiapina dopo somministrazione acuta e cronica mostra una propensione minima all'insorgenza di manifestazioni distoniche nelle scimmie *Cebus* sensibilizzate ad aloperidolo o libere da trattamento farmacologico (Vedere paragrafo 4.8).

Efficacia clinica

Schizofrenia

L'efficacia di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato nel trattamento della schizofrenia è stata dimostrata in uno studio clinico controllato con placebo della durata di 6 settimane, condotto in pazienti che rispondevano ai criteri del DSM-IV per la diagnosi di schizofrenia, e in uno studio clinico controllato con farmaco attivo sul passaggio da Quetiapina compresse a rilascio immediato a Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato in pazienti ambulatoriali affetti da schizofrenia clinicamente stabili.

La variabile di esito primaria nello studio clinico controllato con placebo era rappresentata dalla variazione dal controllo basale alla valutazione finale del punteggio totale della scala PANSS. La somministrazione di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato a dosi di 400 mg/die, 600 mg/die e 800 mg/die è stata associata a miglioramenti statisticamente significativi dei sintomi psicotici rispetto al placebo. L'entità dell'effetto delle dosi di 600 mg e 800 mg è risultata superiore rispetto a quella della dose da 400 mg.

In uno studio clinico controllato con comparatore attivo della durata di 6 settimane, che ha confrontato il passaggio da un farmaco all'altro, la variabile di esito primaria era rappresentata dalla proporzione di pazienti che hanno manifestato mancanza di efficacia, cioè che hanno interrotto lo studio per mancanza di efficacia terapeutica o il cui punteggio totale alla scala PANSS risultava aumentato del 20% o più nelle visite successive a quelle di randomizzazione. In pazienti stabilizzati con Quetiapina compresse a rilascio immediato da 400 mg a 800 mg, l'efficacia si è mantenuta invariata quando i pazienti sono passati a una dose giornaliera equivalente di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato in un'unica somministrazione.

In uno studio a lungo termine in pazienti schizofrenici stabilizzati trattati con Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato per 16 settimane, Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato si è dimostrata più efficace rispetto al placebo nella prevenzione delle ricadute. Il rischio stimato di recidiva dopo 6 mesi di trattamento è stato del 14,3% per il gruppo di pazienti trattati con Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato contro il 68,2% dei pazienti trattati con placebo. La dose media è stata di 669 mg. Non sono emerse ulteriori osservazioni sulla sicurezza associate al trattamento con Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato fino a 9 mesi (mediana 7 mesi). In particolare, non è stato riscontrato un aumento delle segnalazioni di eventi avversi correlati a EPS ed incremento ponderale nel trattamento a lungo termine con Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato.

Disturbo bipolare

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi in due studi clinici in monoterapia, quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alla settimana 3 e 12. L'efficacia di Quetiapina Accord è stata ulteriormente comprovata mostrando differenze significative rispetto al placebo in uno studio addizionale della durata di 3 settimane. Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato è stata somministrata in un intervallo di dose compreso tra 400 e 800 mg/die e la dose media è stata di 600 mg/die circa. 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. In uno studio clinico in pazienti con episodi depressivi associati al disturbo bipolare di tipo I o di tipo II, la somministrazione di 300 mg/die di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato ha mostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo nella riduzione del punteggio totale della scala MADRS.

In 4 ulteriori studi clinici con quetiapina, della durata di 8 settimane condotti in pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi associati a disturbo bipolare di tipo I o II, quetiapina compresse a rilascio immediato da 300 mg e 600 mg si è dimostrata significativamente superiore al placebo negli esiti relativi ai parametri di efficacia valutati: miglioramento medio del punteggio della scala MADRS e risposta clinica del paziente come un miglioramento di 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 a rilascio immediato 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 compresse a rilascio immediato 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 in associazione a stabilizzatori dell'umore, in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, l'associazione con quetiapina si è dimostrata superiore agli stabilizzatori dell'umore in monoterapia nell'aumentare il tempo alla recidiva di 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 compresse a rilascio prolungato versus placebo e quetiapina compresse a rilascio prolungato 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 di recidive in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, quetiapina ha mostrato di essere superiore al placebo nel prolungare il tempo alla ricomparsa di qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo), in pazienti con disturbo bipolare di tipo I. Il numero di pazienti che ha manifestato un evento correlato all'umore è stato rispettivamente di 91 (22,5%) nel gruppo trattato con quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo trattato con placebo e 95 (26,1%) nel gruppo trattato con litio. I pazienti che hanno risposto a quetiapina e che sono poi passati al trattamento con litio, non hanno

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

Episodi depressivi maggiori in DDM

Due studi clinici a breve termine (6 settimane) hanno arruolato pazienti che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un antidepressivo. Quetiapina Accord 150 mg e 300 mg/die compresse a rilascio prolungato, somministrata come terapia aggiuntiva alla terapia antidepressiva in corso (amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto alla sola terapia antidepressiva nel ridurre i sintomi depressivi, come dimostrato dal miglioramento del punteggio totale della scala MADRS (variazione media LS vs. al placebo pari a 2-3,3 punti).

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine in pazienti con DDM non è stata valutata come terapia aggiuntiva, tuttavia questi parametri sono stati valutati in pazienti adulti in monoterapia (vedere sotto).

I seguenti studi sono stati condotti con Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato in monoterapia, tuttavia Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato è indicato solo per la terapia complementare:

In tre su quattro studi a breve termine in monoterapia (fino a 8 settimane), condotti in pazienti con disturbo depressivo maggiore, Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato 50 mg, 150 mg e 300 mg/die ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo nel ridurre i sintomi depressivi misurati dal miglioramento del punteggio totale della scala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (variazione media LS vs. placebo di 2-4 punti).

In uno studio di prevenzione delle recidive in monoterapia, pazienti con episodi depressivi stabilizzati con il trattamento in aperto con Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato per almeno 12 settimane sono stati randomizzati per ricevere Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato una volta al giorno o placebo per un periodo fino a 52 settimane. La dose media di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato durante la fase di randomizzazione è stata di 177 mg/die. L'incidenza di ricadute è stata del 14,2% per i pazienti trattati con Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato e 34,4% per i pazienti trattati con placebo.

In uno studio a breve termine (9 settimane) condotto in pazienti anziani non affetti da demenza (di età compresa tra 66 e 89 anni) con disturbo depressivo maggiore, Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato, somministrata in dosi flessibili comprese tra 50 mg e 300 mg/die, ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nel ridurre i sintomi depressivi, come evidenziato dal miglioramento del punteggio totale della scala MADRS (variazione media LS vs. placebo di -7,54). In questo studio i pazienti randomizzati per ricevere Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato sono stati trattati con 50 mg/die nei Giorni 1-3, e la dose poteva poi essere aumentata a 100 mg/die il Giorno 4, 150 mg/die il Giorno 8 e fino a 300 mg/die, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose media di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato era di 160 mg/die. Ad eccezione dell'incidenza dei sintomi

extrapiramidali (vedere di seguito il paragrafo 4.8 e 'Sicurezza clinica') la tollerabilità di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato in dose singola giornaliera nei pazienti anziani è risultata sovrapponibile a quella degli adulti (di età compresa tra 18 e 65 anni). La quota di pazienti randomizzati di età superiore ai 75 anni è risultata pari al 19%.

Sicurezza clinica

In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla schizofrenia e la mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per quetiapina e 8,0% per placebo; mania bipolare: 11,2% per quetiapina e 11,4% per placebo). Percentuali superiori di sintomi extrapiramidali sono state osservate nei pazienti trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo in studi clinici a breve termine controllati con placebo nel DDM e nella depressione bipolare. In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari all'8,9% per quetiapina contro il 3,8% per il placebo. In studi clinici a breve termine controllati con placebo in monoterapia nel disturbo depressivo maggiore l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari al 5,4% per Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato e 3,2% per il placebo. In uno studio clinico a breve termine controllato con placebo in monoterapia condotto in pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari al 9,0% per Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato e 2,3% per il placebo. Sia nella depressione bipolare che nel DDM, l'incidenza dei singoli eventi avversi (ad es., acatisia, disturbi extrapiramidali, tremore, discinesia, distonia, inquietudine, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) non ha superato il 4% in tutti i gruppi di trattamento.

In studi controllati con placebo a breve termine (durata da 3 a 8 settimane) e con dose fissa (da 50 mg/die a 800 mg/die), l'incremento medio ponderale nei pazienti trattati con quetiapina variava tra 0,8 kg per la dose giornaliera da 50 mg a 1,4 kg per la dose giornaliera da 600 mg (con un incremento minore per la dose giornaliera da 800 mg), contro 0,2 kg registrati nei pazienti trattati con placebo. La percentuale di pazienti trattati con quetiapina che ha riportato un aumento del peso corporeo $\geq 7\%$ variava tra 5,3% per la dose giornaliera da 50 mg e 15,5% per la dose giornaliera da 400 mg (con un incremento minore per le dosi giornaliere da 600 e 800 mg), contro 3,7% dei pazienti trattati con placebo.

