Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Ketivastin 25 mg compresse rivestite con film
Quetiapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa di Ketivastin 25 mg rivestita con film contiene 25 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).
Eccipiente: 16,73 mg di lattosio (anidro) per compressa.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di color pesca, rotonde, biconvesse e marchiate 'Q' su un lato e '25' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento della schizofrenia.
Trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi.
Trattamento degli episodi depressivi maggiori nei disturbi bipolari.

La quetiapina non è indicata per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Le compresse di quetiapina rivestite con film possono essere somministrate con o senza cibo.

Adulti
Per il trattamento della schizofrenia, la quetiapina deve essere somministrata due volte a giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4).
Dal giorno 4 in poi, il dosaggio deve essere titolato alla dose solitamente efficace compresa tra 300 e 450 mg/die. Sulla base della riposta clinica e della tollerabilità del soggetto, la dose può essere variata entro un range compreso tra 150 e 750 mg/die.

Per il trattamento di episodi maniacali associati al disturbo bipolare, la quetiapina deve essere somministrata due volte al giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 100 mg (Giorno 1), 200 mg (Giorno 2), 300 mg (Giorno 3) e 400 mg (Giorno 4). Ulteriori aggiustamenti del dosaggio fino a 800 mg/die entro il Giorno 6 devono avvenire con incrementi non superiori a 200 mg al giorno.
La dose può essere variata sulla base della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente entro un range compreso tra 200 e 800 mg al giorno. La dose solitamente efficace rientra nel range compreso tra 400 e 800 mg/die.

Per il trattamento di episodi depressivi nel disturbo bipolare, la quetiapina deve essere somministrata una volta al giorno la sera prima di coricarsi per ridurre la probabilità di sedazione durante il giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. In base alla risposta del paziente, la quetiapina può essere titolata fino a 600 mg/die. L'efficacia antidepressiva è stata dimostrata a 300 mg e a 600 mg/die, tuttavia non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo trattato con 600 mg/die rispetto al gruppo trattato con 300 mg/die nella terapia a breve termine (vedere paragrafo 5.1).
Nei singoli pazienti, in caso di rischio di intolleranza, gli studi clinici indicano che è possibile considerare una riduzione della dose fino ad un minimo di 200 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per la cura degli episodi depressivi del disturbo bipolare, il trattamento deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento del disturbo bipolare.

Anziani
Come per altri antipsicotici, la quetiapina deve essere usata con cautela negli anziani, soprattutto durante il periodo iniziale di dosaggio. Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente, può essere necessario incrementare progressivamente la dose in modo più lento e ridurre la dose terapeutica giornaliera rispetto al paziente giovane. Negli anziani, la clearance plasmatica media di quetiapina si riduce dal 30% al 50% rispetto ai pazienti più giovani.

L'efficacia e la sicurezza non sono state valutate nei pazienti oltre i 65 anni di età affetti da episodi depressivi nel quadro del disturbo bipolare.

Bambini e adolescenti
La sicurezza e l'efficacia della quetiapina non è stata valutata nei bambini e negli adolescenti.

Insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza epatica
La quetiapina è ampiamente metabolizzata nel fegato. Pertanto, la quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica nota, particolarmente durante il periodo iniziale di dosaggio. La dose iniziale di quetiapina nei pazienti con insufficienza epatica dovrebbe essere di 25 mg/die. Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità di ciascun paziente, la dose deve essere aumentata giornalmente con incrementi di 25-50 mg fino a raggiungere la dose efficace.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- È controindicata la somministrazione concomitante di inibitori del citocromo P450-3A4, come gli inibitori della proteasi dell'HIV, agenti antimicotici azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone (vedere anche il paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Pensieri suicidi/suicidari o peggioramento clinico
La depressione nel disturbo bipolare è associata a un aumento del rischio di ideazioni suicidarie, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Il rischio persiste fino al conseguimento di una remissione significativa. Poiché il miglioramento non può verificarsi nelle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere sottoposti a stretto controllo fino a quando si osservano miglioramenti. L'esperienza comune dimostra che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della ripresa.

Negli studi clinici condotti sui pazienti affetti da episodi depressivi maggiori associati a disturbi bipolari, si è osservato un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio nei pazienti giovani di età inferiore a 25 anni trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 3,0% vs. 0%).

Sonnolenza
Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e relativi sintomi, quali sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sul trattamento dei pazienti con depressione bipolare, l'esordio si verificava solitamente entro i primi 3 giorni del trattamento con intensità da lieve a moderata nella maggior parte dei casi. I pazienti con depressione bipolare che manifestano sonnolenza di intensità grave possono richiedere un contatto più frequente per un minimo di 2 settimane dall'esordio della sonnolenza o fino a quando i sintomi migliorano ed è possibile considerare la sospensione del trattamento.

Cardiovascolare
La quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari e cerebrovascolari note o con altre condizioni che predispongono all'ipotensione.
La quetiapina può indurre ipotensione ortostatica, in particolare durante il periodo iniziale di titolazione del dosaggio; in tal caso, occorre valutare l'opportunità di ridurre o aggiustare più lentamente il dosaggio.

Convulsioni

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Negli studi clinici controllati non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di convulsioni nei pazienti trattati con quetiapina o placebo. Come per altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con storia di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Sintomi extrapiramidali
Negli studi clinici controllati contro placebo, la quetiapina è stata associata con un aumento dell'incidenza dei sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto ai pazienti trattati con placebo per episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare (vedere paragrafo 4.8).

Discinesia tardiva
Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, occorre valutare l'opportunità di una riduzione del dosaggio o dell'interruzione della terapia con quetiapina (vedere paragrafo 4.8).

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

Neutropenia grave
La neutropenia grave (conta dei neutrofili <0,5 x 10^9/l) è stata riportata, non comunemente, negli studi clinici sulla quetiapina. La maggior parte dei casi di neutropenia grave si sono verificati entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stato osservato alcun rapporto evidente con il dosaggio. Nell'esperienza post-commercializzazione, la cessazione della terapia con quetiapina è stata seguita da una risoluzione della leucopenia e/o neutropenia. I possibili fattori di rischio per la neutropenia includono una conta leucocitaria bassa (WBC) preesistente e una storia di neutropenia indotta da farmaci. La quetiapina deve essere interrotta nei pazienti con una conta dei neutrofili <1,0 x 10^9/l. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per individuare segni e sintomi di infezione e monitorare la conta dei neutrofili (fino a quando tale conta risulta superiore a 1,5 x 10^9/l) (vedere paragrafo 5.1).

Interazioni
Vedere anche la paragrafo 4.5.
L'uso concomitante della quetiapina con potenti induttori degli enzimi epatici, come la carbamazepina o la fenitoina, riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina. Tale riduzione può pregiudicare l'efficacia della terapia con quetiapina. Nei pazienti in trattamento con un induttore degli enzimi epatici, la terapia con quetiapina può essere instaurata solo se il medico ritiene che i benefici del trattamento superino i rischi di sospensione dell'induttore degli enzimi epatici. E' importante che eventuali variazioni introdotte nel trattamento con l'induttore siano graduali e, se necessario, sostituite da un farmaco non-induttore (per es. sodio valproato).

Peso
Un aumento di peso corporeo è stato osservato in pazienti trattati con quetiapina, e quindi deve essere monitorato e gestito in modo clinicamente appropriato in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Iperglicemia
Iperglicemia e/o esacerbazione del diabete preesistente occasionalmente associato con chetoacidosi o coma, inclusi casi fatali. sono stati riportati raramente (vedi paragrafo 4.8). In alcuni casi, un precedente aumento del peso corporeo è stato riportato come possibile fattore predisponente. E' consigliabile un appropriato monitoraggio clinico in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici. Pazienti trattati con agenti antipsicotici, incluso la quetiapina, devono essere controllati per segni e sintomi dell'iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), e pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un peggioramento del livello di glucosio. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

Lipidi
Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati aumenti dei trigliceridi e del colesterolo (vedere paragrafo 4.8). L'aumento dei lipidi deve essere gestito con trattamenti clinicamente idonei.

Rischio metabolico

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Viste le variazioni di peso corporeo, del livello di glucosio (vedi iperglicemia) e dei lipidi, osservati negli studi clinici, alcuni pazienti possono presentare un peggioramento del profilo del rischio metabolico e vanno trattati in modo clinicamente appropriato (vedi paragrafo 4.8).

Prolungamento QT
Negli studi clinici e nell'impiego conforme all' RCP, la quetiapina non è stata associata con un aumento persistente degli intervalli QT assoluti. Tuttavia, un prolungamento QT è stato osservato in caso di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).
Come per altri antipsicotici, si raccomanda cautela al momento di prescrivere la quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT. Inoltre, occorre prestare cautela quando si prescrive la quetiapina con farmaci noti per aumentare l'intervallo QTc, e neurolettici concomitanti, soprattutto negli anziani e nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipocaliemia o ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Sospensione del farmaco
In seguito all'interruzione improvvisa della quetiapina, sono stati descritti sintomi di astinenza acuta, quali insonnia, nausea, mal di testa, diarrea, vomito, disturbi dell'equilibrio e irritabilità. Pertanto si raccomanda una sospensione graduale nell'arco di almeno due settimane (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani con psicosi correlate alla demenza
La quetiapina non è approvata per il trattamento delle psicosi associate alla demenza.

In studi clinici randomizzati contro placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici si é osservato un aumento quasi triplo del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non é noto. Non si può escludere un aumento del rischio per altri agenti antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. La quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti che manifestano fattori di rischio di stroke.

Da una metanalisi eseguita sui principi attivi degli antipsicotici atipici è risultato un incremento del rischio di morte rispetto a placebo nei pazienti anziani con psicosi associata alla demenza. Tuttavia, in due studi clinici controllati sulla quetiapina contro 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 é stata del 5,5% rispetto al 3,2% nel gruppo placebo. I pazienti in questi studi sono morti per varie cause congrue con le aspettative per questa popolazione. Questi dati non hanno stabilito una relazione causale tra il trattamento con quetiapina e la morte nei pazienti anziani con demenza.

Disfagia
Sono stati osservati casi di disfagia in corso di trattamento con quetiapina (vedi paragrafo 4.8). La quetiapina deve essere usata con cautela in pazienti a rischio di polmonite ab ingestis.

Ulteriori informazioni
I dati relativi alla somministrazione combinata di quetiapina e divalproex o litio negli episodi maniacali da moderati a gravi sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati mostrano un effetto additivo alla terza settimana.

Tromboembolismo venoso (TEV)
Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici.
Dal momento che pazienti trattati con farmaci antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con quetiapina e devono essere adottate misure preventive.

Lattosio
Le compresse di quetiapina rivestite con film contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
In ragione dei suoi effetti sul sistema nervoso centrale, la quetiapina deve essere somministrata con cautela in combinazione con altri farmaci ad attività centrale e con alcol.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il citocromo P450 (CYP) 3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. In uno studio sull'interazione condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dosaggio di 25 mg) con ketoconazolo , un inibitore di CYP3A4, ha provocato un aumento dell' AUC di quetiapina da cinque a otto volte superiore. Alla luce di questo dato, l'impiego concomitante di quetiapina con gli inibitori di CYP3A4 è controindicato. Inoltre, si consiglia di non assumere la quetiapina con succo di pompelmo.

In uno studio condotto su pazienti trattati con dosi multiple per la valutazione della farmacocinetica della quetiapina, somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (noto induttore degli enzimi epatici), la co-somministrazione di carbamazepina ha prodotto un incremento significativo della clearance della quetiapina. Questo incremento della clearance ha ridotto l'esposizione alla quetiapina (misurata mediante l'AUC) di un 13% in media rispetto alla somministrazione di sola quetiapina; sebbene in alcuni pazienti sia stato osservato un effetto più marcato. In conseguenza di tale interazione, le concentrazioni plasmatiche possono risultare ridotte e interferire con l'efficacia della terapia con quetiapina.

La somministrazione contemporanea di quetiapina e fenitoina (un altro induttore del sistema enzimatico microsomiale) ha prodotto un incremento della clearance di quetiapina approssimativamente del 450%. Nei pazienti trattati con induttori degli enzimi epatici, il trattamento deve essere instaurato solo se il medico ritiene che i benefici della quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori degli enzimi epatici. É importante che ogni variazione di tali induttori avvenga gradualmente e, se necessario, sostituita da un farmaco non induttore (es. sodio valproato) (vedere anche il paragrafo 4.4).

La contemporanea somministrazione degli antidepressivi imipramina (noto inibitore del CYP2D6) o fluoxetina (noto inibitore del CYP3A4 e CYP2D6), non altera in modo significativo il profilo farmacocinetico della quetiapina.

La somministrazione contemporanea degli antipsicotici risperidone o aloperidolo non altera significativamente il profilo farmacocinetico della quetiapina. La somministrazione contemporanea di quetiapina e di tioridazina provoca un incremento della clearance di quetiapina del 70% circa.

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

La somministrazione contemporanea di quetiapina non altera il profilo farmacocinetico del litio.

La somministrazione contemporanea di sodio valproato e quetiapina non altera il profilo farmacocinetico delle due sostanze in modo clinicamente rilevante.

Non sono stati condotti studi formali sull'interazione con principi attivi cardiovascolari di uso comune.
Si raccomanda cautela in caso di impiego concomitante di quetiapina e sostanze attive note per la capacità di causare squilibri elettrolitici o di aumentare l'intervallo QTc.

4.6 Gravidanza e allattamento
La sicurezza e l'efficacia della quetiapina non sono state valutate durante il periodo di gravidanza. Finora non vi sono dati negativi derivanti da test sugli animali; tuttavia non sono stati esaminati i possibili effetti sull'occhio fetale.
Pertanto, in caso di gravidanza, la quetiapina deve essere somministrata solo se il beneficio giustifica i potenziali rischi. Successivamente all'uso della quetapina in gravidanza, sono stati osservati sintomi di astinenza nei neonati.

Non sono disponibili dati sulla quantità di quetiapina secreta nel latte materno. Pertanto, si consiglia alle donne che allattano di evitare l'allattamento durante l'assunzione della quetiapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Le compresse di quetiapina rivestite con film influenzano in modo minore o moderato la capacità di guidare e usare macchine.
Data la sua principale attività sul sistema nervoso centrale, la quetiapina può interferire con le attività che richiedono vigilanza mentale. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchine fino a quando non si conosce la sensibilità soggettiva al farmaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati
Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) più comunemente riportate nell'impiego della quetiapina sono sonnolenza, vertigini , secchezza delle fauci, astenia lieve, stipsi, tachicardia, ipotensione ortostatica e dispepsia.

Come per altri antipsicotici, la quetiapina può essere associata ad aumento ponderale, sincope, sindrome neurolettica maligna, leucopenia, neutropenia e edema periferico.

Le incidenze degli ADR associati alla terapia con quetiapina sono riportati nella tabella seguente nel formato raccomandato dal Consiglio per le Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (III Gruppo di Lavoro CIOMS; 1995).

Le frequenze degli eventi indesiderati sono classificate come segue:
Molto comune (≥1/10)
Comune (da ≥1/100 a <1/10)
Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100)
Raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema emolinfopoietico
Comune: Leucopenia[1]
Non comune: Eosinofilia, trombocitopenia
Non noto: Neutropenia[1]

Disturbi del sistema immunitario
Non comune: Ipersensibilità
Molto raro: Reazione anafilattica[6]

Patologie endocrine
Comune: Iperprolattinemia[16]
Molto raro: Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: Aumento dell'appetito
Non comune: Iponatriemia [20]
Molto raro: Diabete mellito[1, 5, 6]

Disturbi psichiatrici
Comune*:* sogni anormali e incubi
Raro: Sonnambulismo ed altri eventi correlati

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: Vertigini [4], sonnolenza[2], mal di testa
Comune: Sincope[4], sintomi extrapiramidali[1, 13], disartria
Non comune: Convulsioni[1], sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva[1,6]

Patologie dell'occhio
Comune: Visione offuscata

Patologie cardiache
Comune: Tachicardia[4]

Patologie vascolari
Comune: Ipotensione ortostatica[4]
Raro: Tromboembolismo venoso

Patologie respiratori, toraciche e mediastiniche
Comune: Rinite

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie gastrointestinali
Molto comune: Secchezza delle fauci
Comune: Costipazione, dispepsia
Non comune: Disfagia[8]

Disturbi epatobiliari
Raro: Ittero[6]
Molto raro: Epatite[6]

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Molto raro: Angioedema[6], sindrome di Stevens-Johnson[6]

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Molto raro: Rabdomiolisi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Non comune: Disfunzione sessuale
Raro: Priapismo, galattorrea, gonfiore al seno, disordini mestruali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: Sintomi di astinenza (interruzione)[1, 10]
Comune: Astenia lieve, edema periferico
Raro: Sindrome neurolettica maligna[1], irritabilità

Esami diagnostici
Molto comune: Aumento dei livelli di trigliceridi nel siero[11];
Aumento del colesterolo totale (principalmente del colesterolo LDL)[12], diminuzione del colesterolo HDL[1,18], aumento ponderale[9], diminuzione dell'emoglobina[21]
Comune: Aumento delle transaminasi nel siero (ALT, AST)[3], diminuzione delle conte dei neutrofili, aumento del glucosio ematico a livelli iperglicemici[7]
Non comune: Aumento dei livelli gamma GT[3], diminuzione della conta piastrinica[14], aumento dell'intervallo QT [1, 13, 19]
Raro: Aumento della creatina fosfochinasi ematica[15]

(1) Vedere paragrafo 4.4.
(2) Solitamente, la sonnolenza tende a verificarsi nelle prime settimane del trattamento e si risolve con la somministrazione continuata di quetiapina.
(3) In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici dei livelli sierici di transaminasi (ALT, AST) o gamma GT. Questi aumenti erano normalmente reversibili con la prosecuzione del trattamento con quetiapina.
(4) Come per altri antipsicotici caratterizzati da attività di blocco dei recettori alfa adrenergici, la quetiapina può normalmente indurre ipotensione ortostatica associata a vertigini, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto nel periodo iniziale di titolazione del dosaggio (vedere paragrafo 4.4).
(5) In casi molto rari è stata riportata un'esacerbazione del diabete preesistente.
(6) I calcoli della frequenza per questi ADR sono tratti esclusivamente da dati relativi alla fase di post-commercializzazione.
(7) Glucosio ematico a digiuno ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) o glucosio ematico non a digiuno ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) in almeno un'occasione.
(8) L'aumento del tasso di disfagia con quetiapina vs. placebo è stato osservato solo negli studi clinici sulla depressione bipolare.
(9) Si verifica principalmente nelle prime settimane di trattamento.
(10) I seguenti sintomi da astinenza sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici controllati contro placebo sul trattamento acuto in monoterapia per la valutazione dei sintomi causati dall'interruzione della terapia: insonnia, nausea, mal di testa, diarrea, vomito, vertigini e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni diminuiva significativamente dopo la prima settimana successiva all'interruzione del trattamento.
(11) Trigliceridi ≥200 mg/dl (≥2,258 mmol/l) in almeno una occasione.
(12) Colesterolo ≥240 mg/dl (≥6,2064 mmol/l) in almeno una occasione.
(13) Vedere testo seguente.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(14) Piastrine ≤100 x 10^9/l in almeno una occasione.

(15) Basato sui rapporti di studi clinici sugli eventi avversi relativi all'aumento di creatina fosfochinasi ematica non associati alla sindrome neurolettica maligna.

(16) Livelli di prolattina (pazienti > 18 anni di età): > 20 µg/L (>869,56 pmol/L)negli uomini; > 30 µg/L (> 1304,34 pmol/L) nelle donne in qualsiasi momento.

(17) Può causare cadute

(18) Colesterolo HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) negli uomini; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) nelle donne in qualsiasi momento

(19) Incidenza di pazienti che hanno una variazione dell'intervallo QTc da <450 msec a 450 msec con un incremento di 30 msec. In studi con quetiapina, controllati contro placebo, la variazione media cambia e l'incidenza di pazienti che hanno una variazione clinicamente significativa è simile tra quetiapina e placebo.

(20) Variazione da > 132 mmol/L a < 132 mmol/L in almeno una occasione.

(21) Una diminuzione dell'emoglobina a 13 g/dL per gli uomini, 12 g/dL per le donne in almeno una occasione si è verificata nel 11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi compresi le estensioni in aperto. In studi a breve termine controllati contro placebo, una diminuzione dell'emoglobina a 13 g/dL per gli uomini, 12 g/dL per le donne in almeno una occasione si è verificata nel 8,3% dei pazienti trattati con quetiapina rispetto al 6,2% dei pazienti trattati con placebo. In studi a lungo termine con sospensione randomizzata del trattamento, il tempo di insorgenza della diminuzione dell'emoglobina è variabile e l'andamento dell'incidenza della diminuzione dell'emoglobina è diminuita con un'esposizione maggiore.

Casi di prolungamento degll' intervallo QT, aritmia ventricolare, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco e torsades de pointes sono stati riportati con l'uso di neurolettici e sono ritenuti effetti di classe.

Negli studi clinici a breve termine controllati contro placebo sulla schizofrenia e mania bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per la quetiapina e 8,0% per il placebo; mania bipolare: 11,2% per la quetiapina e 11,4% per il placebo). Negli studi clinici a breve termine controllati contro placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era di 8,9% per quetiapina rispetto a 3,8% per il placebo, sebbene l'incidenza dei singoli eventi indesiderati (es. acatisia, disturbo extrapiramidale, tremore, discinesia, distonia, irrequietezza, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) sono risultati generalmente bassi e non superiori al 4% in nessun gruppo di trattamento. Negli studi a lungo termine sulla schizofrenia e sul disturbo bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali emergenti dal trattamento era simile tra quetiapina e placebo.

Il trattamento con quetiapina è risultato associato a una lieve riduzione dose-dipendente dei livelli degli ormoni tiroidei, in particolare del T_4 totale e del T_4 libero. La riduzione del T_4 totale e libero è massima durante le prime due-quattro settimane di trattamento con quetiapina, senza ulteriori riduzioni nel trattamento a lungo termine. In quasi tutti i casi, gli effetti sul T_4 totale e libero si sono risolti con la sospensione del trattamento con quetiapina, indipendentemente dalla durata del trattamento. Solo alle dosi più elevate sono stati riscontrati decrementi più contenuti dei livelli di T_3 totale e di T_3 inversa. I livelli di Globulina Legante la Tiroxina (TBG) sono risultati invariati e, in generale, non sono stati osservati aumenti reciproci nell'ormone stimolante la tiroide (TSH), e pertanto non esiste alcuna indicazione che la quetiapina causi un ipotiroidismo clinicamente rilevante.

4.9 Sovradosaggio

Gli studi clinici hanno registrato esiti fatali in seguito a sovradosaggio acuto a 13,6 grammi e nella fase di post-commercializzazione a dosaggi di soli 6 grammi di quetiapina. Tuttavia, sono stati riportati anche casi di sopravvivenza in seguito a sovradosaggio acuto fino a 30 grammi. Nell'esperienza post-commercializzazione i casi di sovradosaggio di sola quetiapina con esito fatale, coma o prolungamento del QT sono molto rari.

I pazienti con gravi patologie cardiovascolari preesistenti possono essere maggiormente esposti al rischio di sviluppare gli effetti del sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4, Cardiovascolare).

In generale, i segni e i sintomi riportati sono imputabili a un'esagerazione degli effetti farmacologici noti del principio attivo, ossia sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione.

Non esiste un antidoto specifico per la quetiapina. In caso di intossicazione grave, occorre valutare la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci e si raccomanda l'adozione di procedure di cura intensiva, tra cui instaurazione e mantenimento della pervietà delle vie aeree, ossigenazione e ventilazione adeguate e

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

monitoraggio e supporto del sistema cardiovascolare. Sebbene non siano stati condotti studi sulla prevenzione dell'assorbimento del sovradosaggio, è opportuno valutare l'opportunità di effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione se il paziente è in stato di incoscienza) e somministrare carbone attivato insieme a un lassativo.

Il paziente deve essere sottoposto a stretta supervisione e controllo medico fino alla ripresa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica : antipsicotici; diazepine, oxazepine e tiazepine
Codice ATC: N05A H04

Meccanismo di azione
La quetiapina è un agente antipsicotico atipico. La quetiapina e il metabolita attivo umano N-desalchil quetiapina presente nel plasma interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali. Quetiapina e N-desalchil quetiapina presentano affinità per i recettori cerebrali serotoninergici ($5HT_2$) e dopaminergici D_1 e D_2. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori $5HT_2$ rispetto ai recettori D_2 contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione a indurre reazioni extrapiramidali (EPS) della quetiapina.
Inoltre, N-desalchil quetiapina evidenzia un'elevata affinità per il trasportatore della norepinefrina (NET). Quetiapina e N-desalchil quetiapina sono anche caratterizzati da un'elevata affinità per i recettori istaminergici e α_1 adrenergici, con una minore affinità per i recettori α_2 adrenergici. La quetiapina non presenta un'apprezzabile affinità per i recettori colinergici muscarinici o per i recettori benzodiazepinici.

Effetti farmacodinamici
La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, quale il test di evitamento attivo. Inoltre blocca l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta la concentrazione dei metaboliti della dopamina considerati indicatori neurochimici dell'attività di blocco dei recettori D_2.

Nei test preclinici di predittività delle reazioni extrapiramidali (EPS), la quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici di riferimento dimostrando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori dopaminergici D_2. La quetiapina provoca solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D_2. Dopo somministrazione cronica, la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico producendo un blocco della depolarizzazione dei neuroni dopaminergici mesolimbici, ma non nigrostriatali. Dopo somministrazione acuta e cronica, la quetiapina presenta una disposizione minima a indurre manifestazioni distoniche nelle scimmie Cebus sensibili ad aloperidolo o libere da trattamento farmacologico. I risultati di queste prove indicano che la quetiapina possiede una disposizione minima a indurre reazioni extrapiramidali e si è ipotizzato che i farmaci con ridotta potenzialità a indurre reazioni extrapiramidali abbiano anche una disposizione inferiore a indurre la discinesia tardiva (vedere paragrafo 4.8).

Non si conosce la misura in cui il metabolita N-desalchil quetiapina contribuisce all'attività farmacologica della quetiapina nell'uomo.

Efficacia clinica
In tre studi clinici controllati contro placebo con somministrazione di dosi variabili di quetiapina a pazienti schizofrenici, non è stata notata alcuna differenza nell'incidenza delle reazioni extrapiramidali (EPS) o nell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra il gruppo trattato con quetiapina e il gruppo placebo. In uno studio controllato contro placebo per la valutazione di dosi fisse di quetiapina comprese tra 75 e 750 mg/die non è stato rilevato alcun aumento delle reazioni extrapiramidali (EPS) o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

In quattro studi controllati contro placebo sono state valutate dosi di quetiapina fino a 800 mg/die per il trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi, due in monoterapia e due in terapia combinata con litio o divalproex, senza osservare differenze nell'incidenza degli effetti extrapiramidali (EPS) o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra i gruppi trattati con quetiapina e i gruppi placebo.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

A differenza di molti altri antipsicotici, la quetiapina non produce un aumento prolungato dei livelli di prolattina, comportamento considerato caratteristico degli antipsicotici atipici. In uno studio clinico condotto con più dosi fisse, in pazienti con schizofrenia, non sono state rilevate differenze nei livelli di prolattina, valutati al termine dello studio, tra quetiapina somministrata alle dosi raccomandate, e placebo.

In due studi clinici in monoterapia sul trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi in monoterapia, la quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alle settimane 3 e 12. Non sono disponibili dati derivati da studi a lungo termine a supporto dell'efficacia della quetiapina nella prevenzione di episodi maniacali o depressivi successivi. I dati relativi alla somministrazione concomitante di quetiapina con divalproex o litio negli episodi maniacali da moderati a gravi a 3 e 6 settimane sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati dimostrano un effetto additivo alla settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato alcun effetto additivo alla settimana 6.

Nei pazienti responder, la dose media di quetiapina nell'ultima settimana era di circa 600 mg/die e l'85% circa dei pazienti responder assumevano una dose variabile da 400 a 800 mg/die.

In 4 studi clinici della durata di 8 settimane su pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi affetti da disturbo bipolare di tipo 1 o di tipo 2, la somministrazione di 300 mg e 600 mg di quetiapina ha dimostrato effetti significativamente superiori al placebo nei seguenti parametri rilevanti: miglioramento medio dei MADRS e della risposta, definita come miglioramento minimo del 50% nel punteggio totale dei MADRS rispetto alla baseline. Non sono state osservate differenze nell'entità degli effetti tra i pazienti trattati con 300 mg e quelli trattati con 600 mg di quetiapina.

La fase di continuazione dei due studi ha dimostrato che il trattamento a lungo termine dei pazienti che avevano risposto al trattamento con 300 o 600 mg di quetiapina era efficace rispetto al placebo in termini di sintomi depressivi, ma non di sintomi maniacali.

In due studi sulla prevenzione delle recidive nel trattamento combinato con quetiapina e stabilizzatori dell'umore nei pazienti con episodi maniacali, depressivi o di umore misto, la combinazione con quetiapina è risultata superiore a quella della monoterapia con stabilizzatori dell'umore nel tempo della recidiva di qualunque evento associato a disturbi dell'umore (maniacale, misto o depressivo). La quetiapina è stata somministrata due volte al giorno per un totale compreso tra 400 mg/die e 800 mg/die come terapia combinata con litio o valproato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che la quetiapina è efficace nella schizofrenia e nella mania se somministrata due volte al giorno, sebbene l'emivita farmacocinetica sia di 7 ore circa. Questo dato è ulteriormente convalidato da uno studio condotto con la tomografia ad emissione di positroni (PET), che dimostra che il legame di quetiapina con i recettori 5HT2 e D2 permane per un massimo di 12 ore. L'efficacia e la sicurezza di dosi superiori a 800 mg/die non sono state valutate.

L'efficacia a lungo termine della quetiapina nella prevenzione delle recidive di schizofrenia non è stata verificata negli studi clinici in cieco. Negli studi clinici aperti sui pazienti con schizofrenia, la quetiapina è risultata efficace nel mantenimento del miglioramento clinico durante la terapia di continuazione nei pazienti che mostravano una riposta iniziale al trattamento, indicando una certa efficacia a lungo termine.

Negli studi clinici controllati contro placebo in monoterapia nei pazienti con conta neutrofila basale $\geq 1,5 \times 10^9$/l, l'incidenza di almeno un caso di conta neutrofila $<1,5 \times 10^9$/l, era pari all'1,72% nei pazienti trattati con quetiapina rispetto allo 0,73% dei pazienti trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati contro placebo, studi aperti, con comparatore attivo; nei pazienti con conta neutrofila basale $\geq 1,5 \times 10^9$/l), l'incidenza di almeno un caso di conta neutrofila $<0,5 \times 10^9$/l era dello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0% nei pazienti trattati con placebo e l'incidenza $\geq 0,5$ - $<1,0 \times 10^9$/l era dello 0,75% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0,11% nei pazienti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La quetiapina è ben assorbita e ampiamente metabolizzata dopo somministrazione orale. La somministrazione con il cibo non modifica in maniera significativa la biodisponibilità della quetiapina. Il legame della quetiapina con le proteine plasmatiche è pari all'83% circa. Le concentrazioni molari di picco allo steady-state del metabolita attivo N-desalchil quetiapina sono pari al 35% rispetto a quelle osservate con la quetiapina. L'emivita di eliminazione della quetiapina e del metabolita N-desalchil quetiapina sono rispettivamente di 7 e 12 ore circa.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il profilo farmacocinetico della quetiapina e di N-desalchil quetiapina sono lineari entro il range di dosaggi autorizzati. Il profilo farmacocinetico della quetiapina non differisce tra i due sessi.
Nell'anziano il valore medio di clearance della quetiapina è pari all'incirca al 30-50% del valore riscontrato in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 65 anni.

Il valore medio della clearance plasmatica di quetiapina si riduce del 25% circa nei soggetti con grave insufficienza renale (valore di clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73m^2), tuttavia i valori individuali di clearance si mantengono nel range di normalità dei soggetti sani. La frazione di dose molare media di quetiapina libera e del metabolita attivo N-desalchil quetiapina presente nel plasma umano viene escreta nelle urine in misura <5%.

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

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

È stato dimostrato che quetiapina e alcuni dei suoi metaboliti (incluso N-desalchil quetiapina) sono deboli inibitori in vitro delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 dell'uomo. *In vitro* l 'inibizione CYP è stata osservata solo a concentrazioni circa 5-50 volte più elevate di quelle riscontrabili nell'uomo a dosi comprese tra 300 e 800 mg/die. Sulla base di queste osservazioni *in vitro* è improbabile che l'associazione della quetiapina con altri principi attivi provochi un'inibizione clinicamente significativa del metabolismo dell'altro principio attivo mediato dal citocromo P450. Gli studi animali suggeriscono che la quetiapina può essere un induttore di enzimi del citocromo P 450. In uno studio speciale sull'interazione nei pazienti affetti da psicosi, tuttavia, non è stato notato alcun aumento dell'attività del citocromo P 450 in seguito a somministrazione di quetiapina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Non è stata osservata alcuna evidenza di genotossicità in una serie di studi di genotossicità condotti in vitro e in vivo. A un livello di esposizione clinicamente rilevante, negli animali da laboratorio sono state osservate le deviazioni riportate di seguito e non ancora confermate nella ricerca clinica a lungo termine.
Nei ratti è stata osservata una deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea, nelle scimmie cynomolgus sono stati riportati ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee**,** diminuzione dei livelli plasmatici di T_3, diminuzione della concentrazione di emoglobina e riduzione della conta dei globuli bianchi e rossi; nei cani sono state osservate opacità del cristallino e cataratte.
Alla luce di questi dati, occorre valutare i benefici del trattamento con la quetiapina rispetto ai rischi per la sicurezza del paziente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Nucleo
Lattosio monoidrato
Calcio idrogeno fosfato diidrato
Amido carbossimetilato sodico (tipo A) (da amido di patate)
Povidone K 29/32
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa
Macrogol 400
Diossido di titanio (E 171)
Ossido di ferro (III) (E 172)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ossido idrossido di ferro (III) x H2O (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister di PVC/PVDC/alluminio
Confezioni:
6, 20, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ITALCHIMICI S.P.A.
Via Pontina, 5
KM 29
00040 Pomezia (Roma)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC: 041231010/M - Ketivastin 25 mg compresse rivestite con film 6 compresse
AIC: 041231022/M - Ketivastin 25 mg compresse rivestite con film 20 compresse
AIC: 041231034/M - Ketivastin 25 mg compresse rivestite con film 30 compresse
AIC: 041231046/M - Ketivastin 25 mg compresse rivestite con film 50 compresse
AIC: 041231059/M - Ketivastin 25 mg compresse rivestite con film 60 compresse
AIC: 041231061/M - Ketivastin 25 mg compresse rivestite con film 90 compresse
AIC: 041231073/M - Ketivastin 25 mg compresse rivestite con film 100 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
28 Marzo 2012
10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2012

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Ketivastin 100 mg compresse rivestite con film
Quetiapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa di Ketivastin 100 mg rivestita con film contiene 100 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)
Eccipiente: 66,94 mg di lattosio (anidro) per compressa

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di colore giallo, rotonde, biconvesse e marchiate 'Q' su un lato e '100' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento della schizofrenia.
Trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi.
Trattamento degli episodi depressivi maggiori nei disturbi bipolari.