In studi della durata di 6 settimane, randomizzato, con litio e quetiapina compresse a rilascio prolungato versus placebo e quetiapina compresse a rilascio prolungato, in pazienti adulti con mania acuta, ha indicato che la combinazione di quetiapina compresse a rilascio prolungato e litio comporta più eventi avversi (63% vs. 48% per quetiapina compresse a rilascio prolungato 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, la maggior parte dei quali consistevano in tremori, segnalati nel 15,6% dei pazienti del gruppo litio add-on e nel 4,9% del gruppo placebo add-on. L'incidenza di sonnolenza è stata più elevata nel gruppo quetiapina compresse a rilascio prolungato con litio add-on (12,7 %)

rispetto al gruppo quetiapina compresse a rilascio prolungato 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 (7%) al termine del trattamento rispetto ai pazienti del gruppo placebo add-on (4,7 %).

Studi di prevenzione delle recidive di durata superiore prevedevano un periodo in aperto (compreso tra 4 e 36 settimane) durante il quale i pazienti sono stati trattati con quetiapina, seguito da un periodo di sospensione randomizzata durante il quale i pazienti venivano randomizzati per ricevere quetiapina o placebo. Per i pazienti randomizzati a quetiapina, l'aumento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,56 kg, ed alla settimana 48 del periodo di randomizzazione, l'aumento di peso medio è stato di 3,22 kg, rispetto alla fase in aperto basale. Per i pazienti randomizzati a placebo, l'aumento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,39 kg, ed alla settimana 48 del periodo di randomizzazione l'aumento di peso medio è stato di 0,89 kg, rispetto alla fase in aperto basale.

In studi controllati con placebo condotti su pazienti anziani con psicosi correlata a demenza, l'incidenza di eventi avversi cerebrovascolari per 100 pazienti anno non è risultata superiore nei pazienti trattati con quetiapina rispetto ai pazienti trattati con placebo.

In studi clinici a breve termine in monoterapia controllati con placebo condotti in pazienti con conta iniziale dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una variazione della conta dei neutrofili a $< 1,5 \times 10^9/L$, è stata di 1,9% nei pazienti trattati con quetiapina contro 1,3% dei pazienti trattati con placebo. L'incidenza della variazione della conta dei neutrofili a $< 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ è stata la stessa (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) in pazienti con conta dei neutrofili al basale $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una variazione della conta di neutrofili a $< 1,5 \times 10^9/L$ è stata del 2,9% e a $< 0,5 \times 10^9/L$ è stata del 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 T4 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 T4 totale e libero, indipendentemente dalla durata del trattamento.

Cataratte/opacità del cristallino

In uno studio clinico condotto su pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, con esposizione di almeno 21 mesi, per valutare il potenziale catarattogeno di quetiapina (200-800 mg/die) rispetto a risperidone (2-8 mg/die) la percentuale di pazienti con aumento del grado di opacità del cristallino non è

risultata maggiore nel gruppo trattato con quetiapina (4%) rispetto al gruppo trattato con risperidone (10%), per i pazienti con almeno 21 mesi di esposizione.

Popolazione pediatrica

Efficacia clinica

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

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

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

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

Non sono disponibili dati sul mantenimento dell'effetto o sulla prevenzione della recidiva 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. 12% 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

Un prolungamento degli studi clinici in acuto condotto in aperto per un periodo di 26 settimane (n = 380 pazienti), con somministrazioni di dosi flessibili di quetiapina compresse tra 400 e 800 mg/die, ha fornito ulteriori dati sulla sicurezza. In bambini e adolescenti sono stati segnalati aumenti della pressione sanguigna e, con frequenza superiore in bambini e adolescenti rispetto agli adulti, sono stati osservati aumento dell'appetito, sintomi extrapiramidali ed innalzamenti dei livelli sierici di prolattina (vedere Paragrafi 4.4 e 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.

6.3 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La quetiapina è ben assorbita dopo somministrazione orale. Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato raggiunge il picco di concentrazione plasmatica per quetiapina e norquetiapina circa 6 ore dopo la somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni molari di picco allo stato stazionario del metabolita attivo norquetiapina sono pari al 35% di quelle osservate per quetiapina.

Il profilo farmacocinetico di quetiapina e norquetiapina è lineare e dose-proporzionale per dosi fino a 800 mg somministrate una volta al giorno. L'area sotto la curva tempo-concentrazione plasmatica (AUC) di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato somministrata una volta al giorno è comparabile con quella ottenuta con la stessa dose giornaliera totale di quetiapina fumarato (quetiapina a rilascio immediato), somministrata due volte al giorno, mentre la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è del 13% più bassa allo stato stazionario. Nel confronto tra quetiapina compresse a rilascio prolungato e quetiapina a rilascio immediato, l'AUC del metabolita norquetiapina è inferiore del 18%.

In uno studio che ha esaminato gli effetti del cibo sulla biodisponibilità della quetiapina, si è osservato che un pasto ad alto contenuto di grassi produce un aumento statisticamente significativo della C_{max} e della AUC di quetiapina pari rispettivamente al 50% e al 20%. Non si può escludere che l'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi possa incidere in modo maggiore. Per contro, un pasto leggero non ha prodotto alcun effetto significativo sulla C_{max} e sulla AUC

della quetiapina. Si raccomanda di assumere Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato una volta al giorno lontano dai pasti.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Dopo somministrazione di quetiapina radiomarcata, il prodotto viene ampiamente metabolizzato a livello epatico e si ritrova immutato nelle urine e nelle feci in quantità inferiore al 5% del composto progenitore.

Studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che il CYP3A4 è l'enzima principale responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. La norquetiapina viene principalmente prodotta ed eliminata tramite il CYP3A4. Si è osservato che la quetiapina e diversi suoi metaboliti (inclusa la norquetiapina) sono deboli inibitori *in vitro* delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo umano P450. *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 - 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 significativa del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450. Dagli studi condotti sugli animali sembra che quetiapina possa indurre gli enzimi del citocromo P450. In uno specifico studio d'interazione condotto in pazienti psicotici, tuttavia, non è stato osservato alcun aumento dell'attività del citocromo P450 dopo somministrazione di quetiapina.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di quetiapina e norquetiapina è rispettivamente di circa 7 e 12 ore. Circa il 73% del farmaco radiomarcato viene escreto nelle urine ed il 21% nelle feci, mentre il composto immutato rappresenta una quota inferiore al 5%. La frazione di dose molare media di quetiapina libera e del metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano è escreta nelle urine in misura <5%.

Popolazioni speciali

Sesso

Il profilo farmacocinetico di quetiapina non differisce tra 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.

Compromissione della funzione renale

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

Compromissione della funzionalità 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 di farmacocinetica sono stati campionati in 9 bambini di età compresa tra 10 e 12 anni e 12 adolescenti, in trattamento, allo stato stazionario, con 400 mg di quetiapina due volte al giorno. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici normalizzati dalla dose del composto progenitore quetiapina nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) si presentavano in genere simili a quelli degli adulti, anche se la C_{max} nei bambini si posizionava al limite superiore dell'intervallo di valori osservato negli adulti. L'AUC e la C_{max} per il metabolita attivo, norquetiapina, erano superiori rispettivamente del 62% e del 49% nei bambini (di età compresa tra 10 e 12 anni) e del 28% e 14% rispettivamente negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni), rispetto agli adulti.

Non sono disponibili informazioni sull'uso di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato nei bambini e negli adolescenti.

6.4 Dati preclinici di sicurezza

In una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* non è stata evidenziata genotossicità. Negli animali di laboratorio esposti a livelli clinicamente rilevanti sono state osservate le seguenti alterazioni, che a tutt'oggi non sono state confermate nelle ricerche cliniche a lungo termine:

Nei ratti, è stata osservata deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea; nella scimmia *cynomolgus* sono state segnalate ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, abbassamento dei livelli plasmatici di T_3 , diminuzione della concentrazione di emoglobina e diminuzione della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nei cani è stata riportata opacità del cristallino e cataratta. (Per la cataratta/opacità del cristallino vedere paragrafo 5.1).

In uno studio di tossicità embriofetale condotto su conigli, l'incidenza fetale di flessione carpale/tarsale è risultata aumentata. Questo effetto è comparso in presenza di effetti materni manifesti come un 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 di 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.