La quetiapina non è indicata per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Le compresse di quetiapina rivestite con film possono essere somministrate con o senza cibo.

Adulti
Per il trattamento della schizofrenia, la quetiapina deve essere somministrata due volte a giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4).
Dal giorno 4 in poi, il dosaggio deve essere titolato alla dose solitamente efficace compresa tra 300 e 450 mg/die. Sulla base della riposta clinica e della tollerabilità del soggetto, la dose può essere variata entro un range compreso tra 150 e 750 mg/die.

Per il trattamento di episodi maniacali associati al disturbo bipolare, la quetiapina deve essere somministrata due volte al giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 100 mg (Giorno 1), 200 mg (Giorno 2), 300 mg (Giorno 3) e 400 mg (Giorno 4). Ulteriori aggiustamenti del dosaggio fino a 800 mg/die entro il Giorno 6 devono avvenire con incrementi non superiori a 200 mg al giorno.
La dose può essere variata sulla base della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente entro un range compreso tra 200 e 800 mg al giorno. La dose solitamente efficace rientra nel range compreso tra 400 e 800 mg/die.

Per il trattamento di episodi depressivi nel disturbo bipolare, la quetiapina deve essere somministrata una volta al giorno la sera prima di coricarsi per ridurre la probabilità di sedazione durante il giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. In base alla risposta del paziente, la quetiapina può essere titolata fino a 600 mg/die. L'efficacia antidepressiva è stata dimostrata a 300 mg e a 600 mg/die, tuttavia non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo trattato con 600 mg/die rispetto al gruppo trattato con 300 mg/die nella terapia a breve termine (vedere paragrafo 5.1).
Nei singoli pazienti, in caso di rischio di intolleranza, gli studi clinici indicano che è possibile considerare una riduzione della dose fino ad un minimo di 200 mg.

Per la cura degli episodi depressivi del disturbo bipolare, il trattamento deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento del disturbo bipolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Anziani
Come per altri antipsicotici, la quetiapina deve essere usata con cautela negli anziani, soprattutto durante il periodo iniziale di dosaggio. Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente, può essere necessario incrementare progressivamente la dose in modo più lento e ridurre la dose terapeutica giornaliera rispetto al paziente giovane. Negli anziani, la clearance plasmatica media di quetiapina si riduce dal 30% al 50% rispetto ai pazienti più giovani.

L'efficacia e la sicurezza non sono state valutate nei pazienti oltre i 65 anni di età affetti da episodi depressivi nel quadro del disturbo bipolare.

Bambini e adolescenti
La sicurezza e l'efficacia della quetiapina non è stata valutata nei bambini e negli adolescenti.

Insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza epatica
La quetiapina è ampiamente metabolizzata nel fegato. Pertanto, la quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica nota, particolarmente durante il periodo iniziale di dosaggio. La dose iniziale di quetiapina nei pazienti con insufficienza epatica dovrebbe essere di 25 mg/die. Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità di ciascun paziente, la dose deve essere aumentata giornalmente con incrementi di 25-50 mg fino a raggiungere la dose efficace.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- È controindicata la somministrazione concomitante di inibitori del citocromo P450-3A4, come gli inibitori della proteasi dell'HIV, agenti antimicotici azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone (vedere anche il paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Pensieri suicidi/suicidari o peggioramento clinico
La depressione nel disturbo bipolare è associata a un aumento del rischio di ideazioni suicidarie, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Il rischio persiste fino al conseguimento di una remissione significativa. Poiché il miglioramento non può verificarsi nelle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere sottoposti a stretto controllo fino a quando si osservano miglioramenti. L'esperienza comune dimostra che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della ripresa.

Negli studi clinici condotti sui pazienti affetti da episodi depressivi maggiori associati a disturbi bipolari, si è osservato un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio nei pazienti giovani di età inferiore a 25 anni trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 3,0% vs. 0%).

Sonnolenza
Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e relativi sintomi, quali sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sul trattamento dei pazienti con depressione bipolare, l'esordio si verificava solitamente entro i primi 3 giorni del trattamento con intensità da lieve a moderata nella maggior parte dei casi. I pazienti con depressione bipolare che manifestano sonnolenza di intensità grave possono richiedere un contatto più frequente per un minimo di 2 settimane dall'esordio della sonnolenza o fino a quando i sintomi migliorano ed è possibile considerare la sospensione del trattamento.

Cardiovascolare
La quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari e cerebrovascolari note o con altre condizioni che predispongono all'ipotensione.
La quetiapina può indurre ipotensione ortostatica, in particolare durante il periodo iniziale di titolazione del dosaggio; in tal caso, occorre valutare l'opportunità di ridurre o aggiustare più lentamente il dosaggio.

Convulsioni

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Negli studi clinici controllati non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di convulsioni nei pazienti trattati con quetiapina o placebo. Come per altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con storia di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Sintomi extrapiramidali
Negli studi clinici controllati contro placebo, la quetiapina è stata associata con un aumento dell'incidenza dei sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto ai pazienti trattati con placebo per episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare (vedere paragrafo 4.8).

Discinesia tardiva
Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, occorre valutare l'opportunità di una riduzione del dosaggio o dell'interruzione della terapia con quetiapina (vedere paragrafo 4.8).

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

Neutropenia grave
La neutropenia grave (conta dei neutrofili <0,5 x 10^9/l) è stata riportata, non comunemente, negli studi clinici sulla quetiapina. La maggior parte dei casi di neutropenia grave si sono verificati entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stato osservato alcun rapporto evidente con il dosaggio. Nell'esperienza post-commercializzazione, la cessazione della terapia con quetiapina è stata seguita da una risoluzione della leucopenia e/o neutropenia. I possibili fattori di rischio per la neutropenia includono una conta leucocitaria bassa (WBC) preesistente e una storia di neutropenia indotta da farmaci. La quetiapina deve essere interrotta nei pazienti con una conta dei neutrofili <1,0 x 10^9/l. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per individuare segni e sintomi di infezione e monitorare la conta dei neutrofili (fino a quando tale conta risulta superiore a 1,5 x 10^9/l) (vedere paragrafo 5.1).

Interazioni
Vedere anche la paragrafo 4.5.
L'uso concomitante della quetiapina con potenti induttori degli enzimi epatici, come la carbamazepina o la fenitoina, riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina. Tale riduzione può pregiudicare l'efficacia della terapia con quetiapina. Nei pazienti in trattamento con un induttore degli enzimi epatici, la terapia con quetiapina può essere instaurata solo se il medico ritiene che i benefici del trattamento superino i rischi di sospensione dell'induttore degli enzimi epatici. E' importante che eventuali variazioni introdotte nel trattamento con l'induttore siano graduali e, se necessario, sostituite da un farmaco non-induttore (per es. sodio valproato).

Peso
Un aumento di peso corporeo è stato osservato in pazienti trattati con quetiapina, e quindi deve essere monitorato e gestito in modo clinicamente appropriato in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Iperglicemia
Iperglicemia e/o esacerbazione del diabete preesistente occasionalmente associato con chetoacidosi o coma, inclusi casi fatali. sono stati riportati raramente (vedi paragrafo 4.8). In alcuni casi, un precedente aumento del peso corporeo è stato riportato come possibile fattore predisponente. E' consigliabile un appropriato monitoraggio clinico in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici. Pazienti trattati con agenti antipsicotici, incluso la quetiapina, devono essere controllati per segni e sintomi dell'iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), e pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un peggioramento del livello di glucosio. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

Lipidi
Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati aumenti dei trigliceridi e del colesterolo (vedere paragrafo 4.8). L'aumento dei lipidi deve essere gestito con trattamenti clinicamente idonei.

Rischio metabolico

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Viste le variazioni di peso corporeo, del livello di glucosio (vedi iperglicemia) e dei lipidi, osservati negli studi clinici, alcuni pazienti possono presentare un peggioramento del profilo del rischio metabolico e vanno trattati in modo clinicamente appropriato (vedi paragrafo 4.8).

Prolungamento QT
Negli studi clinici e nell'impiego conforme all' RCP, la quetiapina non è stata associata con un aumento persistente degli intervalli QT assoluti. Tuttavia, un prolungamento QT è stato osservato in caso di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).
Come per altri antipsicotici, si raccomanda cautela al momento di prescrivere la quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT. Inoltre, occorre prestare cautela quando si prescrive la quetiapina con farmaci noti per aumentare l'intervallo QTc, e neurolettici concomitanti, soprattutto negli anziani e nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipocaliemia o ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Sospensione del farmaco
In seguito all'interruzione improvvisa della quetiapina, sono stati descritti sintomi di astinenza acuta, quali insonnia, nausea, mal di testa, diarrea, vomito, disturbi dell'equilibrio e irritabilità. Pertanto si raccomanda una sospensione graduale nell'arco di almeno due settimane (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani con psicosi correlate alla demenza
La quetiapina non è approvata per il trattamento delle psicosi associate alla demenza.

In studi clinici randomizzati contro placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici si é osservato un aumento quasi triplo del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non é noto. Non si può escludere un aumento del rischio per altri agenti antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. La quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti che manifestano fattori di rischio di stroke.

Da una metanalisi eseguita sui principi attivi degli antipsicotici atipici è risultato un incremento del rischio di morte rispetto a placebo nei pazienti anziani con psicosi associata alla demenza. Tuttavia, in due studi clinici controllati sulla quetiapina contro 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 é stata del 5,5% rispetto al 3,2% nel gruppo placebo. I pazienti in questi studi sono morti per varie cause congrue con le aspettative per questa popolazione. Questi dati non hanno stabilito una relazione causale tra il trattamento con quetiapina e la morte nei pazienti anziani con demenza.

Disfagia
Sono stati osservati casi di disfagia in corso di trattamento con quetiapina (vedi paragrafo 4.8). La quetiapina deve essere usata con cautela in pazienti a rischio di polmonite ab ingestis.

Ulteriori informazioni
I dati relativi alla somministrazione combinata di quetiapina e divalproex o litio negli episodi maniacali da moderati a gravi sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati mostrano un effetto additivo alla terza settimana.

Tromboembolismo venoso (TEV)
Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici.
Dal momento che pazienti trattati con farmaci antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con quetiapina e devono essere adottate misure preventive.

Lattosio
Le compresse di quetiapina rivestite con film contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
In ragione dei suoi effetti sul sistema nervoso centrale, la quetiapina deve essere somministrata con cautela in combinazione con altri farmaci ad attività centrale e con alcol.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il citocromo P450 (CYP) 3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. In uno studio sull'interazione condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dosaggio di 25 mg) con ketoconazolo , un inibitore di CYP3A4, ha provocato un aumento dell' AUC di quetiapina da cinque a otto volte superiore. Alla luce di questo dato, l'impiego concomitante di quetiapina con gli inibitori di CYP3A4 è controindicato. Inoltre, si consiglia di non assumere la quetiapina con succo di pompelmo.

In uno studio condotto su pazienti trattati con dosi multiple per la valutazione della farmacocinetica della quetiapina, somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (noto induttore degli enzimi epatici), la co-somministrazione di carbamazepina ha prodotto un incremento significativo della clearance della quetiapina. Questo incremento della clearance ha ridotto l'esposizione alla quetiapina (misurata mediante l'AUC) di un 13% in media rispetto alla somministrazione di sola quetiapina; sebbene in alcuni pazienti sia stato osservato un effetto più marcato. In conseguenza di tale interazione, le concentrazioni plasmatiche possono risultare ridotte e interferire con l'efficacia della terapia con quetiapina.

La somministrazione contemporanea di quetiapina e fenitoina (un altro induttore del sistema enzimatico microsomiale) ha prodotto un incremento della clearance di quetiapina approssimativamente del 450%. Nei pazienti trattati con induttori degli enzimi epatici, il trattamento deve essere instaurato solo se il medico ritiene che i benefici della quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori degli enzimi epatici. É importante che ogni variazione di tali induttori avvenga gradualmente e, se necessario, sostituita da un farmaco non induttore (es. sodio valproato) (vedere anche il paragrafo 4.4).

La contemporanea somministrazione degli antidepressivi imipramina (noto inibitore del CYP2D6) o fluoxetina (noto inibitore del CYP3A4 e CYP2D6), non altera in modo significativo il profilo farmacocinetico della quetiapina.

La somministrazione contemporanea degli antipsicotici risperidone o aloperidolo non altera significativamente il profilo farmacocinetico della quetiapina. La somministrazione contemporanea di quetiapina e di tioridazina provoca un incremento della clearance di quetiapina del 70% circa.

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

La somministrazione contemporanea di quetiapina non altera il profilo farmacocinetico del litio.

La somministrazione contemporanea di sodio valproato e quetiapina non altera il profilo farmacocinetico delle due sostanze in modo clinicamente rilevante.

Non sono stati condotti studi formali sull'interazione con principi attivi cardiovascolari di uso comune.
Si raccomanda cautela in caso di impiego concomitante di quetiapina e sostanze attive note per la capacità di causare squilibri elettrolitici o di aumentare l'intervallo QTc.

4.6 Gravidanza e allattamento

La sicurezza e l'efficacia della quetiapina non sono state valutate durante il periodo di gravidanza. Finora non vi sono dati negativi derivanti da test sugli animali; tuttavia non sono stati esaminati i possibili effetti sull'occhio fetale.
Pertanto, in caso di gravidanza, la quetiapina deve essere somministrata solo se il beneficio giustifica i potenziali rischi. Successivamente all'uso della quetapina in gravidanza, sono stati osservati sintomi di astinenza nei neonati.

Non sono disponibili dati sulla quantità di quetiapina secreta nel latte materno. Pertanto, si consiglia alle donne che allattano di evitare l'allattamento durante l'assunzione della quetiapina.

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

Le compresse di quetiapina rivestite con film influenzano in modo minore o moderato la capacità di guidare e usare macchine.
Data la sua principale attività sul sistema nervoso centrale, la quetiapina può interferire con le attività che richiedono vigilanza mentale. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchine fino a quando non si conosce la sensibilità soggettiva al farmaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.8 Effetti indesiderati
Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) più comunemente riportate nell'impiego della quetiapina sono sonnolenza, vertigini , secchezza delle fauci, astenia lieve, stipsi, tachicardia, ipotensione ortostatica e dispepsia.

Come per altri antipsicotici, la quetiapina può essere associata ad aumento ponderale, sincope, sindrome neurolettica maligna, leucopenia, neutropenia e edema periferico.

Le incidenze degli ADR associati alla terapia con quetiapina sono riportati nella tabella seguente nel formato raccomandato dal Consiglio per le Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (III Gruppo di Lavoro CIOMS; 1995).

Le frequenze degli eventi indesiderati sono classificate come segue:
Molto comune (≥1/10)
Comune (da ≥1/100 a <1/10)
Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100)
Raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema emolinfopoietico
Comune: Leucopenia[1]
Non comune: Eosinofilia, trombocitopenia
Non noto: Neutropenia[1]

Disturbi del sistema immunitario
Non comune: Ipersensibilità
Molto raro: Reazione anafilattica[6]

Patologie endocrine Comune: Iperprolattinemia[16]
Molto raro: Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune: Aumento dell'appetito
Non comune: Iponatriemia [20]
Molto raro: Diabete mellito[1, 5, 6]

Disturbi psichiatrici
Comune: sogni anormali e incubi
Raro: Sonnambulismo ed altri eventi correlati

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: Vertigini [4], sonnolenza[2], mal di testa
Comune: Sincope[4], sintomi extrapiramidali[1, 13], disartria
Non comune: Convulsioni[1], sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva[1,6]

Patologie dell'occhio Comune: Visione offuscata

Patologie cardiache Comune: Tachicardia[4]

Patologie vascolari
Comune: Ipotensione ortostatica[4]
Raro: Tromboembolismo venoso

Patologie respiratori, toraciche e mediastiniche Comune: Rinite

Patologie gastrointestinali
Molto comune: Secchezza delle fauci
Comune: Costipazione, dispepsia
Non comune: Disfagia[8]

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi epatobiliari
Raro: Ittero[6]
Molto raro: Epatite[6]

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Molto raro: Angioedema[6], sindrome di Stevens-Johnson[6]

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto raro: Rabdomiolisi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Non comune: Disfunzione sessuale
Raro: Priapismo, galattorrea, gonfiore al seno, disordini mestruali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Sintomi di astinenza (interruzione)[1, 10]
Comune: Astenia lieve, edema periferico
Raro: Sindrome neurolettica maligna[1], irritabilità

Esami diagnostici
Molto comune: Aumento dei livelli di trigliceridi nel siero[11];
Aumento del colesterolo totale (principalmente del colesterolo LDL)[12], diminuzione del colesterolo HDL[1,18], aumento ponderale[9], diminuzione dell'emoglobina[21]
Comune: Aumento delle transaminasi nel siero (ALT, AST)[3], diminuzione delle conte dei neutrofili, aumento del glucosio ematico a livelli iperglicemici[7]
Non comune: Aumento dei livelli gamma GT[3], diminuzione della conta piastrinica[14], Aumento dell'intervallo QT [1, 13, 19]
Raro: Aumento della creatina fosfochinasi ematica[15]

(22) Vedere paragrafo 4.4.
(23) Solitamente, la sonnolenza tende a verificarsi nelle prime settimane del trattamento e si risolve con la somministrazione continuata di quetiapina.
(24) In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici dei livelli sierici di transaminasi (ALT, AST) o gamma GT. Questi aumenti erano normalmente reversibili con la prosecuzione del trattamento con quetiapina.
(25) Come per altri antipsicotici caratterizzati da attività di blocco dei recettori alfa adrenergici, la quetiapina può normalmente indurre ipotensione ortostatica associata a vertigini, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto nel periodo iniziale di titolazione del dosaggio (vedere paragrafo 4.4).
(26) In casi molto rari è stata riportata un'esacerbazione del diabete preesistente.
(27) I calcoli della frequenza per questi ADR sono tratti esclusivamente da dati relativi alla fase di post-commercializzazione.
(28) Glucosio ematico a digiuno ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) o glucosio ematico non a digiuno ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) in almeno un'occasione.
(29) L'aumento del tasso di disfagia con quetiapina vs. placebo è stato osservato solo negli studi clinici sulla depressione bipolare.
(30) Si verifica principalmente nelle prime settimane di trattamento.
(31) I seguenti sintomi da astinenza sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici controllati contro placebo sul trattamento acuto in monoterapia per la valutazione dei sintomi causati dall'interruzione della terapia: insonnia, nausea, mal di testa, diarrea, vomito, vertigini e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni diminuiva significativamente dopo la prima settimana successiva all'interruzione del trattamento.
(32) Trigliceridi ≥200 mg/dl (≥2,258 mmol/l) in almeno una occasione.
(33) Colesterolo ≥240 mg/dl (≥6,2064 mmol/l) in almeno una occasione.
(34) Vedere testo seguente.
(35) Piastrine ≤100 x 10^9/l in almeno una occasione.
(36) Basato sui rapporti di studi clinici sugli eventi avversi relativi all'aumento di creatina fosfochinasi ematica non associati alla sindrome neurolettica maligna.
(37) Livelli di prolattina (pazienti > 18 anni di età): > 20 µg/L (>869,56 pmol/L)negli uomini; > 30 µg/L (> 1304,34 pmol/L) nelle donne in qualsiasi momento.
(38) Può causare cadute

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(39) Colesterolo HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) negli uomini; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) nelle donne in qualsiasi momento

(40) Incidenza di pazienti che hanno una variazione dell'intervallo QTc da <450 msec a 450 msec con un incremento di 30 msec. In studi con quetiapina, controllati contro placebo, la variazione media cambia e l'incidenza di pazienti che hanno una variazione clinicamente significativa è simile tra quetiapina e placebo.

(41) Variazione da > 132 mmol/L a < 132 mmol/L in almeno una occasione.

(42) Una diminuzione dell'emoglobina a 13 g/dL per gli uomini, 12 g/dL per le donne in almeno una occasione si è verificata nel 11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi compresi le estensioni in aperto. In studi a breve termine controllati contro placebo, una diminuzione dell'emoglobina a 13 g/dL per gli uomini, 12 g/dL per le donne in almeno una occasione si è verificata nel 8,3% dei pazienti trattati con quetiapina rispetto al 6,2% dei pazienti trattati con placebo. In studi a lungo termine con sospensione randomizzata del trattamento, il tempo di insorgenza della diminuzione dell'emoglobina è variabile e l'andamento dell'incidenza della diminuzione dell'emoglobina è diminuita con un'esposizione maggiore.

Casi di prolungamento degll' intervallo QT, aritmia ventricolare, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco e torsades de pointes sono stati riportati con l'uso di neurolettici e sono ritenuti effetti di classe.

Negli studi clinici a breve termine controllati contro placebo sulla schizofrenia e mania bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per la quetiapina e 8,0% per il placebo; mania bipolare: 11,2%per la quetiapina e 11,4% per il placebo). Negli studi clinici a breve termine controllati contro placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era di 8,9% per quetiapina rispetto a 3,8% per il placebo, sebbene l'incidenza dei singoli eventi indesiderati (es. acatisia, disturbo extrapiramidale, tremore, discinesia, distonia, irrequietezza, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) sono risultati generalmente bassi e non superiori al 4% in nessun gruppo di trattamento. Negli studi a lungo termine sulla schizofrenia e sul disturbo bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali emergenti dal trattamento era simile tra quetiapina e placebo.

Il trattamento con quetiapina è risultato associato a una lieve riduzione dose-dipendente dei livelli degli ormoni tiroidei, in particolare del T_4 totale e del T_4 libero. La riduzione del T_4 totale e libero è massima durante le prime due-quattro settimane di trattamento con quetiapina, senza ulteriori riduzioni nel trattamento a lungo termine. In quasi tutti i casi, gli effetti sul T_4 totale e libero si sono risolti con la sospensione del trattamento con quetiapina, indipendentemente dalla durata del trattamento. Solo alle dosi più elevate sono stati riscontrati decrementi più contenuti dei livelli di T_3 totale e di T_3 inversa. I livelli di Globulina Legante la Tiroxina (TBG) sono risultati invariati e, in generale, non sono stati osservati aumenti reciproci nell'ormone stimolante la tiroide (TSH), e pertanto non esiste alcuna indicazione che la quetiapina causi un ipotiroidismo clinicamente rilevante.

4.9 Sovradosaggio

Gli studi clinici hanno registrato esiti fatali in seguito a sovradosaggio acuto a 13,6 grammi e nella fase di post-commercializzazione a dosaggi di soli 6 grammi di quetiapina. Tuttavia, sono stati riportati anche casi di sopravvivenza in seguito a sovradosaggio acuto fino a 30 grammi. Nell'esperienza post-commercializzazione i casi di sovradosaggio di sola quetiapina con esito fatale, coma o prolungamento del QT sono molto rari.

I pazienti con gravi patologie cardiovascolari preesistenti possono essere maggiormente esposti al rischio di sviluppare gli effetti del sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4, Cardiovascolare).

In generale, i segni e i sintomi riportati sono imputabili a un'esagerazione degli effetti farmacologici noti del principio attivo, ossia sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione.

Non esiste un antidoto specifico per la quetiapina. In caso di intossicazione grave, occorre valutare la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci e si raccomanda l'adozione di procedure di cura intensiva, tra cui instaurazione e mantenimento della pervietà delle vie aeree, ossigenazione e ventilazione adeguate e monitoraggio e supporto del sistema cardiovascolare. Sebbene non siano stati condotti studi sulla prevenzione dell'assorbimento del sovradosaggio, è opportuno valutare l'opportunità di effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione se il paziente è in stato di incoscienza) e somministrare carbone attivato insieme a un lassativo.

Il paziente deve essere sottoposto a stretta supervisione e controllo medico fino alla ripresa.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutico: antipsicotici; diazepine, oxazepine e tiazepine
Codice ATC: N05A H04

Meccanismo di azione
La quetiapina è un agente antipsicotico atipico. La quetiapina e il metabolita attivo umano N-desalchil quetiapina presente nel plasma interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali. Quetiapina e N-desalchil quetiapina presentano affinità per i recettori cerebrali serotoninergici ($5HT_2$) e dopaminergici D_1 e D_2. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori $5HT_2$ rispetto ai recettori D_2 contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione a indurre reazioni extrapiramidali (EPS) della quetiapina.
Inoltre, N-desalchil quetiapina evidenzia un'elevata affinità per il trasportatore della norepinefrina (NET). Quetiapina e N-desalchil quetiapina sono anche caratterizzati da un'elevata affinità per i recettori istaminergici e α_1 adrenergici, con una minore affinità per i recettori α_2 adrenergici. La quetiapina non presenta un'apprezzabile affinità per i recettori colinergici muscarinici o per i recettori benzodiazepinici.

Effetti farmacodinamici
La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, quale il test di evitamento attivo. Inoltre blocca l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta la concentrazione dei metaboliti della dopamina considerati indicatori neurochimici dell'attività di blocco dei recettori D_2.

Nei test preclinici di predittività delle reazioni extrapiramidali (EPS), la quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici di riferimento dimostrando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori dopaminergici D_2. La quetiapina provoca solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D_2. Dopo somministrazione cronica, la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico producendo un blocco della depolarizzazione dei neuroni dopaminergici mesolimbici, ma non nigrostriatali. Dopo somministrazione acuta e cronica, la quetiapina presenta una disposizione minima a indurre manifestazioni distoniche nelle scimmie Cebus sensibili ad aloperidolo o libere da trattamento farmacologico. I risultati di queste prove indicano che la quetiapina possiede una disposizione minima a indurre reazioni extrapiramidali e si è ipotizzato che i farmaci con ridotta potenzialità a indurre reazioni extrapiramidali abbiano anche una disposizione inferiore a indurre la discinesia tardiva (vedere paragrafo 4.8).

Non si conosce la misura in cui il metabolita N-desalchil quetiapina contribuisce all'attività farmacologica della quetiapina nell'uomo.

Efficacia clinica
In tre studi clinici controllati contro placebo con somministrazione di dosi variabili di quetiapina a pazienti schizofrenici, non è stata notata alcuna differenza nell'incidenza delle reazioni extrapiramidali (EPS) o nell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra il gruppo trattato con quetiapina e il gruppo placebo. In uno studio controllato contro placebo per la valutazione di dosi fisse di quetiapina comprese tra 75 e 750 mg/die non è stato rilevato alcun aumento delle reazioni extrapiramidali (EPS) o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

In quattro studi controllati contro placebo sono state valutate dosi di quetiapina fino a 800 mg/die per il trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi, due in monoterapia e due in terapia combinata con litio o divalproex, senza osservare differenze nell'incidenza degli effetti extrapiramidali (EPS) o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra i gruppi trattati con quetiapina e i gruppi placebo.

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

A differenza di molti altri antipsicotici, la quetiapina non produce un aumento prolungato dei livelli di prolattina, comportamento considerato caratteristico degli antipsicotici atipici. In uno studio clinico condotto con più dosi fisse, in pazienti con schizofrenia, non sono state rilevate differenze nei livelli di prolattina, valutati al termine dello studio, tra quetiapina somministrata alle dosi raccomandate, e placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In due studi clinici in monoterapia sul trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi in monoterapia, la quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alle settimane 3 e 12. Non sono disponibili dati derivati da studi a lungo termine a supporto dell'efficacia della quetiapina nella prevenzione di episodi maniacali o depressivi successivi. I dati relativi alla somministrazione concomitante di quetiapina con divalproex o litio negli episodi maniacali da moderati a gravi a 3 e 6 settimane sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati dimostrano un effetto additivo alla settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato alcun effetto additivo alla settimana 6.

Nei pazienti responder, la dose media di quetiapina nell'ultima settimana era di circa 600 mg/die e l'85% circa dei pazienti responder assumevano una dose variabile da 400 a 800 mg/die.

In 4 studi clinici della durata di 8 settimane su pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi affetti da disturbo bipolare di tipo 1 o di tipo 2, la somministrazione di 300 mg e 600 mg di quetiapina ha dimostrato effetti significativamente superiori al placebo nei seguenti parametri rilevanti: miglioramento medio dei MADRS e della risposta, definita come miglioramento minimo del 50% nel punteggio totale dei MADRS rispetto alla baseline. Non sono state osservate differenze nell'entità degli effetti tra i pazienti trattati con 300 mg e quelli trattati con 600 mg di quetiapina.

La fase di continuazione dei due studi ha dimostrato che il trattamento a lungo termine dei pazienti che avevano risposto al trattamento con 300 o 600 mg di quetiapina era efficace rispetto al placebo in termini di sintomi depressivi, ma non di sintomi maniacali.

In due studi sulla prevenzione delle recidive nel trattamento combinato con quetiapina e stabilizzatori dell'umore nei pazienti con episodi maniacali, depressivi o di umore misto, la combinazione con quetiapina è risultata superiore a quella della monoterapia con stabilizzatori dell'umore nel tempo della recidiva di qualunque evento associato a disturbi dell'umore (maniacale, misto o depressivo). La quetiapina è stata somministrata due volte al giorno per un totale compreso tra 400 mg/die e 800 mg/die come terapia combinata con litio o valproato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che la quetiapina è efficace nella schizofrenia e nella mania se somministrata due volte al giorno, sebbene l'emivita farmacocinetica sia di 7 ore circa. Questo dato è ulteriormente convalidato da uno studio condotto con la tomografia ad emissione di positroni (PET), che dimostra che il legame di quetiapina con i recettori 5HT2 e D2 permane per un massimo di 12 ore. L'efficacia e la sicurezza di dosi superiori a 800 mg/die non sono state valutate.

L'efficacia a lungo termine della quetiapina nella prevenzione delle recidive di schizofrenia non è stata verificata negli studi clinici in cieco. Negli studi clinici aperti sui pazienti con schizofrenia, la quetiapina è risultata efficace nel mantenimento del miglioramento clinico durante la terapia di continuazione nei pazienti che mostravano una riposta iniziale al trattamento, indicando una certa efficacia a lungo termine.

Negli studi clinici controllati contro placebo in monoterapia nei pazienti con conta neutrofila basale $\geq 1,5 \times 10^9$/l, l'incidenza di almeno un caso di conta neutrofila $<1,5 \times 10^9$/l, era pari all'1,72% nei pazienti trattati con quetiapina rispetto allo 0,73% dei pazienti trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati contro placebo, studi aperti, con comparatore attivo; nei pazienti con conta neutrofila basale $\geq 1,5 \times 10^9$/l), l'incidenza di almeno un caso di conta neutrofila $<0,5 \times 10^9$/l era dello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0% nei pazienti trattati con placebo e l'incidenza $\geq 0,5$ - $<1,0 \times 10^9$/l era dello 0,75% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0,11% nei pazienti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La quetiapina è ben assorbita e ampiamente metabolizzata dopo somministrazione orale. La somministrazione con il cibo non modifica in maniera significativa la biodisponibilità della quetiapina. Il legame della quetiapina con le proteine plasmatiche è pari all'83% circa. Le concentrazioni molari di picco allo steady-state del metabolita attivo N-desalchil quetiapina sono pari al 35% rispetto a quelle osservate con la quetiapina. L'emivita di eliminazione della quetiapina e del metabolita N-desalchil quetiapina sono rispettivamente di 7 e 12 ore circa.

Il profilo farmacocinetico della quetiapina e di N-desalchil quetiapina sono lineari entro il range di dosaggi autorizzati. Il profilo farmacocinetico della quetiapina non differisce tra i due sessi.
Nell'anziano il valore medio di clearance della quetiapina è pari all'incirca al 30-50% del valore riscontrato in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 65 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il valore medio della clearance plasmatica di quetiapina si riduce del 25% circa nei soggetti con grave insufficienza renale (valore di clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73m^2), tuttavia i valori individuali di clearance si mantengono nel range di normalità dei soggetti sani. La frazione di dose molare media di quetiapina libera e del metabolita attivo N-desalchil quetiapina presente nel plasma umano viene escreta nelle urine in misura <5%.

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

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

È stato dimostrato che quetiapina e alcuni dei suoi metaboliti (incluso N-desalchil quetiapina) sono deboli inibitori in vitro delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 dell'uomo. *In vitro* l'inibizione CYP è stata osservata solo a concentrazioni circa 5-50 volte più elevate di quelle riscontrabili nell'uomo a dosi comprese tra 300 e 800 mg/die. Sulla base di queste osservazioni *in vitro* è improbabile che l'associazione della quetiapina con altri principi attivi provochi un'inibizione clinicamente significativa del metabolismo dell'altro principio attivo mediato dal citocromo P450. Gli studi animali suggeriscono che la quetiapina può essere un induttore di enzimi del citocromo P 450. In uno studio speciale sull'interazione nei pazienti affetti da psicosi, tuttavia, non è stato notato alcun aumento dell'attività del citocromo P 450 in seguito a somministrazione di quetiapina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stata osservata alcuna evidenza di genotossicità in una serie di studi di genotossicità condotti in vitro e in vivo. A un livello di esposizione clinicamente rilevante, negli animali da laboratorio sono state osservate le deviazioni riportate di seguito e non ancora confermate nella ricerca clinica a lungo termine.
Nei ratti è stata osservata una deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea, nelle scimmie cynomolgus sono stati riportati ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, diminuzione dei livelli plasmatici di T_3, diminuzione della concentrazione di emoglobina e riduzione della conta dei globuli bianchi e rossi; nei cani sono state osservate opacità del cristallino e cataratte.
Alla luce di questi dati, occorre valutare i benefici del trattamento con la quetiapina rispetto ai rischi per la sicurezza del paziente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo
Lattosio monoidrato
Calcio idrogeno fosfato diidrato
Amido carbossimetilato sodico (tipo A) (da amido di patate)
Povidone K 29/32
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa
Macrogol 400
Diossido di titanio (E 171)
Ossido idrossido di ferro (III) x H2O (E 172)

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister di PVC/PVDC/alluminio
Confezioni:
20, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ITALCHIMICI S.P.A.
Via Pontina, 5
KM 29
00040 Pomezia (Roma)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC: 041231085/M - Ketivastin 100 mg compresse rivestite con film 20 compresse
AIC: 041231097/M - Ketivastin 100 mg compresse rivestite con film 30 compresse
AIC: 041231109/M - Ketivastin 100 mg compresse rivestite con film 50 compresse
AIC: 041231111/M - Ketivastin 100 mg compresse rivestite con film 60 compresse
AIC: 041231123/M - Ketivastin 100 mg compresse rivestite con film 90 compresse
AIC: 041231135/M -Ketivastin 100 mg compresse rivestite con film 100 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
28 Marzo 2012
10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Ketivastin 200 mg compresse rivestite con film
Quetiapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa di Ketivastin 200 mg rivestita con film contiene 200 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).
Eccipiente: 133,91 mg di lattosio (anidro) per compressa

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di colore bianco, rotonde, biconvesse e marchiate 'Q' su un lato e '200' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento della schizofrenia.
Trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi.
Trattamento degli episodi depressivi maggiori nei disturbi bipolari.