7 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

7.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Sodio cloruro
Povidone K-30
Talco
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento:

200 mg:

Composizione unitaria di Opadry giallo 03B52117:

Ipromellosa 6 cP (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400 (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)

300 mg:

Composizione unitaria di Opadry giallo 03B82929:

Ipromellosa 6 cP (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400 (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)

400 mg:

Composizione unitaria di Opadry bianco 03B58900:

Ipromellosa 6 cP (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400 (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

10.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Quetiapina Accord 200 mg, 300 mg e 400 mg compresse a rilascio prolungato è confezionata in confezioni blister PVC/PVDC-Alu. Dimensioni delle confezioni: 10, 30, 50, 60 e 100 compresse per confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

11 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

200 mg Compresse a rilascio prolungato - 10 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966019

200 mg Compresse a rilascio prolungato - 30 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966021

200 mg Compresse a rilascio prolungato - 50 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966033

200 mg Compresse a rilascio prolungato - 60 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966045

200 mg Compresse a rilascio prolungato - 100 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966058

300 mg Compresse a rilascio prolungato - 10 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966060

300 mg Compresse a rilascio prolungato - 30 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966072

300 mg Compresse a rilascio prolungato - 50 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966084

300 mg Compresse a rilascio prolungato - 60 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966096

300 mg Compresse a rilascio prolungato - 100 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966108

400 mg Compresse a rilascio prolungato - 10 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966110

400 mg Compresse a rilascio prolungato - 30 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966122

400 mg Compresse a rilascio prolungato - 50 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966134

400 mg Compresse a rilascio prolungato - 60 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966146

400 mg Compresse a rilascio prolungato - 100 compresse in blister PVC/PVDC-Alu – AIC n. 041966159

13 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 ottobre 2012

14 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 150 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)

Eccipiente(i) con effetti noti: 76 mg di lattosio monoidrato per compressa

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato

Comprese biconvesse rivestite con film, a forma di capsule, di colore da bianco a biancastro, smussate con 'AB2' inciso su un lato e lisce sull'altro.

La lunghezza della compressa è approssimativamente 17,4 mm e la larghezza è approssimativamente 6,7 mm.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato è indicata per:

- trattamento della schizofrenia
- trattamento del disturbo bipolare:
 - Per il trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi associati al disturbo bipolare
 - Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare
 - Per la prevenzione di recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti affetti da disturbo bipolare che hanno risposto in precedenza al trattamento con quetiapina.
- trattamento aggiuntivo di episodi depressivi maggiori nei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) che hanno avuto una risposta sub-ottimale alla monoterapia con antidepressivi (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare il trattamento, il medico deve prendere in considerazione il profilo di sicurezza di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Esistono diversi schemi di dosaggio per ciascuna indicazione. Bisogna pertanto assicurarsi che i pazienti ricevano informazioni chiare sulla dose più appropriata per la loro patologia.

Adulti

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

Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata almeno un'ora prima di un pasto. La dose giornaliera all'inizio della terapia è di 300 mg al Giorno 1 e 600 mg al Giorno 2. La dose giornaliera raccomandata è 600 mg, tuttavia, se clinicamente giustificato, la dose può essere aumentata a 800 mg al giorno. La dose deve essere aggiustata in un intervallo di dosaggio efficace che varia tra 400 mg e 800 mg al giorno, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del paziente. Per la terapia di mantenimento della schizofrenia non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare

Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata la sera, prima di coricarsi. La dose totale giornaliera per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. In studi clinici non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo di pazienti trattato con la dose da 600 mg rispetto ai pazienti trattati con 300 mg (vedere paragrafo 5.1). Singoli pazienti possono beneficiare del trattamento con la dose da 600 mg. Le dosi superiori a 300 mg devono essere somministrate da medici con esperienza nel trattamento del disturbo bipolare. In singoli pazienti, nel caso di problemi di tolleranza, gli studi clinici hanno evidenziato che potrebbe essere considerata la riduzione della dose fino ad un minimo di 200 mg.

Per la prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare

Per prevenire la recidiva di episodi maniacali, depressivi o misti nel disturbo bipolare, i pazienti che rispondono a Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato per il trattamento acuto del disturbo bipolare devono proseguire la terapia con Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato alla stessa dose somministrata la sera, prima di coricarsi. La dose può essere aggiustata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente, in un intervallo compreso tra 300 mg e 800 mg/die. È importante utilizzare la dose minima efficace per la terapia di mantenimento.

Per il trattamento aggiuntivo di episodi depressivi maggiori associati al DDM

Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata la sera, prima di coricarsi. La dose giornaliera all'inizio della terapia è di 50 mg nei Giorni 1 e 2, e 150 mg nei Giorni 3 e 4. L'effetto antidepressivo è stato osservato alle dosi di 150 e 300 mg/die in studi clinici a breve termine, come terapia aggiuntiva (con amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina - vedere paragrafo 5.1) e di 50 mg/die in studi clinici a breve termine in monoterapia. A dosi superiori aumenta il rischio di eventi avversi. I medici devono pertanto accertarsi che venga utilizzata la dose minima

efficace per il trattamento iniziando con 50 mg/die. La necessità di incrementare la dose da 150 a 300 mg/die deve essere basata sulla valutazione del singolo paziente.

Passaggio dalla terapia con compresse a rilascio immediato di quetiapina

Per un dosaggio più comodo, i pazienti attualmente trattati con dosi suddivise di compresse a rilascio immediato di quetiapina possono passare al trattamento con Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato alla dose totale giornaliera equivalente somministrata una volta al giorno. Possono essere necessari aggiustamenti individuali della dose.

Anziani

Come per altri antipsicotici e antidepressivi, Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato deve essere utilizzata con cautela nei pazienti anziani, specie durante le prime fasi del trattamento. Può essere necessario che l'incremento progressivo della dose di Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato avvenga più lentamente e che la dose terapeutica giornaliera venga ridotta rispetto ai pazienti più giovani. La clearance plasmatica media della quetiapina è risultata ridotta del 30-50% nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani. La dose iniziale per i pazienti anziani è pari a 50 mg/die. La dose può essere aumentata con incrementi di 50 mg/die fino a una dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente.

Nei pazienti anziani con episodi depressivi maggiori associati a DDM, la dose iniziale deve essere di 50 mg/die ai Giorni 1-3, aumentando a 100 mg/die al Giorno 4 e a 150 mg/die al Giorno 8. Deve essere utilizzata la dose minima efficace, cominciando da 50 mg/die. Qualora fosse richiesto un aumento della dose a 300 mg/die, sulla base della valutazione del singolo paziente, questo deve effettuarsi non prima del Giorno 22 di trattamento.

L'efficacia e la sicurezza non sono state valutate in pazienti di età superiore a 65 anni con episodi depressivi associati al disturbo bipolare.

Popolazione pediatrica

Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato non deve essere utilizzata in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati che supportano l'uso in questa fascia di età. I dati al momento disponibili provenienti da studi clinici controllati con placebo sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Compromissione della funzione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con funzione renale compromessa.

Compromissione della funzione epatica

Quetiapina viene ampiamente metabolizzata dal fegato. Pertanto Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato deve essere usata con cautela in pazienti con nota compromissione della funzione epatica, particolarmente durante le fasi iniziali del trattamento. La dose iniziale per i pazienti con funzione epatica compromessa deve essere di 50 mg/die. L'aggiustamento della dose può avvenire con incrementi pari a 50 mg/die fino a raggiungere la dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente.

Modo di somministrazione

Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato deve essere somministrata una volta al giorno, lontano dai pasti. Le compresse devono essere deglutite intere, senza dividerle, masticarle, o frantumarle.

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Poiché Quetiapina Accord 150 mg compresse a rilascio prolungato ha diverse indicazioni, si deve tener conto del profilo di sicurezza del farmaco rispetto alla diagnosi del singolo paziente e alla dose da somministrare.

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

Popolazione pediatrica

Quetiapina non deve essere utilizzata in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati che ne supportino l'uso in questa fascia di età. Studi clinici condotti con quetiapina hanno evidenziato che in aggiunta al noto profilo di sicurezza osservato negli adulti (vedere paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si verificano con una frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento dell'appetito, innalzamento della prolattina sierica e vomito, rinite, sincope) o possono avere differenti implicazioni per i bambini e gli adolescenti (sintomi extrapiramidali e irritabilità) mentre uno di questi non era mai stato segnalato precedentemente negli studi sugli adulti (aumenti della pressione sanguigna). In bambini e adolescenti sono state anche osservate alterazioni dei test di funzionalità tiroidea.

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

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

Suicidio/propensione al suicidio o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumentato rischio di propensione al suicidio, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a una remissione significativa. Poiché tale miglioramento potrebbe non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino al raggiungimento di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale si è osservato che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci di miglioramento.

Inoltre i medici devono considerare il rischio potenziale di eventi correlati al suicidio dopo la brusca interruzione del trattamento con quetiapina, dovuto ai noti fattori di rischio per la patologia in questione.

Anche altri disturbi psichiatrici per i quali viene prescritta quetiapina possono essere associati a un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Oltre a ciò, queste patologie possono esistere in comorbidità con episodi depressivi maggiori. Le stesse precauzioni osservate nel trattamento di pazienti con episodi depressivi maggiori devono essere pertanto adottate durante il trattamento di pazienti con altri disturbi psichiatrici.

I pazienti con anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o coloro che mostrano un grado significativo di propensione al suicidio prima dell'inizio del trattamento, sono noti essere esposti a un rischio maggiore di propensione al suicidio o tentativo di suicidio, e devono pertanto essere sottoposti a stretta sorveglianza durante il trattamento. Una meta-analisi condotta su studi clinici controllati con placebo con farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumentato rischio di comportamento suicida con l'uso di antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore a 25 anni.

Durante la terapia deve essere effettuato un attento monitoraggio dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specie nelle fasi iniziali di trattamento e in seguito alle variazioni della dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di controllare qualsiasi eventuale peggioramento clinico, comportamento o propensione al suicidio e variazioni inusuali del comportamento e di richiedere immediatamente un intervento medico se tali sintomi si presentano.

In studi clinici controllati con placebo a più breve termine condotti su pazienti con episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare è stato osservato un rischio maggiore di eventi correlati al suicidio nei pazienti adulti giovani (di età inferiore a 25 anni) trattati con quetiapina, rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,0% vs 0%, rispettivamente). In studi clinici su pazienti con DDM l'incidenza di eventi correlati al suicidio osservata nei pazienti adulti giovani (di età inferiore a 25 anni) è risultata pari a 2,1% (3/144) per quetiapina e 1,3% (1/75) per il placebo.

Rischio metabolico

A causa del rischio osservato di peggioramento del profilo metabolico, incluse le variazioni di peso corporeo, di glucosio ematico (vedere iperglicemia) e di lipidi osservate negli studi clinici, i parametri metabolici dei pazienti devono essere valutati al momento dell'inizio del trattamento e le variazioni di tali parametri devono essere controllate regolarmente durante il corso del trattamento. Il peggioramento di questi

parametri deve essere trattato 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 disturbante 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 la quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi correlati, come sedazione (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare e disturbo depressivo maggiore, l'insorgenza di tale evento si verifica generalmente entro i primi 3 giorni di terapia ed è prevalentemente d'intensità da lieve a moderata.

I pazienti che sperimentano sonnolenza di grave intensità possono richiedere controlli più frequenti per un minimo di 2 settimane dall'insorgenza della sonnolenza o fino al miglioramento dei sintomi, e deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

Ipotensione ortostatica

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

Quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari note, patologie cerebrovascolari o con altre condizioni predisponenti all'ipotensione. Se si verifica ipotensione ortostatica, deve essere considerata una riduzione della dose o un regime di titolazione più graduale, soprattutto in pazienti con patologia cardiovascolare sottostante.

Sindrome da apnea del sonno

È stata segnalata sindrome da apnea del sonno in pazienti che utilizzavano quetiapina. La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono depressivi del

sistema nervoso centrale concomitanti e che hanno una storia o sono a rischio di apnea del sonno, così come in quelli in sovrappeso/obesi o di sesso maschile.

Crisi epilettiche

Studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di crisi epilettiche nei pazienti trattati con quetiapina o con placebo. Non sono disponibili dati relativi all'incidenza delle crisi epilettiche nei pazienti con storia di disturbi epilettici. Come per gli altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con anamnesi di crisi epilettiche (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome neurolettica maligna

La sindrome neurolettica maligna è stata associata al trattamento con farmaci antipsicotici, compresa la quetiapina (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni cliniche comprendono ipertermia, alterazione dello stato mentale, rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo e aumento della creatinfosfochinasi. In tali circostanze, la terapia con quetiapina deve essere interrotta e deve essere istituita una terapia medica appropriata.

Neutropenia grave e agranulocitosi

In studi clinici con quetiapina sono stati osservati casi gravi di neutropenia (conta di neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$). La maggior parte degli episodi di neutropenia grave si sono verificati entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata osservata un'apparente correlazione con la dose. Nel corso dell'esperienza post-marketing, alcuni casi si sono rivelati fatali. I possibili fattori di rischio per neutropenia comprendono una preesistente riduzione del numero di leucociti (WBC) ed un'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 possibili segni e i sintomi di infezione e la conta dei neutrofili deve essere regolarmente monitorata (fino a quando si superino valori di $1,5 \times 10^9/l$). (vedere paragrafo 5.1)

La neutropenia deve essere valutata in pazienti con infezione o febbre, soprattutto in assenza di evidenti 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 (ad esempio, febbre, debolezza, letargia o mal di gola) in qualsiasi momento durante la terapia con Quetiapina Accord. Tali pazienti devono effettuare prontamente una conta dei globuli bianchi e una conta assoluta dei neutrofili (ANC), specialmente in assenza di fattori predisponenti.

Effetti degli anticolinergici (muscarinici)

La norquetiapina, un metabolita attivo della quetiapina, ha un'affinità da moderata a forte per diversi sottotipi di recettori muscarinici. Ciò contribuisce alle reazioni avverse che riflettono gli effetti anti-colinergici quando la quetiapina viene utilizzata alle dosi raccomandate, se utilizzata in concomitanza ad altri medicinali che hanno effetti anti-colinergici e in caso di sovradosaggio. La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con medicinali che hanno effetti anticolinergici (muscarinici). La quetiapina deve essere usata con cautela in pazienti con una

diagnosi attuale o con una precedente storia di ritenzione urinaria, ipertrofia prostatica clinicamente significativa, ostruzione intestinale o patologie correlate, aumento della pressione intraoculare o glaucoma ad angolo chiuso. (Vedere paragrafi 4.5, 4.8, 5.1 e 4.9.)

Interazioni

Vedere anche il paragrafo 4.5.

L'uso concomitante di quetiapina con potenti induttori enzimatici epatici, come la carbamazepina o la fenitoina, riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, con possibili ripercussioni sull'efficacia della terapia. Nei pazienti trattati con induttori enzimatici epatici, la terapia con quetiapina può essere iniziata soltanto se il medico ritiene che i benefici di quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori enzimatici epatici. È importante che ogni variazione riguardante gli induttori sia graduale, e se necessario, sostituita da un farmaco non-induttore (ad es. sodio valproato).

Peso corporeo

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

Iperglicemia

Raramente sono stati segnalati casi di iperglicemia e/o lo sviluppo o esacerbazione di diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, compresi alcuni casi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, un precedente aumento del peso corporeo poteva rappresentare un fattore predisponente. È consigliabile un monitoraggio clinico appropriato in conformità alle linee guida dell'antipsicotico utilizzato. I pazienti trattati con qualsiasi farmaco antipsicotico, quetiapina inclusa, devono essere tenuti in osservazione per possibili segni e sintomi di iperglicemia, (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), mentre i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un possibile peggioramento del controllo del glucosio. Il peso corporeo deve essere sottoposto a controlli regolari.

Lipidi

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

Prolungamento dell'intervallo QT

La quetiapina, negli studi clinici e durante l'uso secondo le istruzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, non è stata associata a incrementi persistenti dell'intervallo QT assoluto. Durante l'esperienza post-marketing il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato con la quetiapina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.8) e nel sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Come con altri antipsicotici, è necessario porre cautela nella prescrizione di quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o con storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT. È necessario porre cautela anche nella prescrizione di quetiapina con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT o con neurolettici concomitanti,

particolarmente negli anziani, nei pazienti con sindrome del QT lungo congenita, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipokaliemia o ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Cardiomiopatia e miocardite

Cardiomiopatia e miocardite sono state segnalate negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing, tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale con quetiapina. Il trattamento con quetiapina deve essere rivalutato in pazienti con sospetta cardiomiopatia o miocardite.

Sospensione

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

Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza

L'uso di quetiapina non è autorizzato per il trattamento di psicosi correlata alla demenza.

In studi clinici randomizzati controllati con placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di circa 3 volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. La quetiapina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

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

I pazienti di questi studi clinici sono deceduti per varie cause in linea con quanto atteso per questa popolazione.

Disfagia

Con quetiapina è stata segnalata disfagia (vedere paragrafo 4.8). La quetiapina deve essere utilizzata con cautela in pazienti a rischio di polmonite.

Stitichezza e ostruzione intestinale

La stitichezza rappresenta un fattore di rischio per l'ostruzione intestinale. Stitichezza e ostruzione intestinale sono stati segnalati con quetiapina (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Ciò include segnalazioni fatali in pazienti che sono a più alto rischio di ostruzione intestinale, compresi quelli che ricevono contemporaneamente più farmaci che riducono la motilità intestinale e/o che possono non segnalare sintomi di costipazione. I pazienti con occlusione/ileo intestinale devono essere gestiti con un attento monitoraggio e urgenti cure.

Tromboembolismo venoso (TEV)

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

Pancreatite

Sia in studi clinici che durante l'esperienza post-marketing è stata riferita pancreatite. Tra le segnalazioni post-marketing, mentre non tutti i casi sono stati confusi dai fattori di rischio, molti pazienti presentavano fattori che sono riconosciuti come associati alla pancreatite come anche all'aumento dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), calcoli biliari e consumo di alcol.