La quetiapina non è indicata per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Le compresse di quetiapina rivestite con film possono essere somministrate con o senza cibo.

Adulti
Per il trattamento della schizofrenia, la quetiapina deve essere somministrata due volte a giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4).
Dal giorno 4 in poi, il dosaggio deve essere titolato alla dose solitamente efficace compresa tra 300 e 450 mg/die. Sulla base della riposta clinica e della tollerabilità del soggetto, la dose può essere variata entro un range compreso tra 150 e 750 mg/die.

Per il trattamento di episodi maniacali associati al disturbo bipolare, la quetiapina deve essere somministrata due volte al giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 100 mg (Giorno 1), 200 mg (Giorno 2), 300 mg (Giorno 3) e 400 mg (Giorno 4). Ulteriori aggiustamenti del dosaggio fino a 800 mg/die entro il Giorno 6 devono avvenire in incrementi non superiori a 200 mg al giorno.
La dose può essere variata sulla base della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente entro un range compreso tra 200 e 800 mg al giorno. La dose solitamente efficace rientra nel range compreso tra 400 e 800 mg/die.

Per il trattamento di episodi depressivi nel disturbo bipolare, la quetiapina deve essere somministrata una volta al giorno la sera prima di coricarsi per ridurre la probabilità di sedazione durante il giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. In base alla risposta del paziente, la quetiapina può essere titolata fino a 600 mg/die. L'efficacia antidepressiva è stata dimostrata a 300 mg e a 600 mg/die, tuttavia non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo trattato con 600 mg/die rispetto al gruppo trattato con 300 mg/die nella terapia a breve termine (vedere paragrafo 5.1).
Nei singoli pazienti, in caso di rischio di intolleranza, gli studi clinici indicano che è possibile considerare una riduzione della dose fino ad un minimo di 200 mg.

Per la cura degli episodi depressivi del disturbo bipolare, il trattamento deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento del disturbo bipolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Anziani
Come per altri antipsicotici, la quetiapina deve essere usata con cautela negli anziani, soprattutto durante il periodo iniziale di dosaggio Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente, può essere necessario incrementare progressivamente la dose in modo più lento e ridurre la dose terapeutica giornaliera rispetto al paziente giovane. Negli anziani, la clearance plasmatica media di quetiapina si riduce dal 30% al 50% rispetto ai pazienti più giovani.

L'efficacia e la sicurezza non sono state valutate nei pazienti oltre i 65 anni di età affetti da episodi depressivi nel quadro del disturbo bipolare.

Bambini e adolescenti
La sicurezza e l'efficacia della quetiapina non è stata valutata nei bambini e negli adolescenti.

Insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza epatica
La quetiapina è ampiamente metabolizzata nel fegato. Pertanto, la quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica nota, particolarmente durante il periodo iniziale di dosaggio . La dose iniziale di quetiapina nei pazienti con insufficienza epatica dovrebbe essere di 25 mg/die. Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità di ciascun paziente, la dose deve essere aumentata giornalmente con incrementi di 25-50 mg fino a raggiungere la dose efficace.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti .
- È controindicata la somministrazione concomitante di inibitori del citocromo P450-3A4, come gli inibitori della proteasi dell'HIV, agenti antimicotici azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone (vedere anche il paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Pensieri suicidi/suicidari o peggioramento clinico
La depressione nel disturbo bipolare è associata a un aumento del rischio di ideazioni suicidarie, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Il rischio persiste fino al conseguimento di una remissione significativa. Poiché il miglioramento non può verificarsi nelle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere sottoposti a stretto controllo fino a quando si osservano miglioramenti. L'esperienza comune dimostra che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della ripresa.

Negli studi clinici condotti sui pazienti affetti da episodi depressivi maggiori associati a disturbi bipolari, si è osservato un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio nei pazienti giovani di età inferiore a 25 anni trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 3,0% vs. 0%).

Sonnolenza
Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e relativi sintomi, quali sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sul trattamento dei pazienti con depressione bipolare, l'esordio si verificava solitamente entro i primi 3 giorni del trattamento con intensità da lieve a moderata nella maggior parte dei casi. I pazienti con depressione bipolare che manifestano sonnolenza di intensità grave possono richiedere un contatto più frequente per un minimo di 2 settimane dall'esordio della sonnolenza o fino a quando i sintomi migliorano ed è possibile considerare la sospensione del trattamento.

Cardiovascolare
La quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari e cerebrovascolari note o con altre condizioni che predispongono all'ipotensione.
La quetiapina può indurre ipotensione ortostatica, in particolare durante il periodo iniziale di titolazione del dosaggio; in tal caso, occorre valutare l'opportunità di ridurre o aggiustare più lentamente il dosaggio.

Convulsioni

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Negli studi clinici controllati non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di convulsioni nei pazienti trattati con quetiapina o placebo. Come per altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con storia di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Sintomi extrapiramidali
Negli studi clinici controllati contro placebo, la quetiapina è stata associata con un aumento dell'incidenza dei sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto ai pazienti trattati con placebo per episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare (vedere paragrafo 4.8).

Discinesia tardiva
Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, occorre valutare l'opportunità di una riduzione del dosaggio o dell'interruzione della terapia con quetiapina (vedere paragrafo 4.8).

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

Neutropenia grave
La neutropenia grave (conta dei neutrofili <0,5 x 10^9/l) è stata riportata, non comunemente, negli studi clinici sulla quetiapina. La maggior parte dei casi di neutropenia grave si sono verificati entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stato osservato alcun rapporto evidente con il dosaggio. Nell'esperienza post-commercializzazione, la cessazione della terapia con quetiapina è stata seguita da una risoluzione della leucopenia e/o neutropenia. I possibili fattori di rischio per la neutropenia includono una conta leucocitaria bassa (WBC) preesistente e una storia di neutropenia indotta da farmaci. La quetiapina deve essere interrotta nei pazienti con una conta dei neutrofili <1,0 x 10^9/l. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per individuare segni e sintomi di infezione e monitorare la conta dei neutrofili (fino a quando tale conta risulta superiore a 1,5 x 10^9/l) (vedere paragrafo 5.1).

Interazioni
Vedere anche la paragrafo 4.5.
L'uso concomitante della quetiapina con potenti induttori degli enzimi epatici, come la carbamazepina o la fenitoina, riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina. Tale riduzione può pregiudicare l'efficacia della terapia con quetiapina. Nei pazienti in trattamento con un induttore degli enzimi epatici, la terapia con quetiapina può essere instaurata solo se il medico ritiene che i benefici del trattamento superino i rischi di sospensione dell'induttore degli enzimi epatici. E' importante che eventuali variazioni introdotte nel trattamento con l'induttore siano graduali e, se necessario, sostituite da un farmaco non-induttore (per es. sodio valproato).

Peso
Un aumento di peso corporeo è stato osservato in pazienti trattati con quetiapina, e quindi deve essere monitorato e gestito in modo clinicamente appropriato in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici (vdere paragrafi 4.8 e 5.1).

Iperglicemia
Iperglicemia e/o esacerbazione del diabete preesistente occasionalmente associato con chetoacidosi o coma, inclusi casi fatali. sono stati riportati raramente (vedi paragrafo 4.8). In alcuni casi, un precedente aumento del peso corporeo è stato riportato come possibile fattore predisponente. E' consigliabile un appropriato monitoraggio clinico in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici. Pazienti trattati con agenti antipsicotici, incluso la quetiapina, devono essere controllati per segni e sintomi dell'iperglicemia (come polidipsia, poliuria,, polifagia e debolezza), e pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un peggioramento del livello di glucosio. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

Lipidi
Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati aumenti dei trigliceridi e del colesterolo (vedere paragrafo 4.8). L'aumento dei lipidi deve essere gestito con trattamenti clinicamente idonei.

Rischio metabolico

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Viste le variazioni di peso corporeo, del livello di glucosio (vedi iperglicemia) e dei lipidi, osservati negli studi clinici, alcuni pazienti possono presentare un peggioramento del profilo del rischio metabolico e vanno trattati in modo clinicamente appropriato (vedi paragrafo 4.8).

Prolungamento QT
Negli studi clinici e nell'impiego conforme all' RCP, la quetiapina non è stata associata con un aumento persistente degli intervalli QT assoluti. Tuttavia, un prolungamento QT è stato osservato in caso di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).
Come per altri antipsicotici, si raccomanda cautela al momento di prescrivere la quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT. Inoltre, occorre prestare cautela quando si prescrive la quetiapina con farmaci noti per aumentare l'intervallo QTc, e neurolettici concomitanti, soprattutto negli anziani e nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipocaliemia o ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Sospensione del farmaco
In seguito all'interruzione improvvisa della quetiapina, sono stati descritti sintomi di astinenza acuta, quali insonnia, nausea, mal di testa, diarrea, vomito, disturbi dell'equilibrio e irritabilità. Pertanto si raccomanda una sospensione graduale nell'arco di almeno due settimane (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani con psicosi correlate alla demenza
La quetiapina non è approvata per il trattamento delle psicosi associate alla demenza.

In studi clinici randomizzati contro placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici si é osservato un aumento quasi triplo del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non é noto. Non si può escludere un aumento del rischio per altri agenti antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. La quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti che manifestano fattori di rischio di stroke.

Da una metanalisi eseguita sui principi attivi degli antipsicotici atipici è risultato un incremento del rischio di morte rispetto a placebo nei pazienti anziani con psicosi associata alla demenza. Tuttavia, in due studi clinici controllati sulla quetiapina contro 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 é stata del 5,5% rispetto al 3,2% nel gruppo placebo. I pazienti in questi studi sono morti per varie cause congrue con le aspettative per questa popolazione. Questi dati non hanno stabilito una relazione causale tra il trattamento con quetiapina e la morte nei pazienti anziani con demenza.

Disfagia
Sono stati osservati casi di disfagia in corso di trattamento con quetiapina (vedi paragrafo 4.8). La quetiapina deve essere usata con cautela in pazienti a rischio di polmonite ab ingestis.

Ulteriori informazioni
I dati relativi alla somministrazione combinata di quetiapina e divalproex o litio negli episodi maniacali da moderati a gravi sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati mostrano un effetto additivo alla terza settimana.

Tromboembolismo venoso (TEV)
Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici.
Dal momento che pazienti trattati con farmaci antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con quetiapina e devono essere adottate misure preventive.

Lattosio
Le compresse di quetiapina rivestite con film contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
In ragione dei suoi effetti sul sistema nervoso centrale, la quetiapina deve essere somministrata con cautela in combinazione con altri farmaci ad attività centrale e con alcol.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il citocromo P450 (CYP) 3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. In uno studio sull'interazione condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dosaggio di 25 mg) con ketoconazolo , un inibitore di CYP3A4, ha provocato un aumento dell' AUC di quetiapina da cinque a otto volte superiore. Alla luce di questo dato, l'impiego concomitante di quetiapina con gli inibitori di CYP3A4 è controindicato. Inoltre, si consiglia di non assumere la quetiapina con succo di pompelmo.

In uno studio condotto su pazienti trattati con dosi multiple per la valutazione della farmacocinetica della quetiapina, somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (noto induttore degli enzimi epatici), la co-somministrazione di carbamazepina ha prodotto un incremento significativo della clearance della quetiapina. Questo incremento della clearance ha ridotto l'esposizione alla quetiapina (misurata mediante l'AUC) di un 13% in media rispetto alla somministrazione di sola quetiapina; sebbene in alcuni pazienti sia stato osservato un effetto più marcato. In conseguenza di tale interazione, le concentrazioni plasmatiche possono risultare ridotte e interferire con l'efficacia della terapia con quetiapina.

La somministrazione contemporanea di quetiapina e fenitoina (un altro induttore del sistema enzimatico microsomiale) ha prodotto un incremento della clearance di quetiapina approssimativamente del 450%. Nei pazienti trattati con induttori degli enzimi epatici, il trattamento deve essere instaurato solo se il medico ritiene che i benefici della quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori degli enzimi epatici. É importante che ogni variazione di tali induttori avvenga gradualmente e, se necessario, sostituita da un farmaco non induttore (es. sodio valproato) (vedere anche il paragrafo4.4).

La contemporanea somministrazione degli antidepressivi imipramina (noto inibitore del CYP2D6) o fluoxetina (noto inibitore del CYP3A4 e CYP2D6), non altera in modo significativo il profilo farmacocinetico della quetiapina.

La somministrazione contemporanea degli antipsicotici risperidone o aloperidolo non altera significativamente il profilo farmacocinetico della quetiapina. La somministrazione contemporanea di quetiapina e di tioridazina provoca un incremento della clearance di quetiapina del 70% circa.

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

La somministrazione contemporanea di quetiapina non altera il profilo farmacocinetico del litio.

La somministrazione contemporanea di sodio valproato e quetiapina non altera il profilo farmacocinetico delle due sostanze in modo clinicamente rilevante.

Non sono stati condotti studi formali sull'interazione con principi attivi cardiovascolari di uso comune.
Si raccomanda cautela in caso di impiego concomitante di quetiapina e sostanze attive note per la capacità di causare squilibri elettrolitici o di aumentare l'intervallo QTc.

4.6 Gravidanza e allattamento
La sicurezza e l'efficacia della quetiapina non sono state valutate durante il periodo di gravidanza. Finora non vi sono dati negativi derivanti da test sugli animali; tuttavia non sono stati esaminati i possibili effetti sull'occhio fetale.
Pertanto, in caso di gravidanza, la quetiapina deve essere somministrata solo se il beneficio giustifica i potenziali rischi. Successivamente all'uso della quetapina in gravidanza, sono stati osservati sintomi di astinenza nei neonati.

Non sono disponibili dati sulla quantità di quetiapina secreta nel latte materno. Pertanto, si consiglia alle donne che allattano di evitare l'allattamento durante l'assunzione della quetiapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Le compresse di quetiapina rivestite con film influenzano in modo minore o moderato la capacità di guidare e usare macchine.
Data la sua principale attività sul sistema nervoso centrale, la quetiapina può interferire con le attività che richiedono vigilanza mentale. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchine fino a quando non si conosce la sensibilità soggettiva al farmaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati
Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) più comunemente riportate nell'impiego della quetiapina sono sonnolenza, vertigini , secchezza delle fauci, astenia lieve, stipsi, tachicardia, ipotensione ortostatica e dispepsia.

Come per altri antipsicotici, la quetiapina può essere associata ad aumento ponderale, sincope, sindrome neurolettica maligna, leucopenia, neutropenia e edema periferico.

Le incidenze degli ADR associati alla terapia con quetiapina sono riportati nella tabella seguente nel formato raccomandato dal Consiglio per le Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (III Gruppo di Lavoro CIOMS; 1995).

Le frequenze degli eventi indesiderati sono classificate come segue:
Molto comune (≥1/10)
Comune (da ≥1/100 a <1/10)
Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100)
Raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema emolinfopoietico
Comune: Leucopenia[1]
Non comune: Eosinofilia, trombocitopenia
Non noto: Neutropenia[1]

Disturbi del sistema immunitario
Non comune: Ipersensibilità
Molto raro: Reazione anafilattica[6]

Patologie endocrine
Comune: Iperprolattinemia[16]
Molto raro: Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: Aumento dell'appetito
Non comune: Iponatriemia [20]
Molto raro: Diabete mellito[1, 5, 6]

Disturbi psichiatrici
Comune*:* sogni anormali e incubi
Raro: Sonnambulismo ed altri eventi correlati

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: Vertigini [4], sonnolenza[2], mal di testa
Comune: Sincope[4], sintomi extrapiramidali[1, 13], disartria
Non comune: Convulsioni[1], sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva[1,6]

Patologie dell'occhio Comune: Visione offuscata

Patologie cardiache Comune: Tachicardia[4]

Patologie vascolari
Comune: Ipotensione ortostatica[4]
Raro: Tromboembolismo venoso

Patologie respiratori, toraciche e mediastiniche

Comune: Rinite

Patologie gastrointestinali

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto comune: Secchezza delle fauci
Comune: Costipazione, dispepsia
Non comune: Disfagia[8]

Disturbi epatobiliari
Raro: Ittero[6]
Molto raro: Epatite[6]

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto raro: Angioedema[6], sindrome di Stevens-Johnson[6]

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Molto raro: Rabdomiolisi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Non comune: Disfunzione sessuale
Raro: Priapismo, galattorrea, gonfiore al seno, disordini mestruali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: Sintomi di astinenza (interruzione)[1, 10]
Comune: Astenia lieve, edema periferico
Raro: Sindrome neurolettica maligna[1], irritabilità

Esami diagnostici
Molto comune: Aumento dei livelli di trigliceridi nel siero[11];
Aumento del colesterolo totale (principalmente del colesterolo LDL)[12], diminuzione del colesterolo HDL[1,18], aumento ponderale[9], diminuzione dell'emoglobina[21]
Comune: Aumento delle transaminasi nel siero (ALT, AST)[3], diminuzione delle conte dei neutrofili, aumento del glucosio ematico a livelli iperglicemici[7]
Non comune: Aumento dei livelli gamma GT[3], diminuzione della conta piastrinica[14], Aumento dell'intervallo QT [1, 13, 19]
Raro: Aumento della creatina fosfochinasi ematica[15]

(43) Vedere paragrafo 4.4.
(44) Solitamente, la sonnolenza tende a verificarsi nelle prime settimane del trattamento e si risolve con la somministrazione continuata di quetiapina.
(45) In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici dei livelli sierici di transaminasi (ALT, AST) o gamma GT. Questi aumenti erano normalmente reversibili con la prosecuzione del trattamento con quetiapina.
(46) Come per altri antipsicotici caratterizzati da attività di blocco dei recettori alfa adrenergici, la quetiapina può normalmente indurre ipotensione ortostatica associata a vertigini, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto nel periodo iniziale di titolazione del dosaggio (vedere paragrafo 4.4).
(47) In casi molto rari è stata riportata un'esacerbazione del diabete preesistente.
(48) I calcoli della frequenza per questi ADR sono tratti esclusivamente da dati relativi alla fase di post-commercializzazione.
(49) Glucosio ematico a digiuno ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) o glucosio ematico non a digiuno ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) in almeno un'occasione.
(50) L'aumento del tasso di disfagia con quetiapina vs. placebo è stato osservato solo negli studi clinici sulla depressione bipolare.
(51) Si verifica principalmente nelle prime settimane di trattamento.
(52) I seguenti sintomi da astinenza sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici controllati contro placebo sul trattamento acuto in monoterapia per la valutazione dei sintomi causati dall'interruzione della terapia: insonnia, nausea, mal di testa, diarrea, vomito, vertigini e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni diminuiva significativamente dopo la prima settimana successiva all'interruzione del trattamento.
(53) Trigliceridi ≥200 mg/dl (≥2,258 mmol/l) in almeno una occasione.
(54) Colesterolo ≥240 mg/dl (≥6,2064 mmol/l) in almeno una occasione.
(55) Vedere testo seguente.
(56) Piastrine ≤100 x 10^9/l in almeno una occasione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(57) Basato sui rapporti di studi clinici sugli eventi avversi relativi all'aumento di creatina fosfochinasi ematica non associati alla sindrome neurolettica maligna.