Informazioni aggiuntive

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

Lattosio

Quetiapina Accord contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o 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 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

È necessario usare cautela nel trattamento di pazienti che stanno ricevendo altri medicinali con effetti anticolinergici (muscarinici) (vedere paragrafo 4.4).

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

In uno studio clinico in pazienti trattati con dosi multiple per la valutazione della farmacocinetica di quetiapina somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (un noto induttore degli enzimi epatici), la somministrazione concomitante di carbamazepina ha aumentato in modo significativo la clearance di

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

La cosomministrazione di antidepressivi a base di imipramina (un noto inibitore del CYP 2D6) o fluoxetina (un noto inibitore del CYP 3A4 e del CYP 2D6) non altera in modo significativo la farmacocinetica di quetiapina.

La contemporanea somministrazione degli antipsicotici risperidone o aloperidolo non altera significativamente la farmacocinetica della quetiapina. L'uso concomitante di quetiapina e tioridazina causa un incremento della clearance della quetiapina di circa il 70%.

La somministrazione concomitante con cimetidina non altera il profilo farmacocinetico della quetiapina.

La farmacocinetica del litio non viene alterata dalla contemporanea somministrazione della quetiapina.

In uno studio randomizzato di 6 settimane con litio e quetiapina compresse a rilascio prolungato contro placebo e quetiapina compresse a rilascio prolungato in pazienti adulti con mania acuta, è stata osservata maggiore incidenza di eventi extrapiramidali correlati (in particolare tremore), sonnolenza e aumento di peso nel gruppo litio add-on rispetto al gruppo placebo add-on (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione contemporanea di sodio valproato e quetiapina non influenza in misura clinicamente rilevante la farmacocinetica dei due prodotti. Uno studio retrospettivo su bambini e adolescenti che hanno ricevuto valproato, quetiapina o entrambi, ha rivelato una maggiore incidenza di leucopenia e neutropenia nel gruppo dell'associazione verso i gruppi in monoterapia.

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

È necessario esercitare cautela quando quetiapina viene somministrata in concomitanza con prodotti medicinali noti per determinare squilibri elettrolitici o allungamenti dell'intervallo del QT.

In pazienti trattati con la quetiapina sono stati segnalati casi di risultati falsi-positivi negli immunodosaggi enzimatici per il metadone e gli antidepressivi triciclici. Si raccomanda conferma dei risultati dubbi di screening immunoenzimatico attraverso appropriate tecniche cromatografiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Primo trimestre

La moderata quantità di dati pubblicati provenienti da gravidanze esposte (cioè 300-1.000 esiti di gravidanza), incluse singole segnalazioni e alcuni studi osservazionali, non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni dovuto al trattamento. Tuttavia, sulla base di tutti i dati disponibili, non può essere data una conclusione definitiva. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, la quetiapina deve essere utilizzata durante la gravidanza soltanto se i benefici giustificano i potenziali rischi.

Terzo trimestre

I neonati esposti agli antipsicotici (compresa la quetiapina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse, compresi sintomi extrapiramidali e/o sintomi di astinenza che possono variare in gravità e durata dopo il parto. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi di alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente.

Allattamento

In base ai dati molto limitati da segnalazioni pubblicate sull'escrezione di quetiapina nel latte umano materno, questa sembra essere inconsistente a dosi terapeutiche. A causa della mancanza di dati certi, si deve prendere una decisione se interrompere o meno l'allattamento o interrompere la terapia con Quetiapina Accord, considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli effetti di quetiapina sulla fertilità umana non sono stati valutati. Effetti legati a livelli elevati di prolattina sono stati osservati nei ratti, anche se non sono direttamente attinenti agli esseri umani (vedere paragrafo 5.3 dati preclinici).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR) più comunemente segnalate con la quetiapina ($\geq 10\%$) sono sonnolenza, capogiri, mal di testa, secchezza delle fauci, sintomi da astinenza (sospensione), aumento dei livelli sierici dei trigliceridi, aumento del colesterolo totale (soprattutto colesterolo LDL), diminuzione del colesterolo HDL, aumento di peso, diminuzione dell'emoglobina e sintomi extrapiramidali.

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

Tabella 1 Reazioni avverse associate alla terapia con quetiapina

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convezione: **Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).**

Classificazione Organo Sistemica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopietico	Diminuzione di emoglobina ²²	Leucopenia ^{1,28} , ridotta conta dei neutrofilii, aumento di eosinofili	Neutropenia ¹ , Trombocitopenia, Anemia, conta piastrinica ridotta ¹³	Agranulocitosi ²⁶		
Patologie del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni allergiche della pelle)		Reazione anafilattica ⁵	
Patologie endocrine		Iperprolattinemia ¹⁵ , diminuzione del T ₄ totale ²⁴ , diminuzione del T ₄ libero ²⁴ , diminuzione del T ₃ totale ²⁴ , aumento di TSH ²⁴	Diminuzione del T ₃ libero ²⁴ , ipotiroidismo ²¹		Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento dei livelli sierici di trigliceridi, ^{10,30} aumento del colesterolo totale (soprattutto di colesterolo LDL), ^{11,30} diminuzione del colesterolo HDL, ^{17,30} aumento di peso, ^{8,30}	Aumento di appetito, aumento di glucosio nel sangue a livelli di iperglicemia ^{6,30}	Iponatremia ¹⁹ , Diabete mellito ^{1,5} , Esacerbazione del diabete pre-esistente	Sindrome metabolica ²⁹		
Disturbi psichiatrici		Sogni anormali e incubi Propensione al suicidio e comportamenti suicidi ²⁰		Sonnambulismo e reazioni correlate come parlare nel sonno e disturbi alimentari correlati al sonno		
Patologie del sistema nervoso	Capogiro ^{4,16} , sonnolenza ^{2,16} , cefalea, sintomi extrapiramidali ^{1,21}	Disartria	Crisi epilettiche ¹ , sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva ^{1,6} , Sincope ^{4,16}			
Patologie cardiache		Tachicardia ⁴ , Palpitazioni ²³	Prolungamento del QT ^{1,12,18} Bradicardia ³²			
Patologie dell'occhio		Vista offuscata				
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica ^{4,16}		Tromboembolismo venoso ¹		
Patologie dell'apparato respiratorio, toracico e mediastinico		Dispnea ²³	Rinite			
Patologie gastro-intestinali	Secchezza delle fauci	Costipazione, dispepsia, vomito ²⁵	Disfagia ⁷	Pancreatite ¹ , Occlusione/Ileo intestinale		

Patologie epato-biliari		Aumento di alanina aminotransferasi sierica (ALT, AST) ³ , aumento dei livelli di gamma-GT ³	Aumento di aspartato aminotransferasi sierica (AST) ³	Ittero ⁵ ,epatite		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					Angioedema ⁵ , Sindrome di Stevens-Johnson ⁵	Necrosi epidermica tossica, Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi	
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria			
Gravidanza, puerperio e periodo perinatale						Sintomi di astinenza da farmaci nei neonati ³¹
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione sessuale	Priapismo, Galattorrea, Rigonfiamento del seno, Disturbi mestruali		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sintomi da astinenza (sospensione) ^{1,9}	Lieve astenia, edema periferico, irritabilità, piressia		Sindrome neurolettica maligna ¹ , ipotermia		
Esami diagnostici				Aumenti della creatinfosfochinasi ¹⁵		

1. Vedere paragrafo 4.4.
2. Può verificarsi sonnolenza, generalmente durante le prime due settimane di trattamento, che si risolve solitamente proseguendo la somministrazione di quetiapina.
3. In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici (spostamento da normale a > 3X ULN in qualunque momento) delle transaminasi sieriche (ALT, AST) o dei livelli di gamma-GT. Tali aumenti sono stati in genere reversibili proseguendo il trattamento con quetiapina.
4. Come altri antipsicotici con attività alfa-1 bloccante adrenergica, quetiapina può comunemente indurre ipotensione ortostatica, associata a vertigini, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto durante la fase iniziale di titolazione della dose (vedere paragrafo 4.4).
5. Il calcolo della frequenza di queste ADR deriva esclusivamente dai dati post-marketing di quetiapina nella formulazione a rilascio immediato.
6. Glucosio a digiuno $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) o glucosio non a digiuno $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dL) in almeno un'occasione.
7. Un aumento del tasso di disfagia con quetiapina rispetto al placebo è stato osservato solo negli studi clinici sulla depressione bipolare.
8. Basato su un aumento ponderale >7% rispetto al peso iniziale. Si verifica prevalentemente durante le prime settimane di trattamento negli adulti.
9. I seguenti sintomi di astinenza sono stati osservati più frequentemente in studi clinici in acuto, in monoterapia controllati verso placebo, che hanno valutato i sintomi da sospensione: insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni è diminuita in modo significativo dopo 1 settimana dall'interruzione della terapia.
10. Trigliceridi $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (pazienti ≥ 18 anni di età) o $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (pazienti <18 anni di età) in almeno un'occasione.

11. Colesterolo $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (pazienti ≥ 18 anni di età) o $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (pazienti < 18 anni di età) in almeno un'occasione. È stato osservato con frequenza molto comune un aumento del colesterolo LDL di $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl). La variazione media tra i pazienti che hanno riportato questo aumento era $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
12. Vedere il testo sotto.
13. Piastrine $\leq 100 \times 10^9/l$ in almeno un'occasione.
14. Basati su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi ad aumento della creatinfosfochinasi non associato a sindrome neurolettica maligna.
15. Livelli di prolattina (pazienti > 18 anni di età): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) nei maschi; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1.304,34$ pmol/l) nelle femmine in qualsiasi momento.
16. Possono provocare cadute.
17. Colesterolo HDL: $\leq 1,025$ mmol/l (< 40 mg/dl) nei maschi; $\leq 1,282$ mmol/l (< 50 mg/dl) nelle femmine in qualsiasi momento di osservazione.
18. Incidenza di pazienti che hanno uno spostamento del QTc da < 450 msec a ≥ 450 msec, con un aumento in ≥ 30 msec. Negli studi clinici con quetiapina controllati con placebo, la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno manifestato uno spostamento verso livelli clinicamente significativi sono simili nei gruppi trattati con quetiapina e placebo.
19. Passaggio da > 132 mmol/l a ≤ 132 mmol/l in almeno un'occasione.
20. Durante la terapia con quetiapina o subito dopo la sospensione del trattamento sono stati riportati casi di propensione al suicidio e comportamenti suicidi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
21. Vedere il Paragrafo 5.1.
22. Si è verificata diminuzione di emoglobina a 8,07 mmol/l (≤ 13 g/dl) nei maschi, 7,45 mmol/l, (≤ 12 g/dl) nelle femmine in almeno un'occasione nell'11% dei pazienti trattati con la quetiapina in tutti gli studi clinici, inclusi gli studi di estensione in aperto. Per questi pazienti, la diminuzione massima media di emoglobina in qualsiasi momento è stata pari a 1,50 g/l
23. Queste segnalazioni si sono spesso verificate in ambito di tachicardia, capogiri, ipotensione ortostatica e/o durante malattia cardiaca/respiratoria.
24. Basato sullo spostamento dai valori normali al basale a valori di potenziale importanza clinica in ogni momento dopo il basale in tutti gli studi le variazioni nel T4 totale, T4 libero, T3 totale, T3 libero, sono definiti come $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) e lo spostamento nel TSH è > 5 mIU/l in ogni momento.
25. Basato sull'aumento della velocità del vomito nei pazienti anziani (≥ 65 anni d'età).
26. Variazioni dei neutrofili da $\geq 1,5 \times 10^9/l$ al basale a $< 0,5 \times 10^9/l$ in ogni momento durante il trattamento.
27. Basato sulla variazione dai valori normali al basale a valori di potenziale importanza clinica in ogni momento dopo il basale in tutti gli studi. Le variazioni negli eosinofili sono definite come $> 1 \times 10^9$ cell/l in ogni momento.
28. Basato sulla variazione dai valori normali al basale a valori di potenziale importanza clinica in ogni momento dopo il basale in tutti gli studi. Le variazioni negli eosinofili sono definiti come $\leq 3 \times 10^9$ cell/l in ogni momento.
29. Basato su segnalazioni di eventi avversi di sindrome metabolica da tutti gli studi clinici con quetiapina.
30. In alcuni pazienti, è stato osservato negli studi clinici (vedere il paragrafo 4.4) un peggioramento di più di un fattore metabolico, peso, glucosio nel sangue e lipidi.
31. Vedere il paragrafo 4.6.
32. Può verificarsi all'inizio o vicino all'inizio del trattamento e può essere associata con ipotensione e/o sincope. La frequenza è basata sulle segnalazioni di eventi avversi di bradicardia ed eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina.

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

Popolazione pediatrica

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

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

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate 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 ($< 1/10.000$)**

Classificazione Organo Sistemica	Molto comune	Comune
<i>Potologie endocrine</i>	Innalzamenti dei livelli di prolattina ¹	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Aumento dell'appetito	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Sintomi extrapiramidali ^{3,4}	Sincope
<i>Patologie vascolari</i>	Aumenti della pressione sanguigna ²	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Rinite
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Vomito	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Irritabilità ³

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Gestione del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per la quetiapina. Nei casi con manifestazioni più gravi, deve essere considerata la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci e si raccomanda il ricorso a procedure di terapia intensiva, comprese l'instaurazione e il 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, i pazienti con delirio e agitazione e una evidente sindrome anticolinergica possono essere trattati con fisostigmina, 1-2 mg (sotto ECG di monitoraggio continuo). Ciò non è raccomandato come trattamento standard a causa del potenziale effetto negativo della fisostigmina sulla conduttanza cardiaca. La fisostigmina può essere utilizzata se non ci sono aberrazioni dell'ECG. Non utilizzare fisostigmina in caso di aritmie, qualsiasi grado di blocco cardiaco o allargamento del QRS.

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

In caso di sovradosaggio di quetiapina, l'ipotensione refrattaria deve essere trattata con appropriate misure come fluidi endovena e/o agenti simpaticomimetici. Epinefrina e dopamina devono essere evitate, poiché la stimolazione beta potrebbe peggiorare l'ipotensione durante il bloccaggio alfa indotto dalla quetiapina.

Un'accurata supervisione medica e un appropriato monitoraggio devono essere garantiti fino alla guarigione del paziente.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici: Diazepine, oxazepine, tiazepine e oxepine

Codice ATC: N05AH04

Meccanismo d'azione:

La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. La quetiapina e il metabolita attivo presente nel plasma umano, norquetiapina, interagiscono con un ampio spettro di

recettori per neurotrasmettitori. Quetiapina e norquetiapina presentano un'affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT₂) e dopaminergici D₁- e D₂. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori 5HT₂ rispetto ai recettori D₂, contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione della Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato a indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) paragonata ad antipsicotici tipici. Quetiapina e norquetiapina non hanno un'elevata affinità per i recettori delle benzodiazepine ma hanno un'elevata affinità per i recettori istaminergici e α₁ adrenergici, e una moderata affinità per i recettori α₂ adrenergici. La quetiapina non presenta un'apprezzabile affinità per i recettori muscarinici, mentre la norquetiapina ha un'affinità da moderata a elevata per diversi recettori muscarinici, che può spiegare gli effetti anti-colinergici (muscarinici). L'inibizione del NET e l'azione agonista parziale di norquetiapina per i siti 5HT_{1A}, possono contribuire alla efficacia terapeutica di quetiapina compresse a rilascio prolungato come antidepressivo.

Effetti farmacodinamici

La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, come il test di evitamento condizionato. È in grado altresì di bloccare l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta le concentrazioni dei metaboliti della dopamina, considerati indicatori neurochimici di blocco dei recettori D₂.

Nei test preclinici di predittività di sintomi EPS, quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici tipici, presentando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori D₂-dopaminergici. La quetiapina induce solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori D₂-dopaminergici. Dopo somministrazione cronica, quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico, attraverso il blocco della depolarizzazione dell'area mesolimbica senza effetto sull'area nigrostriatale in cui sono presenti i neuroni dopaminergici. La quetiapina dopo somministrazione acuta e cronica mostra una propensione minima all'insorgenza di manifestazioni distoniche nelle scimmie *Cebus* sensibilizzate ad aloperidolo o libere da trattamento farmacologico (Vedere paragrafo 4.8).

Efficacia clinica

Schizofrenia

L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato nel trattamento della schizofrenia è stata dimostrata in uno studio clinico controllato con placebo della durata di 6 settimane, condotto in pazienti che rispondevano ai criteri del DSM-IV per la diagnosi di schizofrenia, e in uno studio clinico controllato con farmaco attivo sul passaggio da quetiapina compresse a rilascio immediato a quetiapina compresse a rilascio prolungato in pazienti ambulatoriali affetti da schizofrenia clinicamente stabili.

La variabile di esito primaria nello studio clinico controllato con placebo era rappresentata dalla variazione dal controllo basale alla valutazione finale del punteggio totale della scala PANSS. La somministrazione di quetiapina compresse a rilascio prolungato a dosi di 400 mg/die, 600 mg/die e 800 mg/die è stata associata a miglioramenti statisticamente significativi dei sintomi psicotici rispetto al placebo.

L'entità dell'effetto delle dosi di 600 mg e 800 mg è risultata superiore rispetto a quella della dose da 400 mg.

In uno studio clinico controllato con comparatore attivo della durata di 6 settimane, che ha confrontato il passaggio da un farmaco all'altro, la variabile di esito primaria era rappresentata dalla proporzione di pazienti che hanno manifestato mancanza di efficacia, cioè che hanno interrotto lo studio per mancanza di efficacia terapeutica o il cui punteggio totale alla scala PANSS risultava aumentato del 20% o più nelle visite successive a quelle di randomizzazione. In pazienti stabilizzati con quetiapina compresse a rilascio immediato da 400 mg a 800 mg, l'efficacia si è mantenuta invariata quando i pazienti sono passati a una dose giornaliera equivalente di quetiapina compresse a rilascio prolungato in un'unica somministrazione.