(58) Livelli di prolattina (pazienti > 18 anni di età): > 20 µg/L (>869,56 pmol/L)negli uomini; > 30 µg/L (> 1304,34 pmol/L) nelle donne in qualsiasi momento.

(59) Può causare cadute

(60) Colesterolo HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) negli uomini; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) nelle donne in qualsiasi momento

(61) Incidenza di pazienti che hanno una variazione dell'intervallo QTc da <450 msec a 450 msec con un incremento di 30 msec. In studi con quetiapina, controllati contro placebo, la variazione media cambia e l'incidenza di pazienti che hanno una variazione clinicamente significativa è simile tra quetiapina e placebo.

(62) Variazione da > 132 mmol/L a < 132 mmol/L in almeno una occasione.

(63) Una diminuzione dell'emoglobina a 13 g/dL per gli uomini, 12 g/dL per le donne in almeno una occasione si è verificata nel 11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi compresi le estensioni in aperto. In studi a breve termine controllati contro placebo, una diminuzione dell'emoglobina a 13 g/dL per gli uomini, 12 g/dL per le donne in almeno una occasione si è verificata nel 8,3% dei pazienti trattati con quetiapina rispetto al 6,2% dei pazienti trattati con placebo. In studi a lungo termine con sospensione randomizzata del trattamento, il tempo di insorgenza della diminuzione dell'emoglobina è variabile e l'andamento dell'incidenza della diminuzione dell'emoglobina è diminuita con un'esposizione maggiore.

Casi di prolungamento degll' intervallo QT, aritmia ventricolare, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco e torsades de pointes sono stati riportati con l'uso di neurolettici e sono ritenuti effetti di classe.

Negli studi clinici a breve termine controllati contro placebo sulla schizofrenia e mania bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per la quetiapina e 8,0% per il placebo; mania bipolare: 11,2%per la quetiapina e 11,4% per il placebo). Negli studi clinici a breve termine controllati contro placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era di 8,9% per quetiapina rispetto a 3,8% per il placebo, sebbene l'incidenza dei singoli eventi indesiderati (es. acatisia, disturbo extrapiramidale, tremore, discinesia, distonia, irrequietezza, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) sono risultati generalmente bassi e non superiori al 4% in nessun gruppo di trattamento. Negli studi a lungo termine sulla schizofrenia e sul disturbo bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali emergenti dal trattamento era simile tra quetiapina e placebo.

Il trattamento con quetiapina è risultato associato a una lieve riduzione dose-dipendente dei livelli degli ormoni tiroidei, in particolare del T_4 totale e del T_4 libero. La riduzione del T_4 totale e libero è massima durante le prime due-quattro settimane di trattamento con quetiapina, senza ulteriori riduzioni nel trattamento a lungo termine. In quasi tutti i casi, gli effetti sul T_4 totale e libero si sono risolti con la sospensione del trattamento con quetiapina, indipendentemente dalla durata del trattamento. Solo alle dosi più elevate sono stati riscontrati decrementi più contenuti dei livelli di T_3 totale e di T_3 inversa. I livelli di Globulina Legante la Tiroxina (TBG) sono risultati invariati e, in generale, non sono stati osservati aumenti reciproci nell'ormone stimolante la tiroide (TSH), e pertanto non esiste alcuna indicazione che la quetiapina causi un ipotiroidismo clinicamente rilevante.

4.9 Sovradosaggio

Gli studi clinici hanno registrato esiti fatali in seguito a sovradosaggio acuto a 13,6 grammi e nella fase di post-commercializzazione a dosaggi di soli 6 grammi di quetiapina. Tuttavia, sono stati riportati anche casi di sopravvivenza in seguito a sovradosaggio acuto fino a 30 grammi. Nell'esperienza post-commercializzazione i casi di sovradosaggio di sola quetiapina con esito fatale, coma o prolungamento del QT sono molto rari.

I pazienti con gravi patologie cardiovascolari preesistenti possono essere maggiormente esposti al rischio di sviluppare gli effetti del sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4, Cardiovascolare).

In generale, i segni e i sintomi riportati sono imputabili a un'esagerazione degli effetti farmacologici noti del principio attivo, ossia sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione.

Non esiste un antidoto specifico per la quetiapina. In caso di intossicazione grave, occorre valutare la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci e si raccomanda l'adozione di procedure di cura intensiva, tra cui instaurazione e mantenimento della pervietà delle vie aeree, ossigenazione e ventilazione adeguate e monitoraggio e supporto del sistema cardiovascolare. Sebbene non siano stati condotti studi sulla prevenzione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

dell'assorbimento del sovradosaggio, è opportuno valutare l'opportunità di effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione se il paziente è in stato di incoscienza) e somministrare carbone attivato insieme a un lassativo.

Il paziente deve essere sottoposto a stretta supervisione e controllo medico fino alla ripresa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutico: antipsicotici; diazepine, oxazepine e tiazepine
Codice ATC: N05A H04

Meccanismo di azione
La quetiapina è un agente antipsicotico atipico. La quetiapina e il metabolita attivo umano N-desalchil quetiapina presente nel plasma interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali. Quetiapina e N-desalchil quetiapina presentano affinità per i recettori cerebrali serotoninergici ($5HT_2$) e dopaminergici D_1 e D_2. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori $5HT_2$ rispetto ai recettori D_2 contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione a indurre reazioni extrapiramidali (EPS) della quetiapina.
Inoltre, N-desalchil quetiapina evidenzia un'elevata affinità per il trasportatore della norepinefrina (NET). Quetiapina e N-desalchil quetiapina sono anche caratterizzati da un'elevata affinità per i recettori istaminergici e α_1 adrenergici, con una minore affinità per i recettori α_2 adrenergici. La quetiapina non presenta un'apprezzabile affinità per i recettori colinergici muscarinici o per i recettori benzodiazepinici.

Effetti farmacodinamici
La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, quale il test di evitamento attivo. Inoltre blocca l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta la concentrazione dei metaboliti della dopamina considerati indicatori neurochimici dell'attività di blocco dei recettori D_2.

Nei test preclinici di predittività delle reazioni extrapiramidali (EPS), la quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici di riferimento dimostrando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori dopaminergici D_2. La quetiapina provoca solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D_2. Dopo somministrazione cronica, la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico producendo un blocco della depolarizzazione dei neuroni dopaminergici mesolimbici, ma non nigrostriatali. Dopo somministrazione acuta e cronica, la quetiapina presenta una disposizione minima a indurre manifestazioni distoniche nelle scimmie Cebus sensibili ad aloperidolo o libere da trattamento farmacologico. I risultati di queste prove indicano che la quetiapina possiede una disposizione minima a indurre reazioni extrapiramidali e si è ipotizzato che i farmaci con ridotta potenzialità a indurre reazioni extrapiramidali abbiano anche una disposizione inferiore a indurre la discinesia tardiva (vedere paragrafo 4.8).

Non si conosce la misura in cui il metabolita N-desalchil quetiapina contribuisce all'attività farmacologica della quetiapina nell'uomo.

Efficacia clinica
In tre studi clinici controllati contro placebo con somministrazione di dosi variabili di quetiapina a pazienti schizofrenici, non è stata notata alcuna differenza nell'incidenza delle reazioni extrapiramidali (EPS) o nell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra il gruppo trattato con quetiapina e il gruppo placebo. In uno studio controllato contro placebo per la valutazione di dosi fisse di quetiapina comprese tra 75 e 750 mg/die non è stato rilevato alcun aumento delle reazioni extrapiramidali (EPS) o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

In quattro studi controllati contro placebo sono state valutate dosi di quetiapina fino a 800 mg/die per il trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi, due in monoterapia e due in terapia combinata con litio o divalproex, senza osservare differenze nell'incidenza degli effetti extrapiramidali (EPS) o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra i gruppi trattati con quetiapina e i gruppi placebo.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

A differenza di molti altri antipsicotici, la quetiapina non produce un aumento prolungato dei livelli di prolattina, comportamento considerato caratteristico degli antipsicotici atipici. In uno studio clinico condotto con più dosi fisse, in pazienti con schizofrenia, non sono state rilevate differenze nei livelli di prolattina, valutati al termine dello studio, tra quetiapina somministrata alle dosi raccomandate, e placebo.

In due studi clinici in monoterapia sul trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi in monoterapia, la quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alle settimane 3 e 12. Non sono disponibili dati derivati da studi a lungo termine a supporto dell'efficacia della quetiapina nella prevenzione di episodi maniacali o depressivi successivi. I dati relativi alla somministrazione concomitante di quetiapina con divalproex o litio negli episodi maniacali da moderati a gravi a 3 e 6 settimane sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati dimostrano un effetto additivo alla settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato alcun effetto additivo alla settimana 6.

Nei pazienti responder, la dose media di quetiapina nell'ultima settimana era di circa 600 mg/die e l'85% circa dei pazienti responder assumevano una dose variabile da 400 a 800 mg/die.

In 4 studi clinici della durata di 8 settimane su pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi affetti da disturbo bipolare di tipo 1 o di tipo 2, la somministrazione di 300 mg e 600 mg di quetiapina ha dimostrato effetti significativamente superiori al placebo nei seguenti parametri rilevanti: miglioramento medio dei MADRS e della risposta, definita come miglioramento minimo del 50% nel punteggio totale dei MADRS rispetto alla baseline. Non sono state osservate differenze nell'entità degli effetti tra i pazienti trattati con 300 mg e quelli trattati con 600 mg di quetiapina.

La fase di continuazione dei due studi ha dimostrato che il trattamento a lungo termine dei pazienti che avevano risposto al trattamento con 300 o 600 mg di quetiapina era efficace rispetto al placebo in termini di sintomi depressivi, ma non di sintomi maniacali.

In due studi sulla prevenzione delle recidive nel trattamento combinato con quetiapina e stabilizzatori dell'umore nei pazienti con episodi maniacali, depressivi o di umore misto, la combinazione con quetiapina è risultata superiore a quella della monoterapia con stabilizzatori dell'umore nel tempo della recidiva di qualunque evento associato a disturbi dell'umore (maniacale, misto o depressivo). La quetiapina è stata somministrata due volte al giorno per un totale compreso tra 400 mg/die e 800 mg/die come terapia combinata con litio o valproato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che la quetiapina è efficace nella schizofrenia e nella mania se somministrata due volte al giorno, sebbene l'emivita farmacocinetica sia di 7 ore circa. Questo dato è ulteriormente convalidato da uno studio condotto con la tomografia ad emissione di positroni (PET), che dimostra che il legame di quetiapina con i recettori 5HT2 e D2 permane per un massimo di 12 ore. L'efficacia e la sicurezza di dosi superiori a 800 mg/die non sono state valutate.

L'efficacia a lungo termine della quetiapina nella prevenzione delle recidive di schizofrenia non è stata verificata negli studi clinici in cieco. Negli studi clinici aperti sui pazienti con schizofrenia, la quetiapina è risultata efficace nel mantenimento del miglioramento clinico durante la terapia di continuazione nei pazienti che mostravano una riposta iniziale al trattamento, indicando una certa efficacia a lungo termine.

Negli studi clinici controllati contro placebo in monoterapia nei pazienti con conta neutrofila basale $\geq 1,5 \times 10^9$/l, l'incidenza di almeno un caso di conta neutrofila $<1,5 \times 10^9$/l, era pari all'1,72% nei pazienti trattati con quetiapina rispetto allo 0,73% dei pazienti trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati contro placebo, studi aperti, con comparatore attivo; nei pazienti con conta neutrofila basale $\geq 1,5 \times 10^9$/l), l'incidenza di almeno un caso di conta neutrofila $<0,5 \times 10^9$/l era dello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0% nei pazienti trattati con placebo e l'incidenza $\geq 0,5$ - $<1,0 \times 10^9$/l era dello 0,75% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0,11% nei pazienti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La quetiapina è ben assorbita e ampiamente metabolizzata dopo somministrazione orale. La somministrazione con il cibo non modifica in maniera significativa la biodisponibilità della quetiapina. Il legame della quetiapina con le proteine plasmatiche è pari all'83% circa. Le concentrazioni molari di picco allo steady-state del metabolita attivo N-desalchil quetiapina sono pari al 35% rispetto a quelle osservate con la quetiapina. L'emivita di eliminazione della quetiapina e del metabolita N-desalchil quetiapina sono rispettivamente di 7 e 12 ore circa.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il profilo farmacocinetico della quetiapina e di N-desalchil quetiapina sono lineari entro il range di dosaggi autorizzati. Il profilo farmacocinetico della quetiapina non differisce tra i due sessi.
Nell'anziano il valore medio di clearance della quetiapina è pari all'incirca al 30-50% del valore riscontrato in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 65 anni.

Il valore medio della clearance plasmatica di quetiapina si riduce del 25% circa nei soggetti con grave insufficienza renale (valore di clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73m^2), tuttavia i valori individuali di clearance si mantengono nel range di normalità dei soggetti sani. La frazione di dose molare media di quetiapina libera e del metabolita attivo N-desalchil quetiapina presente nel plasma umano viene escreta nelle urine in misura <5%.

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

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

È stato dimostrato che quetiapina e alcuni dei suoi metaboliti (incluso N-desalchil quetiapina) sono deboli inibitori in vitro delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 dell'uomo. *In vitro* l 'inibizione CYP è stata osservata solo a concentrazioni circa 5-50 volte più elevate di quelle riscontrabili nell'uomo a dosi comprese tra 300 e 800 mg/die. Sulla base di queste osservazioni *in vitro* è improbabile che l'associazione della quetiapina con altri principi attivi provochi un'inibizione clinicamente significativa del metabolismo dell'altro principio attivo mediato dal citocromo P450. Gli studi animali suggeriscono che la quetiapina può essere un induttore di enzimi del citocromo P 450. In uno studio speciale sull'interazione nei pazienti affetti da psicosi, tuttavia, non è stato notato alcun aumento dell'attività del citocromo P 450 in seguito a somministrazione di quetiapina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Non è stata osservata alcuna evidenza di genotossicità in una serie di studi di genotossicità condotti in vitro e in vivo. A un livello di esposizione clinicamente rilevante, negli animali da laboratorio sono state osservate le deviazioni riportate di seguito e non ancora confermate nella ricerca clinica a lungo termine.
Nei ratti è stata osservata una deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea, nelle scimmie cynomolgus sono stati riportati ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee**,** diminuzione dei livelli plasmatici di T_3, diminuzione della concentrazione di emoglobina e riduzione della conta dei globuli bianchi e rossi; nei cani sono state osservate opacità del cristallino e cataratte.
Alla luce di questi dati, occorre valutare i benefici del trattamento con la quetiapina rispetto ai rischi per la sicurezza del paziente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Nucleo
Lattosio monoidrato
Calcio idrogeno fosfato diidrato
Amido carbossimetilato sodico (tipo A) (da amido di patate)
Povidone K 29/32
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa
Macrogol 400
Diossido di titanio (E 171)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister di PVC/PVDC/alluminio
Confezioni:
20, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ITALCHIMICI S.P.A.
Via Pontina, 5
KM 29
00040 Pomezia (Roma)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC: 041231147/M - Ketivastin 200 mg compresse rivestite con film 20 compresse –
AIC: 041231150/M - Ketivastin 200 mg compresse rivestite con film 30 compresse –
AIC: 041231162/M - Ketivastin 200 mg compresse rivestite con film 50 compresse –
AIC: 041231174/M - Ketivastin 200 mg compresse rivestite con film 60 compresse –
AIC: 041231186/M - Ketivastin 200 mg compresse rivestite con film 90 compresse –
AIC: 041231198/M - Ketivastin 200 mg compresse rivestite con film 100 compresse –

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
28 Marzo 2012
10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2012

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Ketivastin 300 mg compresse rivestite con film
Quetiapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa di Ketivastin 300 mg rivestita con film contiene 300 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).
Eccipiente: 200,86 mg di lattosio (anidro) per compressa.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa rivestita con film

Compresse di forma allungata rivestite con film di colore bianco, marchiate 'Q' su un lato e '300' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento della schizofrenia.
Trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi.
Trattamento degli episodi depressivi maggiori nei disturbi bipolari.

La quetiapina non è indicata per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Le compresse di quetiapina rivestite con film possono essere somministrate con o senza cibo.

Adulti
Per il trattamento della schizofrenia, la quetiapina deve essere somministrata due volte a giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4).
Dal giorno 4 in poi, il dosaggio deve essere titolato alla dose solitamente efficace compresa tra 300 e 450 mg/die. Sulla base della riposta clinica e della tollerabilità del soggetto, la dose può essere variata entro un range compreso tra 150 e 750 mg/die.

Per il trattamento di episodi maniacali associati al disturbo bipolare, la quetiapina deve essere somministrata due volte al giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 100 mg (Giorno 1), 200 mg (Giorno 2), 300 mg (Giorno 3) e 400 mg (Giorno 4). Ulteriori aggiustamenti del dosaggio fino a 800 mg/die entro il Giorno 6 devono avvenire in incrementi non superiori a 200 mg al giorno.
La dose può essere variata sulla base della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente entro un range compreso tra 200 e 800 mg al giorno. La dose solitamente efficace rientra nel range compreso tra 400 e 800 mg/die.

Per il trattamento di episodi depressivi nel disturbo bipolare, la quetiapina deve essere somministrata una volta al giorno la sera prima di coricarsi per ridurre la probabilità di sedazione durante il giorno. La dose giornaliera totale per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. In base alla risposta del paziente, la quetiapina può essere titolata fino a 600 mg/die. L'efficacia antidepressiva è stata dimostrata a 300 mg e a 600 mg/die, tuttavia non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nel gruppo trattato con 600 mg/die rispetto al gruppo trattato con 300 mg/die nella terapia a breve termine (vedere paragrafo 5.1).
Nei singoli pazienti, in caso di rischio di intolleranza, gli studi clinici indicano che è possibile considerare una riduzione della dose fino ad un minimo di 200 mg.

Per la cura degli episodi depressivi del disturbo bipolare, il trattamento deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento del disturbo bipolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Anziani
Come per altri antipsicotici, la quetiapina deve essere usata con cautela negli anziani, soprattutto durante il periodo iniziale di dosaggio Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente, può essere necessario incrementare progressivamente la dose in modo più lento e ridurre la dose terapeutica giornaliera rispetto al paziente giovane. Negli anziani, la clearance plasmatica media di quetiapina si riduce dal 30% al 50% rispetto ai pazienti più giovani.

L'efficacia e la sicurezza non sono state valutate nei pazienti oltre i 65 anni di età affetti da episodi depressivi nel quadro del disturbo bipolare.

Bambini e adolescenti
La sicurezza e l'efficacia della quetiapina non è stata valutata nei bambini e negli adolescenti.

Insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza epatica
La quetiapina è ampiamente metabolizzata nel fegato. Pertanto, la quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica nota, particolarmente durante il periodo iniziale di dosaggio . La dose iniziale di quetiapina nei pazienti con insufficienza epatica dovrebbe essere di 25 mg/die. Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità di ciascun paziente, la dose deve essere aumentata giornalmente con incrementi di 25-50 mg fino a raggiungere la dose efficace.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti .
- È controindicata la somministrazione concomitante di inibitori del citocromo P450-3A4, come gli inibitori della proteasi dell'HIV, agenti antimicotici azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone (vedere anche il paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Pensieri suicidi/suicidari o peggioramento clinico
La depressione nel disturbo bipolare è associata a un aumento del rischio di ideazioni suicidarie, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Il rischio persiste fino al conseguimento di una remissione significativa. Poiché il miglioramento non può verificarsi nelle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere sottoposti a stretto controllo fino a quando si osservano miglioramenti. L'esperienza comune dimostra che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della ripresa.

Negli studi clinici condotti sui pazienti affetti da episodi depressivi maggiori associati a disturbi bipolari, si è osservato un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio nei pazienti giovani di età inferiore a 25 anni trattati con quetiapina rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 3,0% vs. 0%).

Sonnolenza
Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e relativi sintomi, quali sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sul trattamento dei pazienti con depressione bipolare, l'esordio si verificava solitamente entro i primi 3 giorni del trattamento con intensità da lieve a moderata nella maggior parte dei casi. I pazienti con depressione bipolare che manifestano sonnolenza di intensità grave possono richiedere un contatto più frequente per un minimo di 2 settimane dall'esordio della sonnolenza o fino a quando i sintomi migliorano ed è possibile considerare la sospensione del trattamento.

Cardiovascolare
La quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari e cerebrovascolari note o con altre condizioni che predispongono all'ipotensione.
La quetiapina può indurre ipotensione ortostatica, in particolare durante il periodo iniziale di titolazione del dosaggio; in tal caso, occorre valutare l'opportunità di ridurre o aggiustare più lentamente il dosaggio.

Convulsioni

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Negli studi clinici controllati non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di convulsioni nei pazienti trattati con quetiapina o placebo. Come per altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con storia di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Sintomi extrapiramidali
Negli studi clinici controllati contro placebo, la quetiapina è stata associata con un aumento dell'incidenza dei sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto ai pazienti trattati con placebo per episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare (vedere paragrafo 4.8).

Discinesia tardiva
Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, occorre valutare l'opportunità di una riduzione del dosaggio o dell'interruzione della terapia con quetiapina (vedere paragrafo 4.8).

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

Neutropenia grave
La neutropenia grave (conta dei neutrofili <0,5 x 10^9/l) è stata riportata, non comunemente, negli studi clinici sulla quetiapina. La maggior parte dei casi di neutropenia grave si sono verificati entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stato osservato alcun rapporto evidente con il dosaggio. Nell'esperienza post-commercializzazione, la cessazione della terapia con quetiapina è stata seguita da una risoluzione della leucopenia e/o neutropenia. I possibili fattori di rischio per la neutropenia includono una conta leucocitaria bassa (WBC) preesistente e una storia di neutropenia indotta da farmaci. La quetiapina deve essere interrotta nei pazienti con una conta dei neutrofili <1,0 x 10^9/l. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per individuare segni e sintomi di infezione e monitorare la conta dei neutrofili (fino a quando tale conta risulta superiore a 1,5 x 10^9/l) (vedere paragrafo 5.1).

Interazioni
Vedere anche la paragrafo 4.5.
L'uso concomitante della quetiapina con potenti induttori degli enzimi epatici, come la carbamazepina o la fenitoina, riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina. Tale riduzione può pregiudicare l'efficacia della terapia con quetiapina. Nei pazienti in trattamento con un induttore degli enzimi epatici, la terapia con quetiapina può essere instaurata solo se il medico ritiene che i benefici del trattamento superino i rischi di sospensione dell'induttore degli enzimi epatici. E' importante che eventuali variazioni introdotte nel trattamento con l'induttore siano graduali e, se necessario, sostituite da un farmaco non-induttore (per es. sodio valproato).

Peso
Un aumento di peso corporeo è stato osservato in pazienti trattati con quetiapina, e quindi deve essere monitorato e gestito in modo clinicamente appropriato in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici (vdere paragrafi 4.8 e 5.1).

Iperglicemia
Iperglicemia e/o esacerbazione del diabete preesistente occasionalmente associato con chetoacidosi o coma, inclusi casi fatali. sono stati riportati raramente (vedi paragrafo 4.8). In alcuni casi, un precedente aumento del peso corporeo è stato riportato come possibile fattore predisponente. E' consigliabile un appropriato monitoraggio clinico in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici. Pazienti trattati con agenti antipsicotici, incluso la quetiapina, devono essere controllati per segni e sintomi dell'iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), e pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un peggioramento del livello di glucosio. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

Lipidi
Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati aumenti dei trigliceridi e del colesterolo (vedere paragrafo 4.8). L'aumento dei lipidi deve essere gestito con trattamenti clinicamente idonei.

Rischio metabolico

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Viste le variazioni di peso corporeo, del livello di glucosio (vedi iperglicemia) e dei lipidi, osservati negli studi clinici, alcuni pazienti possono presentare un peggioramento del profilo del rischio metabolico e vanno trattati in modo clinicamente appropriato (vedi paragrafo 4.8).

Prolungamento QT
Negli studi clinici e nell'impiego conforme all' RCP, la quetiapina non è stata associata con un aumento persistente degli intervalli QT assoluti. Tuttavia, un prolungamento QT è stato osservato in caso di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).
Come per altri antipsicotici, si raccomanda cautela al momento di prescrivere la quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT. Inoltre, occorre prestare cautela quando si prescrive la quetiapina con farmaci noti per aumentare l'intervallo QTc, e neurolettici concomitanti, soprattutto negli anziani e nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipocaliemia o ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Sospensione del farmaco
In seguito all'interruzione improvvisa della quetiapina, sono stati descritti sintomi di astinenza acuta, quali insonnia, nausea, mal di testa, diarrea, vomito, disturbi dell'equilibrio e irritabilità. Pertanto si raccomanda una sospensione graduale nell'arco di almeno due settimane (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani con psicosi correlate alla demenza
La quetiapina non è approvata per il trattamento delle psicosi associate alla demenza.

In studi clinici randomizzati contro placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici si é osservato un aumento quasi triplo del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non é noto. Non si può escludere un aumento del rischio per altri agenti antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. La quetiapina deve essere impiegata con cautela nei pazienti che manifestano fattori di rischio di stroke.

Da una metanalisi eseguita sui principi attivi degli antipsicotici atipici è risultato un incremento del rischio di morte rispetto a placebo nei pazienti anziani con psicosi associata alla demenza. Tuttavia, in due studi clinici controllati sulla quetiapina contro 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 é stata del 5,5% rispetto al 3,2% nel gruppo placebo. I pazienti in questi studi sono morti per varie cause congrue con le aspettative per questa popolazione. Questi dati non hanno stabilito una relazione causale tra il trattamento con quetiapina e la morte nei pazienti anziani con demenza.

Disfagia
Sono stati osservati casi di disfagia in corso di trattamento con quetiapina (vedi paragrafo 4.8). La quetiapina deve essere usata con cautela in pazienti a rischio di polmonite ab ingestis.

Ulteriori informazioni
I dati relativi alla somministrazione combinata di quetiapina e divalproex o litio negli episodi maniacali da moderati a gravi sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati mostrano un effetto additivo alla terza settimana.

Tromboembolismo venoso (TEV)
Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici.
Dal momento che pazienti trattati con farmaci antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con quetiapina e devono essere adottate misure preventive.

Lattosio
Le compresse di quetiapina rivestite con film contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
In ragione dei suoi effetti sul sistema nervoso centrale, la quetiapina deve essere somministrata con cautela in combinazione con altri farmaci ad attività centrale e con alcol.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il citocromo P450 (CYP) 3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. In uno studio sull'interazione condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dosaggio di 25 mg) con ketoconazolo , un inibitore di CYP3A4, ha provocato un aumento dell' AUC di quetiapina da cinque a otto volte superiore. Alla luce di questo dato, l'impiego concomitante di quetiapina con gli inibitori di CYP3A4 è controindicato. Inoltre, si consiglia di non assumere la quetiapina con succo di pompelmo.

In uno studio condotto su pazienti trattati con dosi multiple per la valutazione della farmacocinetica della quetiapina, somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (noto induttore degli enzimi epatici), la co-somministrazione di carbamazepina ha prodotto un incremento significativo della clearance della quetiapina. Questo incremento della clearance ha ridotto l'esposizione alla quetiapina (misurata mediante l'AUC) di un 13% in media rispetto alla somministrazione di sola quetiapina; sebbene in alcuni pazienti sia stato osservato un effetto più marcato. In conseguenza di tale interazione, le concentrazioni plasmatiche possono risultare ridotte e interferire con l'efficacia della terapia con quetiapina.

La somministrazione contemporanea di quetiapina e fenitoina (un altro induttore del sistema enzimatico microsomiale) ha prodotto un incremento della clearance di quetiapina approssimativamente del 450%. Nei pazienti trattati con induttori degli enzimi epatici, il trattamento deve essere instaurato solo se il medico ritiene che i benefici della quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori degli enzimi epatici. É importante che ogni variazione di tali induttori avvenga gradualmente e, se necessario, sostituita da un farmaco non induttore (es. sodio valproato) (vedere anche il paragrafo 4.4).

La contemporanea somministrazione degli antidepressivi imipramina (noto inibitore del CYP2D6) o fluoxetina (noto inibitore del CYP3A4 e CYP2D6), non altera in modo significativo il profilo farmacocinetico della quetiapina.

La somministrazione contemporanea degli antipsicotici risperidone o aloperidolo non altera significativamente il profilo farmacocinetico della quetiapina. La somministrazione contemporanea di quetiapina e di tioridazina provoca un incremento della clearance di quetiapina del 70% circa.

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

La somministrazione contemporanea di quetiapina non altera il profilo farmacocinetico del litio.

La somministrazione contemporanea di sodio valproato e quetiapina non altera il profilo farmacocinetico delle due sostanze in modo clinicamente rilevante.

Non sono stati condotti studi formali sull'interazione con principi attivi cardiovascolari di uso comune.
Si raccomanda cautela in caso di impiego concomitante di quetiapina e sostanze attive note per la capacità di causare squilibri elettrolitici o di aumentare l'intervallo QTc.

4.6 Gravidanza e allattamento

La sicurezza e l'efficacia della quetiapina non sono state valutate durante il periodo di gravidanza. Finora non vi sono dati negativi derivanti da test sugli animali; tuttavia non sono stati esaminati i possibili effetti sull'occhio fetale.
Pertanto, in caso di gravidanza, la quetiapina deve essere somministrata solo se il beneficio giustifica i potenziali rischi. Successivamente all'uso della quetapina in gravidanza, sono stati osservati sintomi di astinenza nei neonati.

Non sono disponibili dati sulla quantità di quetiapina secreta nel latte materno. Pertanto, si consiglia alle donne che allattano di evitare l'allattamento durante l'assunzione della quetiapina.

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

Le compresse di quetiapina rivestite con film influenzano in modo minore o moderato la capacità di guidare e usare macchine.
Data la sua principale attività sul sistema nervoso centrale, la quetiapina può interferire con le attività che richiedono vigilanza mentale. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchine fino a quando non si conosce la sensibilità soggettiva al farmaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati
Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) più comunemente riportate nell'impiego della quetiapina sono sonnolenza, vertigini , secchezza delle fauci, astenia lieve, stipsi, tachicardia, ipotensione ortostatica e dispepsia.

Come per altri antipsicotici, la quetiapina può essere associata ad aumento ponderale, sincope, sindrome neurolettica maligna, leucopenia, neutropenia e edema periferico.

Le incidenze degli ADR associati alla terapia con quetiapina sono riportati nella tabella seguente nel formato raccomandato dal Consiglio per le Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (III Gruppo di Lavoro CIOMS; 1995).

Le frequenze degli eventi indesiderati sono classificate come segue:
Molto comune (≥1/10)
Comune (da ≥1/100 a <1/10)
Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100)
Raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema emolinfopoietico
Comune: Leucopenia[1]
Non comune: Eosinofilia, trombocitopenia
Non noto: Neutropenia[1]

Disturbi del sistema immunitario
Non comune: Ipersensibilità
Molto raro: Reazione anafilattica[6]

Patologie endocrine
Comune: Iperprolattinemia[16]
Molto raro: Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune: Aumento dell'appetito
Non comune: Iponatriemia [20]
Molto raro: Diabete mellito[1, 5, 6]

Disturbi psichiatrici
Comune: sogni anormali e incubi
Raro: Sonnambulismo ed altri eventi correlati

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: Vertigini [4], sonnolenza[2], mal di testa
Comune: Sincope[4], sintomi extrapiramidali[1, 13], disartria
Non comune: Convulsioni[1], sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva[1,6]

Patologie dell'occhio Comune: Visione offuscata

Patologie cardiache
Comune: Tachicardia[4]

Patologie vascolari
Comune: Ipotensione ortostatica[4]
Raro: Tromboembolismo venoso

Patologie respiratori, toraciche e mediastiniche Comune: Rinite

Patologie gastrointestinali
Molto comune: Secchezza delle fauci
Comune: Costipazione, dispepsia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non comune: Disfagia[8]

Disturbi epatobiliari
Raro: Ittero[6]
Molto raro: Epatite[6]

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Molto raro: Angioedema[6], sindrome di Stevens-Johnson[6]

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Molto raro: Rabdomiolisi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Non comune: Disfunzione sessuale
Raro: Priapismo, galattorrea, gonfiore al seno, disordini mestruali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: Sintomi di astinenza (interruzione)[1, 10]
Comune: Astenia lieve, edema periferico
Raro: Sindrome neurolettica maligna[1], irritabilità

Esami diagnostici
Molto comune: Aumento dei livelli di trigliceridi nel siero[11];
Aumento del colesterolo totale (principalmente del colesterolo LDL)[12], diminuzione del colesterolo HDL[1,18], aumento ponderale[9], diminuzione dell'emoglobina[21]
Comune: Aumento delle transaminasi nel siero (ALT, AST)[3], diminuzione delle conte dei neutrofili, aumento del glucosio ematico a livelli iperglicemici[7]
Non comune: Aumento dei livelli gamma GT[3], diminuzione della conta piastrinica[14], Aumento dell'intervallo QT [1, 13, 19]
Raro: Aumento della creatina fosfochinasi ematica[15]

(64) Vedere paragrafo 4.4.
(65) Solitamente, la sonnolenza tende a verificarsi nelle prime settimane del trattamento e si risolve con la somministrazione continuata di quetiapina.
(66) In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici dei livelli sierici di transaminasi (ALT, AST) o gamma GT. Questi aumenti erano normalmente reversibili con la prosecuzione del trattamento con quetiapina.
(67) Come per altri antipsicotici caratterizzati da attività di blocco dei recettori alfa adrenergici, la quetiapina può normalmente indurre ipotensione ortostatica associata a vertigini, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto nel periodo iniziale di titolazione del dosaggio (vedere paragrafo 4.4).
(68) In casi molto rari è stata riportata un'esacerbazione del diabete preesistente.
(69) I calcoli della frequenza per questi ADR sono tratti esclusivamente da dati relativi alla fase di post-commercializzazione.
(70) Glucosio ematico a digiuno ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) o glucosio ematico non a digiuno ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) in almeno un'occasione.
(71) L'aumento del tasso di disfagia con quetiapina vs. placebo è stato osservato solo negli studi clinici sulla depressione bipolare.
(72) Si verifica principalmente nelle prime settimane di trattamento.
(73) I seguenti sintomi da astinenza sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici controllati contro placebo sul trattamento acuto in monoterapia per la valutazione dei sintomi causati dall'interruzione della terapia: insonnia, nausea, mal di testa, diarrea, vomito, vertigini e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni diminuiva significativamente dopo la prima settimana successiva all'interruzione del trattamento.
(74) Trigliceridi ≥200 mg/dl (≥2,258 mmol/l) in almeno una occasione.
(75) Colesterolo ≥240 mg/dl (≥6,2064 mmol/l) in almeno una occasione.
(76) Vedere testo seguente.
(77) Piastrine ≤100 x 10^9/l in almeno una occasione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(78) Basato sui rapporti di studi clinici sugli eventi avversi relativi all'aumento di creatina fosfochinasi ematica non associati alla sindrome neurolettica maligna.