In uno studio a lungo termine in pazienti schizofrenici stabilizzati trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato per 16 settimane, quetiapina compresse a rilascio prolungato si è dimostrata più efficace rispetto al placebo nella prevenzione delle ricadute. Il rischio stimato di recidiva dopo 6 mesi di trattamento è stato del 14,3% per il gruppo di pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato contro il 68,2% dei pazienti trattati con placebo. La dose media è stata di 669 mg. Non sono emerse ulteriori osservazioni sulla sicurezza associate al trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato fino a 9 mesi (mediana 7 mesi). In particolare, non è stato riscontrato un aumento delle segnalazioni di eventi avversi correlati a EPS ed incremento ponderale nel trattamento a lungo termine con quetiapina compresse a rilascio prolungato.

Disturbo bipolare

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi in due studi clinici in monoterapia, quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alla settimana 3 e 12. L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato è stata ulteriormente comprovata mostrando differenze significative rispetto al placebo in uno studio addizionale della durata di 3 settimane. Quetiapina compresse a rilascio prolungato è stata somministrata in un intervallo di dose compreso tra 400 e 800 mg/die e la dose media è stata di 600 mg/die circa. 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.

In uno studio clinico in pazienti con episodi depressivi associati al disturbo bipolare di tipo I o di tipo II, la somministrazione di 300 mg/die di quetiapina compresse a rilascio prolungato ha mostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo nella riduzione del punteggio totale della scala MADRS.

In 4 ulteriori studi clinici con quetiapina, della durata di 8 settimane condotti in pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi associati a disturbo bipolare di tipo I o II, quetiapina compresse a rilascio immediato da 300 mg e 600 mg si è dimostrata significativamente superiore al placebo negli esiti relativi ai parametri di efficacia valutati: miglioramento medio del punteggio della scala MADRS e risposta clinica del

paziente come un miglioramento di 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 a rilascio immediato 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 compresse a rilascio immediato 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 in associazione a stabilizzatori dell'umore, in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, l'associazione con quetiapina si è dimostrata superiore agli stabilizzatori dell'umore in monoterapia nell'aumentare il tempo alla recidiva di qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo). La 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 compresse a rilascio prolungato versus placebo e quetiapina compresse a rilascio prolungato 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 di recidive in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, quetiapina ha mostrato di essere superiore al placebo nel prolungare il tempo alla ricomparsa di qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo), in pazienti con disturbo bipolare di tipo I. Il numero di pazienti che ha manifestato un evento correlato all'umore è stato rispettivamente di 91 (22,5%) nel gruppo trattato con quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo trattato con placebo e 95 (26,1%) nel gruppo trattato con litio. I pazienti che hanno risposto a quetiapina e che sono poi passati al trattamento con litio, non hanno manifestato alcun beneficio aggiuntivo nella prevenzione delle ricadute, rispetto ai pazienti che hanno continuato con la terapia con quetiapina.

Episodi depressivi maggiori in DDM

Due studi clinici a breve termine (6 settimane) hanno arruolato pazienti che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un antidepressivo. Quetiapina compresse a rilascio prolungato a dosi di 150 mg e 300 mg/die compresse a rilascio prolungato, somministrata come terapia aggiuntiva alla terapia antidepressiva in corso (amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto alla sola terapia antidepressiva nel ridurre i sintomi depressivi, come dimostrato dal miglioramento del punteggio totale della scala MADRS (variazione media LS vs. al placebo pari a 2-3,3 punti).

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine in pazienti con DDM non è stata valutata come terapia aggiuntiva, tuttavia questi parametri sono stati valutati in pazienti adulti in monoterapia (vedere sotto).

I seguenti studi sono stati condotti con quetiapina compresse a rilascio prolungato in monoterapia, tuttavia quetiapina compresse a rilascio prolungato è indicato solo per la terapia complementare.

In tre su quattro studi a breve termine in monoterapia (fino a 8 settimane), condotti in pazienti con disturbo depressivo maggiore, quetiapina compresse a rilascio prolungato 50 mg, 150 mg e 300 mg/die ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo nel ridurre i sintomi depressivi misurati dal miglioramento del punteggio totale della scala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (variazione media LS vs. placebo di 2-4 punti).

In uno studio di prevenzione delle recidive in monoterapia, pazienti con episodi depressivi stabilizzati con il trattamento in aperto con Quetiapina Accord 50 mg compresse a rilascio prolungato per almeno 12 settimane sono stati randomizzati per ricevere quetiapina compresse a rilascio prolungato una volta al giorno o placebo per un periodo fino a 52 settimane. La dose media di Quetiapina Accord compresse a rilascio prolungato durante la fase di randomizzazione è stata di 177 mg/die. L'incidenza di ricadute è stata del 14,2% per i pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato e 34,4% per i pazienti trattati con placebo.

In uno studio a breve termine (9 settimane) condotto in pazienti anziani non affetti da demenza (di età compresa tra 66 e 89 anni) con disturbo depressivo maggiore, quetiapina compresse a rilascio prolungato, somministrata in dosi flessibili comprese tra 50 mg e 300 mg/die, ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nel ridurre i sintomi depressivi, come evidenziato dal miglioramento del punteggio totale della scala MADRS (variazione media LS vs. placebo di -7,54). In questo studio i pazienti randomizzati per ricevere quetiapina compresse a rilascio prolungato sono stati trattati con 50 mg/die nei Giorni 1-3, e la dose poteva poi essere aumentata a 100 mg/die il Giorno 4, 150 mg/die il Giorno 8 e fino a 300 mg/die, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose media di quetiapina compresse a rilascio prolungato era di 160 mg/die. Ad eccezione dell'incidenza dei sintomi extrapiramidali (vedere di seguito il paragrafo 4.8 e 'Sicurezza clinica') la tollerabilità di quetiapina compresse a rilascio prolungato in dose singola giornaliera nei pazienti anziani è risultata sovrapponibile a quella degli adulti (di età compresa tra 18 e 65 anni). La quota di pazienti randomizzati di età superiore ai 75 anni è risultata pari al 19%.

Sicurezza clinica

In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla schizofrenia e la mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per quetiapina e 8,0% per placebo; mania bipolare: 11,2% per quetiapina e 11,4% per placebo). Percentuali superiori di sintomi extrapiramidali sono state osservate nei pazienti trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo in studi clinici a breve termine controllati con placebo nel DDM e nella depressione bipolare. In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari all'8,9% per quetiapina contro il 3,8% per il placebo. In studi clinici a breve termine controllati con

placebo in monoterapia nel disturbo depressivo maggiore l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari al 5,4% per quetiapina compresse a rilascio prolungato e 3,2% per il placebo. In uno studio clinico a breve termine controllato con placebo in monoterapia condotto in pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata pari al 9,0% per quetiapina compresse a rilascio prolungato e 2,3% per il placebo. Sia nella depressione bipolare che nel DDM, l'incidenza dei singoli eventi avversi (ad es., acatisia, disturbi extrapiramidali, tremore, discinesia, distonia, inquietudine, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) non ha superato il 4% in tutti i gruppi di trattamento.

In studi controllati con placebo a breve termine (durata da 3 a 8 settimane) e con dose fissa (da 50 mg/die a 800 mg/die), l'incremento medio ponderale nei pazienti trattati con quetiapina variava tra 0,8 kg per la dose giornaliera da 50 mg a 1,4 kg per la dose giornaliera da 600 mg (con un incremento minore per la dose giornaliera da 800 mg), contro 0,2 kg registrati nei pazienti trattati con placebo. La percentuale di pazienti trattati con quetiapina che ha riportato un aumento del peso corporeo $\geq 7\%$ variava tra 5,3% per la dose giornaliera da 50 mg e 15,5% per la dose giornaliera da 400 mg (con un incremento minore per le dosi giornaliere da 600 e 800 mg), contro 3,7% dei pazienti trattati con placebo.

Uno studio della durata di 6 settimane, randomizzato, con litio e quetiapina compresse a rilascio prolungato versus placebo e quetiapina compresse a rilascio prolungato, in pazienti adulti con mania acuta, ha indicato che la combinazione di quetiapina compresse a rilascio prolungato e litio comporta più eventi avversi (63% vs. 48% per quetiapina compresse a rilascio prolungato 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, la maggior parte dei quali consistevano in tremori, segnalati nel 15,6% dei pazienti del gruppo litio add-on e nel 4,9% del gruppo placebo add-on. L'incidenza di sonnolenza è stata più elevata nel gruppo quetiapina compresse a rilascio prolungato con litio add-on (12,7%) rispetto al gruppo quetiapina compresse a rilascio prolungato 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 (7%) al termine del trattamento rispetto ai pazienti del gruppo placebo add-on (4,7%).