(79) Livelli di prolattina (pazienti > 18 anni di età): > 20 µg/L (>869,56 pmol/L)negli uomini; > 30 µg/L (> 1304,34 pmol/L) nelle donne in qualsiasi momento.

(80) Può causare cadute

(81) Colesterolo HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) negli uomini; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) nelle donne in qualsiasi momento

(82) Incidenza di pazienti che hanno una variazione dell'intervallo QTc da <450 msec a 450 msec con un incremento di 30 msec. In studi con quetiapina, controllati contro placebo, la variazione media cambia e l'incidenza di pazienti che hanno una variazione clinicamente significativa è simile tra quetiapina e placebo.

(83) Variazione da > 132 mmol/L a < 132 mmol/L in almeno una occasione.

(84) Una diminuzione dell'emoglobina a 13 g/dL per gli uomini, 12 g/dL per le donne in almeno una occasione si è verificata nel 11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi compresi le estensioni in aperto. In studi a breve termine controllati contro placebo, una diminuzione dell'emoglobina a 13 g/dL per gli uomini, 12 g/dL per le donne in almeno una occasione si è verificata nel 8,3% dei pazienti trattati con quetiapina rispetto al 6,2% dei pazienti trattati con placebo. In studi a lungo termine con sospensione randomizzata del trattamento, il tempo di insorgenza della diminuzione dell'emoglobina è variabile e l'andamento dell'incidenza della diminuzione dell'emoglobina è diminuita con un'esposizione maggiore.

Casi di prolungamento degll' intervallo QT, aritmia ventricolare, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco e torsades de pointes sono stati riportati con l'uso di neurolettici e sono ritenuti effetti di classe.

Negli studi clinici a breve termine controllati contro placebo sulla schizofrenia e mania bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per la quetiapina e 8,0% per il placebo; mania bipolare: 11,2%per la quetiapina e 11,4% per il placebo). Negli studi clinici a breve termine controllati contro placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali era di 8,9% per quetiapina rispetto a 3,8% per il placebo, sebbene l'incidenza dei singoli eventi indesiderati (es. acatisia, disturbo extrapiramidale, tremore, discinesia, distonia, irrequietezza, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) sono risultati generalmente bassi e non superiori al 4% in nessun gruppo di trattamento. Negli studi a lungo termine sulla schizofrenia e sul disturbo bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali emergenti dal trattamento era simile tra quetiapina e placebo.

Il trattamento con quetiapina è risultato associato a una lieve riduzione dose-dipendente dei livelli degli ormoni tiroidei, in particolare del T_4 totale e del T_4 libero. La riduzione del T_4 totale e libero è massima durante le prime due-quattro settimane di trattamento con quetiapina, senza ulteriori riduzioni nel trattamento a lungo termine. In quasi tutti i casi, gli effetti sul T_4 totale e libero si sono risolti con la sospensione del trattamento con quetiapina, indipendentemente dalla durata del trattamento. Solo alle dosi più elevate sono stati riscontrati decrementi più contenuti dei livelli di T_3 totale e di T_3 inversa. I livelli di Globulina Legante la Tiroxina (TBG) sono risultati invariati e, in generale, non sono stati osservati aumenti reciproci nell'ormone stimolante la tiroide (TSH), e pertanto non esiste alcuna indicazione che la quetiapina causi un ipotiroidismo clinicamente rilevante.

4.9 Sovradosaggio

Gli studi clinici hanno registrato esiti fatali in seguito a sovradosaggio acuto a 13,6 grammi e nella fase di post-commercializzazione a dosaggi di soli 6 grammi di quetiapina. Tuttavia, sono stati riportati anche casi di sopravvivenza in seguito a sovradosaggio acuto fino a 30 grammi. Nell'esperienza post-commercializzazione i casi di sovradosaggio di sola quetiapina con esito fatale, coma o prolungamento del QT sono molto rari.

I pazienti con gravi patologie cardiovascolari preesistenti possono essere maggiormente esposti al rischio di sviluppare gli effetti del sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4, Cardiovascolare).

In generale, i segni e i sintomi riportati sono imputabili a un'esagerazione degli effetti farmacologici noti del principio attivo, ossia sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione.

Non esiste un antidoto specifico per la quetiapina. In caso di intossicazione grave, occorre valutare la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci e si raccomanda l'adozione di procedure di cura intensiva, tra cui instaurazione e mantenimento della pervietà delle vie aeree, ossigenazione e ventilazione adeguate e monitoraggio e supporto del sistema cardiovascolare. Sebbene non siano stati condotti studi sulla prevenzione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

dell'assorbimento del sovradosaggio, è opportuno valutare l'opportunità di effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione se il paziente è in stato di incoscienza) e somministrare carbone attivato insieme a un lassativo.

Il paziente deve essere sottoposto a stretta supervisione e controllo medico fino alla ripresa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutico: antipsicotici; diazepine, oxazepine e tiazepine
Codice ATC: N05A H04

Meccanismo di azione
La quetiapina è un agente antipsicotico atipico. La quetiapina e il metabolita attivo umano N-desalchil quetiapina presente nel plasma interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali. Quetiapina e N-desalchil quetiapina presentano affinità per i recettori cerebrali serotoninergici ($5HT_2$) e dopaminergici D_1 e D_2. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori $5HT_2$ rispetto ai recettori D_2 contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione a indurre reazioni extrapiramidali (EPS) della quetiapina.
Inoltre, N-desalchil quetiapina evidenzia un'elevata affinità per il trasportatore della norepinefrina (NET). Quetiapina e N-desalchil quetiapina sono anche caratterizzati da un'elevata affinità per i recettori istaminergici e α_1 adrenergici, con una minore affinità per i recettori α_2 adrenergici. La quetiapina non presenta un'apprezzabile affinità per i recettori colinergici muscarinici o per i recettori benzodiazepinici.

Effetti farmacodinamici
La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, quale il test di evitamento attivo. Inoltre blocca l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta la concentrazione dei metaboliti della dopamina considerati indicatori neurochimici dell'attività di blocco dei recettori D_2.

Nei test preclinici di predittività delle reazioni extrapiramidali (EPS), la quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici di riferimento dimostrando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori dopaminergici D_2. La quetiapina provoca solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D_2. Dopo somministrazione cronica, la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico producendo un blocco della depolarizzazione dei neuroni dopaminergici mesolimbici, ma non nigrostriatali. Dopo somministrazione acuta e cronica, la quetiapina presenta una disposizione minima a indurre manifestazioni distoniche nelle scimmie Cebus sensibili ad aloperidolo o libere da trattamento farmacologico. I risultati di queste prove indicano che la quetiapina possiede una disposizione minima a indurre reazioni extrapiramidali e si è ipotizzato che i farmaci con ridotta potenzialità a indurre reazioni extrapiramidali abbiano anche una disposizione inferiore a indurre la discinesia tardiva (vedere paragrafo 4.8).

Non si conosce la misura in cui il metabolita N-desalchil quetiapina contribuisce all'attività farmacologica della quetiapina nell'uomo.

Efficacia clinica
In tre studi clinici controllati contro placebo con somministrazione di dosi variabili di quetiapina a pazienti schizofrenici, non è stata notata alcuna differenza nell'incidenza delle reazioni extrapiramidali (EPS) o nell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra il gruppo trattato con quetiapina e il gruppo placebo. In uno studio controllato contro placebo per la valutazione di dosi fisse di quetiapina comprese tra 75 e 750 mg/die non è stato rilevato alcun aumento delle reazioni extrapiramidali (EPS) o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici.

In quattro studi controllati contro placebo sono state valutate dosi di quetiapina fino a 800 mg/die per il trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi, due in monoterapia e due in terapia combinata con litio o divalproex, senza osservare differenze nell'incidenza degli effetti extrapiramidali (EPS) o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici tra i gruppi trattati con quetiapina e i gruppi placebo.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

A differenza di molti altri antipsicotici, la quetiapina non produce un aumento prolungato dei livelli di prolattina, comportamento considerato caratteristico degli antipsicotici atipici. In uno studio clinico condotto con più dosifisse, in pazienti con schizofrenia, non sono state rilevate differenze nei livelli di prolattina, valutati al termine dello studio, tra quetiapina somministrata alle dosi raccomandate, e placebo.

In due studi clinici in monoterapia sul trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi in monoterapia, la quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alle settimane 3 e 12. Non sono disponibili dati derivati da studi a lungo termine a supporto dell'efficacia della quetiapina nella prevenzione di episodi maniacali o depressivi successivi. I dati relativi alla somministrazione concomitante di quetiapina con divalproex o litio negli episodi maniacali da moderati a gravi a 3 e 6 settimane sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati dimostrano un effetto additivo alla settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato alcun effetto additivo alla settimana 6.

Nei pazienti responder, la dose media di quetiapina nell'ultima settimana era di circa 600 mg/die e l'85% circa dei pazienti responder assumevano una dose variabile da 400 a 800 mg/die.

In 4 studi clinici della durata di 8 settimane su pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi affetti da disturbo bipolare di tipo 1 o di tipo 2, la somministrazione di 300 mg e 600 mg di quetiapina ha dimostrato effetti significativamente superiori al placebo nei seguenti parametri rilevanti: miglioramento medio dei MADRS e della risposta, definita come miglioramento minimo del 50% nel punteggio totale dei MADRS rispetto alla baseline. Non sono state osservate differenze nell'entità degli effetti tra i pazienti trattati con 300 mg e quelli trattati con 600 mg di quetiapina.

La fase di continuazione dei due studi ha dimostrato che il trattamento a lungo termine dei pazienti che avevano risposto al trattamento con 300 o 600 mg di quetiapina era efficace rispetto al placebo in termini di sintomi depressivi, ma non di sintomi maniacali.

In due studi sulla prevenzione delle recidive nel trattamento combinato con quetiapina e stabilizzatori dell'umore nei pazienti con episodi maniacali, depressivi o di umore misto, la combinazione con quetiapina è risultata superiore a quella della monoterapia con stabilizzatori dell'umore nel tempo della recidiva di qualunque evento associato a disturbi dell'umore (maniacale, misto o depressivo). La quetiapina è stata somministrata due volte al giorno per un totale compreso tra 400 mg/die e 800 mg/die come terapia combinata con litio o valproato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che la quetiapina è efficace nella schizofrenia e nella mania se somministrata due volte al giorno, sebbene l'emivita farmacocinetica sia di 7 ore circa. Questo dato è ulteriormente convalidato da uno studio condotto con la tomografia ad emissione di positroni (PET), che dimostra che il legame di quetiapina con i recettori 5HT2 e D2 permane per un massimo di 12 ore. L'efficacia e la sicurezza di dosi superiori a 800 mg/die non sono state valutate.

L'efficacia a lungo termine della quetiapina nella prevenzione delle recidive di schizofrenia non è stata verificata negli studi clinici in cieco. Negli studi clinici aperti sui pazienti con schizofrenia, la quetiapina è risultata efficace nel mantenimento del miglioramento clinico durante la terapia di continuazione nei pazienti che mostravano una riposta iniziale al trattamento, indicando una certa efficacia a lungo termine.

Negli studi clinici controllati contro placebo in monoterapia nei pazienti con conta neutrofila basale $\geq 1,5 \times 10^9$/l, l'incidenza di almeno un caso di conta neutrofila $<1,5 \times 10^9$/l, era pari all'1,72% nei pazienti trattati con quetiapina rispetto allo 0,73% dei pazienti trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati contro placebo, studi aperti, con comparatore attivo; nei pazienti con conta neutrofila basale $\geq 1,5 \times 10^9$/l), l'incidenza di almeno un caso di conta neutrofila $<0,5 \times 10^9$/l era dello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0% nei pazienti trattati con placebo e l'incidenza $\geq 0,5$ - $<1,0 \times 10^9$/l era dello 0,75% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0,11% nei pazienti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La quetiapina è ben assorbita e ampiamente metabolizzata dopo somministrazione orale. La somministrazione con il cibo non modifica in maniera significativa la biodisponibilità della quetiapina. Il legame della quetiapina con le proteine plasmatiche è pari all'83% circa. Le concentrazioni molari di picco allo steady-state del metabolita attivo N-desalchil quetiapina sono pari al 35% rispetto a quelle osservate con la quetiapina. L'emivita di eliminazione della quetiapina e del metabolita N-desalchil quetiapina sono rispettivamente di 7 e 12 ore circa.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il profilo farmacocinetico della quetiapina e di N-desalchil quetiapina sono lineari entro il range di dosaggi autorizzati. Il profilo farmacocinetico della quetiapina non differisce tra i due sessi.
Nell'anziano il valore medio di clearance della quetiapina è pari all'incirca al 30-50% del valore riscontrato in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 65 anni.

Il valore medio della clearance plasmatica di quetiapina si riduce del 25% circa nei soggetti con grave insufficienza renale (valore di clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73m^2), tuttavia i valori individuali di clearance si mantengono nel range di normalità dei soggetti sani. La frazione di dose molare media di quetiapina libera e del metabolita attivo N-desalchil quetiapina presente nel plasma umano viene escreta nelle urine in misura <5%.

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

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

È stato dimostrato che quetiapina e alcuni dei suoi metaboliti (incluso N-desalchil quetiapina) sono deboli inibitori in vitro delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 dell'uomo. *In vitro* l 'inibizione CYP è stata osservata solo a concentrazioni circa 5-50 volte più elevate di quelle riscontrabili nell'uomo a dosi comprese tra 300 e 800 mg/die. Sulla base di queste osservazioni *in vitro* è improbabile che l'associazione della quetiapina con altri principi attivi provochi un'inibizione clinicamente significativa del metabolismo dell'altro principio attivo mediato dal citocromo P450. Gli studi animali suggeriscono che la quetiapina può essere un induttore di enzimi del citocromo P 450. In uno studio speciale sull'interazione nei pazienti affetti da psicosi, tuttavia, non è stato notato alcun aumento dell'attività del citocromo P 450 in seguito a somministrazione di quetiapina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Non è stata osservata alcuna evidenza di genotossicità in una serie di studi di genotossicità condotti in vitro e in vivo. A un livello di esposizione clinicamente rilevante, negli animali da laboratorio sono state osservate le deviazioni riportate di seguito e non ancora confermate nella ricerca clinica a lungo termine.
Nei ratti è stata osservata una deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea, nelle scimmie cynomolgus sono stati riportati ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee**,** diminuzione dei livelli plasmatici di T_3, diminuzione della concentrazione di emoglobina e riduzione della conta dei globuli bianchi e rossi; nei cani sono state osservate opacità del cristallino e cataratte.
Alla luce di questi dati, occorre valutare i benefici del trattamento con la quetiapina rispetto ai rischi per la sicurezza del paziente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Nucleo
Lattosio monoidrato
Calcio idrogeno fosfato diidrato
Amido carbossimetilato sodico (tipo A) (da amido di patate)
Povidone K 29/32
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa
Macrogol 400
Diossido di titanio (E 171)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister di PVC/PVDC/alluminio
Confezioni:
10, 20, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ITALCHIMICI S.P.A.
Via Pontina, 5
KM 29
00040 Pomezia (Roma)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC: 041231200/M - Ketivastin 300 mg compresse rivestite con film 10 compresse
AIC: 041231212/M - Ketivastin 300 mg compresse rivestite con film 20 compresse
AIC: 041231224/M - Ketivastin 300 mg compresse rivestite con film 30 compresse
AIC: 041231236/M -Ketivastin 300 mg compresse rivestite con film 50 compresse
AIC: 041231248/M - Ketivastin 300 mg compresse rivestite con film 60 compresse
AIC: 041231251/M - Ketivastin 300 mg compresse rivestite con film 90compresse
AIC: 041231263/M -Ketivastin 300 mg compresse rivestite con film 100 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
28 Marzo 2012
10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).