Studi di prevenzione delle recidive di durata superiore prevedevano un periodo in aperto (compreso tra 4 e 36 settimane) durante il quale i pazienti sono stati trattati con quetiapina, seguito da un periodo di sospensione randomizzata durante il quale i pazienti venivano randomizzati per ricevere quetiapina o placebo. Per i pazienti randomizzati a quetiapina, l'aumento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,56 kg, ed alla settimana 48 del periodo di randomizzazione, l'aumento di peso medio è stato di 3,22 kg, rispetto alla fase in aperto basale. Per i pazienti randomizzati a placebo, l'aumento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,39 kg, ed alla settimana 48 del periodo di randomizzazione l'aumento di peso medio è stato di 0,89 kg, rispetto alla fase in aperto basale.

In studi controllati con placebo condotti su pazienti anziani con psicosi correlata a demenza, l'incidenza di eventi avversi cerebrovascolari per 100 pazienti anno non è

risultata superiore nei pazienti trattati con quetiapina rispetto ai pazienti trattati con placebo.

In studi clinici a breve termine in monoterapia controllati con placebo condotti in pazienti con conta iniziale dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una variazione della conta dei neutrofili a $< 1,5 \times 10^9/L$, è stata di 1,9% nei pazienti trattati con quetiapina contro 1,5% dei pazienti trattati con placebo. L'incidenza della variazione della conta dei neutrofili a $< 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ è stata la stessa (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) in pazienti con conta dei neutrofili al basale $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una variazione della conta di neutrofili a $< 1,5 \times 10^9/L$ è stata del 2,9% e a $< 0,5 \times 10^9/L$ è stata del 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 T4 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 T4 totale e libero, indipendentemente dalla durata del trattamento.

Cataratte/opacità del cristallino

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

Popolazione pediatrica Efficacia clinica

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

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

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

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

Non sono disponibili dati sul mantenimento dell'effetto o sulla prevenzione della recidiva 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. 12% in studi relativi alla schizofrenia e alla mania bipolare, e del 12,5% vs. 6% 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

Un prolungamento degli studi clinici in acuto condotto in aperto per un periodo di 26 settimane (n = 380 pazienti), con somministrazioni di dosi flessibili di quetiapina compresse tra 400 e 800 mg/die, ha fornito ulteriori dati sulla sicurezza. In bambini e adolescenti sono stati segnalati aumenti della pressione sanguigna e, con frequenza superiore in bambini e adolescenti rispetto agli adulti, sono stati osservati aumento dell'appetito, sintomi extrapiramidali ed innalzamenti dei livelli sierici di prolattina (vedere paragrafi 4.4 e 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

La quetiapina è ben assorbita dopo somministrazione orale. Quetiapina Accord raggiunge il picco di concentrazione plasmatica per quetiapina e norquetiapina circa 6 ore dopo la somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni molari di picco allo stato stazionario del metabolita attivo norquetiapina sono pari al 35% di quelle osservate per quetiapina.

Il profilo farmacocinetico di quetiapina e norquetiapina è lineare e dose-proporzionale per dosi fino a 800 mg somministrate una volta al giorno. L'area sotto la curva tempo-concentrazione plasmatica (AUC) di Quetiapina Accord somministrata una volta al giorno è comparabile con quella ottenuta con la stessa dose giornaliera totale di quetiapina fumarato (quetiapina a rilascio immediato), somministrata due volte al giorno, mentre la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è del 13% più bassa allo stato stazionario. Nel confronto tra Quetiapina Accord e quetiapina a rilascio immediato, l'AUC del metabolita norquetiapina è inferiore del 18%.

In uno studio che ha esaminato gli effetti del cibo sulla biodisponibilità della quetiapina, si è osservato che un pasto ad alto contenuto di grassi produce un aumento statisticamente significativo della C_{max} e della AUC di Quetiapina Accord pari rispettivamente al 50% e al 20%. Non si può escludere che l'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi possa incidere in modo maggiore. Per contro, un pasto leggero non ha prodotto alcun effetto significativo sulla C_{max} e sulla AUC della quetiapina. Si raccomanda di assumere Quetiapina Accord una volta al giorno lontano dai pasti.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Dopo somministrazione di quetiapina radiomarcata, il prodotto viene ampiamente metabolizzato a livello epatico e si ritrova immodificato nelle urine e nelle feci in quantità inferiore al 5% del composto progenitore.

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

Si è osservato che la quetiapina e diversi suoi metaboliti (inclusa la norquetiapina) sono deboli inibitori *in vitro* delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo umano P450. *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 - 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 significativa del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450. Dagli studi condotti sugli animali sembra che quetiapina possa indurre gli enzimi del citocromo P450. In uno specifico studio d'interazione condotto in pazienti

psicotici, tuttavia, non è stato osservato alcun aumento dell'attività del citocromo P450 dopo somministrazione di quetiapina.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di quetiapina e norquetiapina è rispettivamente di circa 7 e 12 ore. Circa il 73% del farmaco radiomarcato viene escreto nelle urine ed il 21% nelle feci, mentre il composto immodificato rappresenta una quota inferiore al 5%. La frazione di dose molare media di quetiapina libera e del metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano è escreta nelle urine in misura <5%.

Popolazioni speciali

Sesso

Il profilo farmacocinetico di quetiapina non differisce tra 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.

Compromissione della funzione renale

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

Compromissione della funzione 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 di farmacocinetica sono stati campionati in 9 bambini di età compresa tra 10 e 12 anni e 12 adolescenti, in trattamento, allo stato stazionario, con 400 mg di quetiapina due volte al giorno. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici normalizzati dalla dose del composto progenitore quetiapina nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) si presentavano in genere simili a quelli degli adulti, anche se la C_{max} nei bambini si posizionava al limite superiore dell'intervallo di valori osservato negli adulti. L'AUC e la C_{max} per il metabolita attivo, norquetiapina, erano superiori rispettivamente del 62% e del 49% nei bambini (di età compresa tra 10 e 12 anni) e del 28% e 14% rispettivamente negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni), rispetto agli adulti.

Non sono disponibili informazioni sull'uso di quetiapina compresse a rilascio prolungato nei bambini e negli adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* non è stata evidenziata genotossicità. Negli animali di laboratorio esposti a livelli clinicamente rilevanti sono state osservate le seguenti alterazioni, che a tutt'oggi non sono state confermate nelle ricerche cliniche a lungo termine:

Nei ratti, è stata osservata deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea; nella scimmia *cynomolgus* sono state segnalate ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, abbassamento dei livelli plasmatici di T₃, diminuzione della concentrazione di emoglobina e diminuzione della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nei cani è stata riportata opacità del cristallino e cataratta. (Per la cataratta/opacità del cristallino vedere paragrafo 5.1).

In uno studio di tossicità embriofetale nei conigli è aumentata l'incidenza di flessione carpale/tarsale del feto. Questo effetto si è verificato in presenza di evidenti effetti materni come riduzione del peso corporeo. Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione materna simili o leggermente superiore a quella nell'uomo alla dose terapeutica massima. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

In uno studio sulla fertilità nei ratti, sono stati osservati riduzione marginale della fertilità maschile e pseudogavidanza, periodi prolungati di diestro, aumentato intervallo precoitale e ridotto tasso di gravidanza. Questi effetti sono correlati ad elevati livelli di prolattina e non sono direttamente rilevanti per gli esseri umani a causa delle differenze della specie nel controllo ormonale della riproduzione.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa 3550
Sodio cloruro
Povidone K-30
Cellulosa microcristallina
Talco
Magnesio stearato

Rivestimento:

Opadry bianco contiene

Poli-vinil alcol
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.
100 orni dopo la prima apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliester: confezioni in bliester bianco opaco in PVC/PVDC-Alu oppure OPA/Alu/PVC-Alu. Confezioni da 10, 30, 50, 60 e 100 compresse per confezione.

Flacone HDPE: flacone HDPE bianco opaco con chiusura a prova di bambino con tampone con guarnizione di tenuta.

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

041966348 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 10 compresse in bliester Pvc/Pvdc/Al

041966351 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 30 compresse in bliester Pvc/Pvdc/Al

041966363 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 50 compresse in bliester Pvc/Pvdc/Al

041966375 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 60 compresse in bliester Pvc/Pvdc/Al

041966387 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 100 compresse in bliester Pvc/Pvdc/Al

041966399 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 10 compresse in bliester Opa/Al/Pvc/Al

041966401 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 30 compresse in bliester Opa/Al/Pvc/Al

041966413 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 50 compresse in bliester Opa/Al/Pvc/Al

041966425 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 60 compresse in bliester Opa/Al/Pvc/Al

041966437 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 100 compresse in blister
Opa/Al/Pvc/Al

041966449 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 60 compresse in flacone
Hdpe

041966452 - " 150 mg compresse a rilascio prolungato " 100 compresse in flacone
HDPE

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

17 Febbraio 2017

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco