

**ANEXA I**

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA,  
CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI, DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<b><u>Statul Membru EU/EEA</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>	<b><u>Numele inventat</u></b>	<b><u>Concentrația</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Calea de administrare</u></b>
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Oral use
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Oral use
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Oral use
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Oral use
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Oral use
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Oral use
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Oral use
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Oral use

<b><u>Statul Membru EU/EEA</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>	<b><u>Numele inventat</u></b>	<b><u>Concentrația</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Calea de administrare</u></b>
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Oral use
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Oral use
CY – Cipru	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Marea Britanie	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Prolonged-release tablet	Oral use
CY – Cipru	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Marea Britanie	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Prolonged-release tablet	Oral use
CY – Cipru	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Marea Britanie	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Prolonged-release tablet	Oral use
CY – Cipru	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Marea Britanie	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Prolonged-release tablet	Oral use
DE - Germania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germania	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	Prolonged-release tablet	Oral use
DE - Germania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germania	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	Prolonged-release tablet	Oral use

<b><u>Statul Membru EU/EEA</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>	<b><u>Numele inventat</u></b>	<b><u>Concentrația</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Calea de administrare</u></b>
DE - Germania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germania	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	Prolonged-release tablet	Oral use
DE - Germania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germania	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	Prolonged-release tablet	Oral use
DE - Germania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germania	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
DK - Danemarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
DK - Danemarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
DK - Danemarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
DK - Danemarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
DK - Danemarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

<b><u>Statul Membru EU/EEA</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>	<b><u>Numele inventat</u></b>	<b><u>Concentrația</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Calea de administrare</u></b>
EL - Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grecia	Seroquel XR 50 mg	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
EL - Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grecia	Seroquel XR 150 mg	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
EL - Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grecia	Seroquel XR 200 mg	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
EL - Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grecia	Seroquel XR 300 mg	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
EL - Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grecia	Seroquel XR 400 mg	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
ES- Spania	AstraZeneca Farmacéutica Spania, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spania	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
ES- Spania	AstraZeneca Farmacéutica Spania, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spania	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

<b><u>Statul Membru EU/EEA</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>	<b><u>Numele inventat</u></b>	<b><u>Concentrația</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Calea de administrare</u></b>
ES- Spania	AstraZeneca Farmacéutica Spania, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spania	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
ES- Spania	AstraZeneca Farmacéutica Spania, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spania	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
ES- Spania	AstraZeneca Farmacéutica Spania, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spania	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
FI - Finlanda	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlanda	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
FI - Finlanda	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlanda	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
FI - Finlanda	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlanda	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
FI - Finlanda	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlanda	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

<b><u>Statul Membru EU/EEA</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>	<b><u>Numele inventat</u></b>	<b><u>Concentrația</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Calea de administrare</u></b>
FI - Finlanda	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlanda	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
IS -Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	Seroquel Prolong	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
IS -Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	Seroquel Prolong	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
IS -Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	Seroquel Prolong	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
IS -Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	Seroquel Prolong	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
IS -Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	Seroquel Prolong	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
IE - Irlanda	AstraZeneca MB Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Marea Britanie	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
IE - Irlanda	AstraZeneca MB Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Marea Britanie	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

<b><u>Statul Membru EU/EEA</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>	<b><u>Numele inventat</u></b>	<b><u>Concentrația</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Calea de administrare</u></b>
IE - Irlanda	AstraZeneca MB Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Marea Britanie	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
IE - Irlanda	AstraZeneca MB Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Marea Britanie	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
IE - Irlanda	AstraZeneca MB Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Marea Britanie	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

<b><u>Statul Membru EU/EEA</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>	<b><u>Numele inventat</u></b>	<b><u>Concentrația</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Calea de administrare</u></b>
MT - Malta	AstraZeneca MB Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
MT - Malta	AstraZeneca MB Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
MT - Malta	AstraZeneca MB Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
MT - Malta	AstraZeneca MB Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
MT - Malta	AstraZeneca MB Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
NL - Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Olanda	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
NL - Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Olanda	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

<u>Statul Membru EU/EEA</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
NL - Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Olanda	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
NL - Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Olanda	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
NL - Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Olanda	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
NO- Norvegia	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norvegia	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
NO- Norvegia	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), <b>0319 Oslo, Norvegia</b>	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
NO- Norvegia	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norvegia	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
NO- Norvegia	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norvegia	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
NO- Norvegia	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norvegia	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

<u>Statul Membru EU/EEA</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
PL - Polonia	AstraZeneca MB Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, MB	Seroquel XR	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
PL - Polonia	AstraZeneca MB Limited, 15 Stanhope Gate, London <b>W1K 1LN, MB</b>	Seroquel XR	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
PL - Polonia	AstraZeneca MB Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, MB	Seroquel XR	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
PL - Polonia	AstraZeneca MB Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, MB	Seroquel XR	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
PL - Polonia	AstraZeneca MB Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, MB	Seroquel XR	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
PT - Portugalia	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugalia	Seroquel SR	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
PT - Portugalia	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugalia	Seroquel SR	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

<b><u>Statul Membru EU/EEA</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>	<b><u>Numele inventat</u></b>	<b><u>Concentrația</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Calea de administrare</u></b>
PT - Portugalia	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugalia	Seroquel SR	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
PT - Portugalia	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugalia	Seroquel SR	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
PT - Portugalia	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugalia	Seroquel SR	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
SE - Suedia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Suedia	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
SE - Suedia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Suedia	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
SE - Suedia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Suedia	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
SE - Suedia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Suedia	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
SE - Suedia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Suedia	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

## **ANEXA II**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI  
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMEA**

## CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

### REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU SEROQUEL XR ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (a se vedea Anexa I)

Quetiapina este un agent antipsihotic atipic, care, împreună cu metabolitul său activ – norquetiapina, interacționează cu mai mulți receptori ai neurotransmițătorilor. Ca și în cazul altor agenți antipsihotici, nu se cunoaște cu exactitate mecanismul de acțiune al quetiapinei, dar combinația dintre antagonismul receptorilor și o mai mare selectivitate pentru receptorii serotoninici 5HT<sub>2</sub> față de receptorii dopaminergici D<sub>2</sub> poate contribui la activitatea sa psihotropă și la proprietățile sale de stabilizare a dispoziției.

Seroquel (quetiapină fumarat), comprimate cu eliberare prelungită (XR) la concentrații de 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg și 400 mg, este autorizat în Uniunea Europeană prin intermediul procedurilor descentralizate și de recunoaștere reciprocă pentru următoarele indicații:

- tratamentul schizofreniei, inclusiv prevenirea recidivelor la pacienții schizofrenici stabili care au fost menținuți pe tratamentul cu Seroquel XR.
- tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe în tulburarea bipolară.
- tratamentul episoadelor depresive majore în tulburarea bipolară.
- prevenirea recurenței la pacienții cu tulburări bipolare, la pacienții al căror episod maniacal sau depresiv a răspuns la tratamentul cu quetiapină.

O cerere pentru o variație de tipul II la condițiile autorizăției de punere pe piață pentru Seroquel XR (NL/H/156/08-011/II/058), înaintată de deținătorul autorizăției de punere pe piață (DAPP), Astra Zeneca AB, prin intermediul procedurii de recunoaștere reciprocă (PRR), pentru a include tratamentul episoadelor recurente la pacienții cu tulburări depresive majore (TDM), excluzând utilizarea ca tratament inițial și utilizarea atunci când pacienții nu pot fi tratați în mod adecvat cu un tratament alternativ cu antidepresive, a fost respinsă de toate statele membre implicate la 15 mai 2009.

La 22 mai 2009, DAPP a declanșat o procedură de sesizare în temeiul articolului 6 alineatul (13) din Regulamentul (CE) nr. 1084/2003 al Comisiei, solicitând CHMP să analizeze dacă este indicat să se introducă Seroquel XR într-un dozaj de 50-300 mg/zi la o populație de pacienți cu tulburări depresive majore, excluzând utilizarea ca tratament inițial și utilizarea atunci când pacienții nu pot fi tratați în mod adecvat cu un tratament alternativ cu antidepresive.

CHMP a reevaluat datele prezentate de DAPP în cadrul variației de tip II din procedura de recunoaștere reciprocă și informațiile suplimentare prezentate de DAPP în scris și prin explicații verbale în cadrul acestei proceduri de sesizare.

#### **Eficacitatea**

Șase studii în monoterapie și două studii de tratament adjuvant au fost prezentate de DAPP.

În cadrul a cinci studii în monoterapie controlate prin placebo (incluzând un studiu la subiecți vârstnici), efectele quetiapinei au fost demonstrate la o populație cu TDM fără restricții. Cele două studii de terapie adjuvantă (suplimentară), efectuate la pacienți cu răspuns insuficient la cel puțin un antidepresiv inițial, au demonstrat efecte statistice și clinice relevante pentru quetiapină comparativ cu placebo. În studiul de prevenire a recidivelor (monoterapie), de asemenea, la populația cu TDM fără restricții, dar după 14 până la 26 de săptămâni de tratament cu medicație cunoscută, pacienții cu răspuns au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu quetiapină sau placebo timp de până la 52 de săptămâni și au prezentat rezultate semnificative și clinic relevante în favoarea tratamentului activ.

Pe baza datelor disponibile și în urma consultării grupului științific consultativ pentru neuroștiințe clinice (SAG-CNS), CHMP a considerat că eficacitatea în indicația terapeutică solicitată de DAPP, respectiv, monoterapie la pacienți cu episoade recurente de depresie majoră care nu pot fi ținute sub control în mod adecvat cu antidepresive alternative, nu a fost investigată în mod explicit în cadrul studiilor efectuate. Populația țintă nu a fost investigată în cadrul studiilor în monoterapie controlate

prin placebo, iar profilul de siguranță potențial superior al antidepressivelor alternative a exclus un echilibru pozitiv între eficacitate și siguranță în indicația solicitată.

S-a menționat totuși că dovezi indirecte auxiliare indică faptul că se poate anticipa un efect după eșecul curent sau anterior (răspuns insuficient sau intoleranță) la unul sau două antidepressive. Astfel, a fost evaluat potențialul beneficiu ca tratament adjuvant.

Eficacitatea pe termen scurt demonstrată în cele două studii de tratament adjuvant la pacienți cu răspuns insuficient la monoterapia inițială cu antidepressive s-a compensat în mod pozitiv cu profilul de siguranță deja cunoscut al quetiapinei. De asemenea, deși a fost recunoscută lipsa datelor de eficacitate pe termen lung pentru tratamentul adjuvant, CHMP a fost de acord cu extrapolarea din studiul de prevenire a recidivelor în monoterapie.

CHMP a concluzionat că există un potențial beneficiu în utilizarea quetiapinei ca tratament adjuvant în episoadele depresive majore la pacienții cu TDM care au un răspuns suboptim la monoterapia cu antidepressive.

### **Siguranța**

S-a demonstrat că profilul de siguranță în rândul populației cu TDM concordă cu profilul de siguranță deja cunoscut al quetiapinei pentru alte indicații.

Studiile în monoterapie pe termen scurt au demonstrat că pacienții tratați cu quetiapină au prezentat mai multe reacții adverse și o rată de abandon mai ridicată din cauza reacțiilor adverse în comparație cu grupurile de control cu substanțe active – inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei – duloxetină și escitalopram. Reacțiile adverse observate cel mai frecvent la quetiapină au fost xerostomie, sedare și somnolență, în timp ce greața și durerile de cap au fost observate mai frecvent în cazul substanțelor active de control.

Profilul general de siguranță la pacienții vârstnici a fost similar cu cel al pacienților adulți mai tineri; cu toate acestea, s-a observat o frecvență mai mare a somnolenței, amețelii și simptomelor extrapiramidale (SEP).

Nu există date de siguranță pe termen lung cu control activ în cazul TMD, iar datele randomizate privind retragerile cu control prin placebo au o valoare limitată datorită numărului mai scăzut de pacienți în timp. Cu toate acestea, CHMP a remarcat că tiparul reacțiilor adverse din faza randomizată a acestui studiu a fost similar cu cel observat în cadrul studiilor pe termen scurt.

CHMP a concluzionat că profilul de siguranță pentru tratamentul adjuvant în cadrul studiilor pe termen scurt este similar cu profilul de siguranță demonstrat pentru monoterapie. Cu toate acestea, comitetul a stabilit că este necesară siguranța pe termen lung la tratamentul adjuvant atunci când se analizează numărul potențial mare de posibile combinații și motivele de îngrijorare potențiale identificate legate de siguranța pe termen lung (respectiv, modificări metabolice și evenimente asociate SEP). CHMP a fost de acord că motivele de îngrijorare potențiale legate de siguranța pe termen lung ar putea fi ușor de controlat prin atenționări actualizate în cuprinsul informațiilor despre produs și prin colectarea de date în cadrul studiilor aflate deja în curs și în noile studii de siguranță post-autorizare (SSPA) care vor fi incluse în planul actualizat de management al riscului.

Pe baza celor de mai sus, raportul risc/beneficiu este considerat pozitiv pentru Seroquel XR ca tratament adjuvant în episoadele depresive majore la pacienții cu tulburare depresivă majoră care au avut un răspuns suboptim la monoterapia inițială cu antidepressive, sub rezerva condițiilor autorizației de punere pe piață.

## MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI PROSPECTULUI

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea inițiată de DAPP în temeiul articolului 6 alineatul (13) din Regulamentul (CE) nr. 1084/2003 al Comisiei pentru Seroquel XR și denumirile asociate (a se vedea Anexa I).
- CHMP a analizat dacă este indicat să se introducă Seroquel XR într-un dozaj de 50-300 mg/zi la o populație de pacienți cu tulburări depresive majore, excluzând utilizarea ca tratament inițial și utilizarea atunci când pacienții nu pot fi tratați în mod adecvat cu un tratament alternativ cu antidepresive.
- Comitetul a analizat toate datele disponibile prezentate referitoare la siguranța și eficacitatea quetiapinei.
- CHMP a recunoscut că pentru tratamentul adjuvant au fost demonstrate efecte relevante la pacienții care nu au răspuns la cel puțin un tratament antidepresiv. Deși lipsesc date de eficacitate pe termen lung, comitetul a concluzionat că este acceptabilă extrapolarea datelor de întreținere din studiile în monoterapie.
- De asemenea, CHMP a concluzionat că, deși lipsesc date de siguranță pe termen lung, motivele de îngrijorare potențiale legate de siguranța pe termen lung (în special, modificări metabolice, evenimente asociate SEP), inclusiv posibilele combinații ale quetiapinei ca tratament adjuvant, pot fi ținute sub control în mod adecvat prin colectarea de date în cadrul studiilor aflate deja în curs și în noile studii de siguranță post-autorizare care vor fi incluse în planul actualizat de management al riscului.
- CHMP a concluzionat că raportul risc/beneficiu este pozitiv pentru Seroquel XR ca tratament adjuvant în episoadele depresive majore la pacienții cu tulburare depresivă majoră care au avut un răspuns suboptim la monoterapia inițială cu antidepresive, în urma analizării profilului de siguranță al Seroquel.
- CHMP a concluzionat că informațiile despre produs pentru quetiapină ar trebui să reflecte lipsa actuală de date pe termen lung privind quetiapina ca tratament adjuvant în episoadele depresive majore la pacienții cu tulburare depresivă majoră care au avut un răspuns suboptim la monoterapia inițială cu antidepresive, și a recomandat, prin urmare, amendamente la secțiunile relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului.

CHMP a recomandat acordarea variației la autorizația (autorizațiile) de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Seroquel XR și denumirile asociate (a se vedea Anexa I) și în conformitate cu condițiile prezentate în Anexa IV.

**ANEXA III**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,  
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel XR 50 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Seroquel XR 150 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Seroquel XR 200 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Seroquel XR 300 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Seroquel XR 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seroquel XR 50 mg conține quetiapină 50 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Excipient: 119 mg lactoză (anhidră) per comprimat

Seroquel XR 150 mg conține quetiapină 150 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Excipient: 71 mg lactoză (anhidră) per comprimat

Seroquel XR 200 mg conține quetiapină 200 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Excipient: 50 mg lactoză (anhidră) per comprimat

Seroquel XR 300 mg conține quetiapină 300 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).  
Excipient: 47 mg lactoză (anhidră) per comprimat

Seroquel XR 400 mg conține quetiapină 400 mg (sub formă de fumarat de quetiapină 460,5).  
Excipient: 15 mg lactoză (anhidră) per comprimat

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimatele de Seroquel XR 50 mg sunt de culoare portocalie, imprimate cu „XR 50” pe o față.

Comprimatele de Seroquel XR 150 mg sunt de culoare albă, imprimate cu „XR 150” pe o față

Comprimatele de Seroquel XR 200 mg sunt de culoare galbenă, imprimate cu „XR 200” pe o față.

Comprimatele de Seroquel XR 300 mg sunt de culoare galben-pal, imprimate cu „XR 300” pe o față.

Comprimatele de Seroquel XR 400 mg sunt de culoare albă, imprimate cu „XR 400” pe o față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Seroquel XR este indicat în:

- Tratatamentul schizofreniei incluzând:

- prevenirea recăderilor în cazul pacienților cu schizofrenie, stabilizați clinic, aflați în tratament de întreținere cu Seroquel XR.

- **Tratamentul tulburării afective bipolare:**
  - pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe
  - pentru tratamentul episoadelor depresive majore
  - pentru tratamentul de prevenire a recurențelor, la pacienții la care episodul maniacal sau depresiv a răspuns la tratamentul cu quetiapină.
- **Tratamentul episoadelor depresive majore la pacienți cu tulburare depresivă majoră (TDM) ca terapie adjuvantă la pacienții care au prezentat răspuns suboptim la monoterapia cu antidepresive (vezi pct. 5.1). Înainte de inițierea tratamentului, medicii trebuie să ia în considerare profilul de siguranță al SEROQUEL XR (vezi pct.4.4).**

## 4.2 Doze și mod de administrare

Pentru fiecare indicație există scheme de dozare diferite. Prin urmare, medicii trebuie să se asigure de faptul că pacienții au primit informații clare cu privire la doza adecvată pentru afecțiunea lor.

Seroquel XR trebuie administrat o dată pe zi, la un interval de timp față de aportul alimentar. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie împărțite, mestecate sau sfărâmate.

*Adulți:*

### **Pentru tratamentul schizofreniei și al episoadelor maniacale moderate până la severe asociate tulburării afective bipolare**

Seroquel XR trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte de masă. Doza zilnică la inițierea tratamentului este 300 mg în Ziua 1, 600 mg în Ziua 2. Doza zilnică recomandată este de 600 mg, dar în funcție de răspunsul clinic doza poate fi crescută și până la 800 mg zilnic. Doza zilnică poate fi ajustată în intervalul eficace de la 400 mg la 800 mg, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului. În cazul tratamentului de întreținere în schizofrenie, ajustarea dozelor nu este necesară.

### **Pentru tratamentul episoadelor depresive din tulburarea afectivă bipolară**

Seroquel XR trebuie administrat o dată pe zi, seara, la culcare. Doza zilnică totală pentru primele 4 zile de tratament este 50 mg (Ziua 1), 100 mg (Ziua 2), 200 mg (Ziua 3) și 300 mg (Ziua 4). Doza zilnică recomandată este 300 mg pe zi. În studiile clinice, nu s-au observat beneficii suplimentare în grupul cu 600 mg comparativ cu grupul cu 300 mg (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia însă de doza de 600 mg. Tratamentul cu doze mai mari de 300 mg trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul tulburării afective bipolare. La unii pacienți, în eventualitatea situațiilor de intolerabilitate, studiile clinice au indicat faptul că se poate lua în considerare o scădere a dozei la minim 200 mg.

### **Pentru prevenirea recurențelor în tulburarea afectivă bipolară**

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale, mixte sau depresive în tulburarea afectivă bipolară, pacienții care au răspuns la Seroquel XR-ca tratament acut al tulburării afective bipolare-trebuie să continue tratamentul cu Seroquel XR în aceeași doză administrată seara la culcare. Doza de Seroquel XR poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuală în intervalul de doze 300 mg – 800 mg pe zi. Este important să fie utilizată cea mai mică doză eficace ca tratament de întreținere.

### **Ca terapie adjuvantă la tratamentul episoadelor depresive majore în TDM :**

Seroquel XR trebuie administrat seara, înainte de culcare. Doza zilnică la începutul tratamentului este de 50 mg în ziua 1 și 2 și de 150 mg în ziua 3 și 4. Efectul antidepresiv a fost observat la 150 și 300 mg/zi în studiile cu durată scurtă ca terapie adăugată (cu amitriptilină, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralina și venlafaxină – vezi pct. 5.1) și la 50 mg/zi în studiile pe termen scurt cu monoterapie. Există un risc crescut de evenimente adverse la doze mai mari. Ca urmare, medicii trebuie să se asigure că pentru tratament este utilizată cea mai mică doză

eficace, începând cu 50 mg/zi. Necesitatea de a crește doza de la 150 la 300 mg pe zi trebuie să se facă evaluând fiecare pacient în parte.

#### ***Trecerea de la tratamentul cu Seroquel comprimate cu eliberare imediată***

Pentru o administrare mai comodă, pacienții care urmează un tratament cu Seroquel comprimate cu eliberare imediată în mai multe prize zilnice, pot trece la tratamentul cu Seroquel XR utilizând o doză echivalentă cu doza zilnică totală de quetiapină din Seroquel cu eliberare imediată, care să fie administrată o singură dată pe zi. Pot fi necesare ajustări individuale ale dozelor.

#### ***Vârstnici***

Similar altor antipsihotice și antidepresive, Seroquel XR trebuie administrat cu prudență la vârstnici, mai ales în timpul perioadei de inițiere a tratamentului. Ritmul de creștere treptată a dozelor de Seroquel XR poate fi încetinit, iar doza terapeutică poate fi mai mică decât cea utilizată în cazul pacienților mai tineri. Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei a fost mai mic cu 30% până la 50% în cazul pacienților vârstnici, în comparație cu pacienții mai tineri. Tratamentul la pacienții vârstnici trebuie inițiat cu o doză de 50 mg pe zi. Doza poate fi crescută cu câte 50 mg pe zi până la o doză eficientă, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului.

La pacienții vârstnici cu episoade depresive majore în cadrul TDM, tratamentul trebuie inițiat cu 50 mg/zi în zilele 1-3, crescând dozele la 100 mg/zi în ziua 4 și la 150 mg/zi în ziua 8. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, începând cu 50 mg/zi. În funcție de evaluarea fiecărui pacient în parte, dacă se impune creșterea dozei la 300 mg/zi, aceasta nu trebuie efectuată înainte de ziua 22 a tratamentului.

Siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate la pacienți cu vârstă peste 65 ani cu episoade depresive din cadrul tulburării afective bipolare.

#### ***Copii și adolescenți***

Seroquel nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor care să susțină administrarea la această grupă de vârstă. Datele disponibile din studiile placebo- controlate pentru Seroquel sunt descrise la pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2.

#### ***Insuficiența renală:***

Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență renală.

#### ***Insuficiența hepatică***

Quetiapina este metabolizat în cantitate mare la nivel hepatic. De aceea, Seroquel XR trebuie utilizat cu prudență în cazul pacienților cu insuficiență hepatică cunoscută, în special în timpul perioadei de inițiere a tratamentului. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie să înceapă tratamentul cu 50 mg pe zi. Doza poate fi crescută cu câte 50 mg pe zi până la o doză eficientă, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Administrarea concomitentă de inhibitori ai izoenzimei CYP 3A4 a citocromului P450 cum ar fi inhibitorii proteazei-HIV, antifungice cu structură azolică, eritromicină, claritromicină și nefazodonă, este contraindicată (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Seroquel XR este indicat pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare și ca tratament adjuvant în terapia episoadelor depresive majore la pacienții cu TDM, și de aceea profilul de siguranță trebuie luat în considerare ținând cont de diagnosticul fiecărui pacient în parte și de doza care se administrează.

Eficacitatea și siguranța tratamentului pe termen lung la pacienții cu TDM nu au fost evaluate în cazul terapiei adjuvante, însă acestea au fost evaluate în cazul monoterapiei la pacienții adulți (vezi pct. 5.1)

### ***Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani)***

Seroquel nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor care să susțină administrarea la această grupă de vârstă. Studiile clinice au arătat că, în plus față de profilul de siguranță identificat la adulți (vezi pct. 4.8), anumite evenimente adverse apar mai frecvent la copii și adolescenți, comparativ cu adulții (creșterea apetitului, creșteri ale concentrației de prolactină serică și simptome extrapiramidale) și au identificat o reacție adversă care nu a fost observată anterior la adulți (creșteri ale tensiunii arteriale). La copii și adolescenți au fost observate, de asemenea, modificări ale testelor funcției tiroidiene.

De asemenea, implicațiile pe termen lung privind siguranța administrării tratamentului asupra creșterii și maturizării nu au fost studiate pe o perioadă mai lungă de 26 de săptămâni. Implicațiile pe termen lung asupra dezvoltării cognitive și comportamentale nu sunt cunoscute.

În studiile clinice placebo-controlate la copii și adolescenți, quetiapina, a fost asociată cu o creștere a incidenței simptomelor extrapiramidale (SEP) la pacienții tratați pentru schizofrenie și manie bipolară comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8).

### ***Suicid/ideația suicidară sau agravarea stării clinice***

Depresia este asociată cu o creștere a ideației suicidare a riscului de autovătămare și a riscului de suicid (evenimente legate de suicid). Riscul de suicid persistă până la apariția remisiei semnificative. Dacă îmbunătățirea stării nu apare în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați atent, deoarece riscul de suicid poate crește în stadiile incipiente ale recuperării.

În plus, medicii trebuie să ia în considerare riscul potențial de evenimente legate de suicid după întreruperea bruscă a tratamentului cu quetiapină, din cauza factorilor de risc cunoscuți pentru afecțiunea tratată.

Alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie Seroquel XR se pot asocia, de asemenea, cu risc crescut de evenimente legate de suicid. În plus, aceste afecțiuni pot reprezenta comorbidități ale episoadelor depresive majore. Ca urmare, trebuie avute în vedere aceleași precauții ca în cazul tratării pacienților cu episoade depresive majore când se tratează pacienți cu alte afecțiuni psihice.

Pacienții care prezintă în antecedente evenimente legate de suicid, sau cei care prezintă grad semnificativ de ideație suicidară înainte de începerea tratamentului au un risc mai mare de gânduri suicidare sau de tentative de suicid, și trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului. O meta analiză a studiilor clinice placebo controlate efectuate cu medicamente antidepressivă la pacienții adulți cu tulburări psihice a evidențiat un risc crescut de comportament suicidar în cazul antidepressivelor comparativ cu placebo la pacienți cu vârsta sub 25 de ani.

Supravegherea atentă a pacienților, și îndeosebi a celor cu risc crescut, trebuie să însoțească tratamentul medicamentos, în special în fazele inițiale ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienții (și îngrijitorii pacienților) trebuie avertizați în legătură cu necesitatea de a urmări orice agravare a stării clinice, apariția comportamentului suicidar sau a gândurilor suicidare și orice alte modificări neobișnuite ale comportamentului și îndrumați să se adreseze de urgență unui medic dacă apar aceste simptome.

În studiile clinice de durată scurtă, controlate placebo, efectuate la pacienți cu episoade depresive majore în cadrul tulburării bipolare, a fost observat un risc crescut de evenimente legate de suicid la pacienții adulți tineri (cu vârsta sub 25 de ani) care au fost tratați cu quetiapină comparativ cu din grupul placebo (3% față de 0%). În studiile clinice efectuate la pacienți cu TDM, incidența evenimentelor legate de suicid observate la pacienții adulți tineri (cu vârsta sub 25 de ani) a fost 2,1% (3/144) pentru quetiapină și 1,3% (1/75) pentru placebo.

### ***Simptome extrapiramidale***

În studiile clinice placebo-controlate la adulți, quetiapina, în comparație cu placebo, a fost asociată cu o creștere a incidenței simptomelor extrapiramidale (SEP) la pacienții tratați pentru episoade depresive majore în cadrul tulburării afective bipolare și a tulburării depresive majore (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Utilizarea quetiapinei a fost asociată cu apariția akatisiei, manifestată prin agitație deranjantă sau neplăcută la nivel subiectiv și prin nevoia de a se mișca, frecvent însoțită de incapacitatea de a sta pe loc sau de a sta liniștit. Acest lucru este cel mai probabil să se întâmple în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții la care apar aceste simptome, creșterea dozelor poate fi dăunătoare.

### ***Diskinezie tardivă***

Dacă apar semne și simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare scăderea dozelor sau întreruperea tratamentului cu Seroquel XR (vezi pct. 4.8). Simptomele de diskinezie tardivă se pot agrava sau pot apărea chiar după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

### ***Somnolență și amețeli***

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu apariția somnolenței și a altor simptome asemănătoare, cum ar fi sedarea (vezi pct. 4.8.). În studiile clinice pentru tratamentul pacienților cu depresie din cadrul tulburării bipolare și a tulburării depresive majore, somnolența a apărut în general în primele 3 zile de tratament și a fost în special de intensitate medie sau moderată. Pacienții cu depresie din cadrul tulburării bipolare și cei cu episoade depresive majore în cadrul TDM la care apare somnolență de intensitate severă pot necesita monitorizare mai atentă pentru o perioadă de minim 2 săptămâni de la debutul somnolenței, sau până când simptomele se remit; întreruperea tratamentului poate să fie luată în considerare dacă este nevoie.

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu hipotensiune arterială ortostatică și amețeli consecutive (vezi pct. 4.8), care, similar somnolenței au debutat în general în timpul perioadei de inițiere a terapiei și titrare a dozelor. Acest lucru poate să determine creșterea incidenței leziunilor accidentale (căderi), în special la pacienții vârstnici. Ca urmare, pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți până se obișnuiesc cu efectele potențiale ale tratamentului.

### ***Tulburări cardiovasculare***

Seroquel XR trebuie administrat cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute, boli cerebrovasculare sau alte afecțiuni care predispun la hipotensiune arterială. Quetiapina poate induce hipotensiune arterială ortostatică, în special în perioada inițială de creștere treptată a dozei, iar dacă acest fenomen apare, trebuie luate în considerare reducerea dozelor sau o creștere mai lentă a acestora. O scădere lentă a dozelor poate fi luată în considerare la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare de fond.

### ***Convulsii***

În studiile clinice controlate nu s-a observat nici o diferență în ceea ce privește incidența convulsiilor la pacienții tratați cu quetiapină, față de cei la care s-a administrat placebo. Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență în cazul pacienților cu antecedente de convulsii (vezi pct. 4.8).

### ***Sindrom neuroleptic malign***

Sindromul neuroleptic malign a fost asociat cu terapia antipsihotică, inclusiv cu quetiapina (vezi pct. 4.8). Manifestările clinice includ hipertermie, alterarea stării mintale, rigiditate musculară, distonie vegetativă și creșterea valorilor creatin-fosfokinazei. În cazul apariției acestui sindrom, tratamentul cu Seroquel XR trebuie întrerupt și administrat tratamentul medical adecvat.

### ***Neutropenie severă***

Neutropenia severă (număr de neutrofile  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) a fost mai puțin frecvent raportată în studiile clinice cu quetiapină. Cele mai multe cazuri de neutropenie severă au apărut în interval de 2 luni de la inițierea tratamentului cu quetiapină. Nu a existat aparent o relație cu doza administrată. Experiența de după punerea pe piață a arătat că întreruperea tratamentului cu quetiapină a fost urmată de remiterea leucopeniei și/sau neutropeniei. Posibilii factori de risc pentru neutropenie includ pre-existența unui număr scăzut de leucocite și antecedente de neutropenie indusă medicamentos. Tratamentul cu quetiapină trebuie întrerupt la pacienții cu un număr de neutrofile  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Pacienții trebuie

monitorizați pentru semne și simptome de infecție, iar numărul de neutrofile monitorizat permanent (până când depășește  $1,5 \times 10^9/l$ ) (vezi pct 4.8).

### ***Interacțiuni***

Vezi și pct. 4.5.

Administrarea concomitentă a quetiapinei cu inductori puternici ai enzimelor hepatice de tipul carbamazepinei sau fenitoinii conduce la o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de quetiapină, fapt care poate afecta eficacitatea terapiei cu quetiapină. Inițierea terapiei cu Seroquel XR la pacienții tratați cu inductori enzimatici hepatici trebuie să aibă loc numai în cazul în care medicul consideră că beneficiile administrării Seroquel XR depășesc riscurile asociate eliminării din tratament a inductorului enzimatic hepatic. Este important ca orice modificare a administrării inductorilor enzimatici să se facă gradat și ca aceștia să fie înlocuiți, dacă este necesar, cu non - inductori (de exemplu valproat de sodiu).

### ***Greutate***

La pacienții tratați cu quetiapină s-a raportat creștere în greutate și aceasta trebuie monitorizată și abordată terapeutic în mod adecvat din punct de vedere clinic, în conformitate cu ghidurile referitoare la utilizarea antipsihoticelor (vezi pct. 4.8 și pct. 5.1).

### ***Hiperglicemie***

Rar au fost raportate hiperglicemie și/sau apariția ori exacerbarea diabetului zaharat, asociate ocazional cu cetoacidoză sau comă, incluzând câteva cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, s-a raportat creșterea anterioară a greutății corporale, care ar putea fi un factor predispozant. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată în conformitate cu ghidurile privind utilizarea antipsihoticelor. Pacienții tratați cu orice medicament antipsihotic, incluzând quetiapina, trebuie monitorizați pentru decelarea semnelor și simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsia, poliuria, polifagia și slăbiciunea), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați periodic, pentru decelarea deteriorării controlului glicemiei. Greutatea trebuie monitorizată periodic.

### ***Lipide***

Creșterea concentrațiilor trigliceridelor și colesterolului au fost observate în studiile clinice cu quetiapină (vezi și pct. 4.8). Creșterea lipidemiei va fi tratată în funcție de starea clinică.

### ***Risc metabolic***

Ținând cont de modificările observate în ceea ce privește greutatea, glicemia (vezi „Hiperglicemie”) și lipidemia observate în studiile clinice, poate apărea o agravare a profilului factorilor de risc metabolic la anumiți pacienți, care trebuie tratată corespunzător (vezi pct. 4.8).

### ***Prelungirea intervalului QT***

În cursul studiilor clinice și al administrării conform cu recomandările de dozaj, utilizarea quetiapinei nu a fost asociată cu o prelungire persistentă, în valoare absolută, a intervalului QT. După punerea pe piață, s-a constatat prelungirea intervalului QT la doze terapeutice (vezi pct. 4.8) și în cazurile de supradozaj (vezi pct. 4.9). Similar altor antipsihotice, se recomandă ca prescrierea quetiapinei să se facă cu precauție la pacienții cu boli cardiovasculare sau cu antecedente familiale de interval QT prelungit. De asemenea, sunt necesare măsuri de precauție atunci când quetiapina este prescrisă concomitent cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc sau cu neuroleptice, în special la vârstnici, la pacienți cu sindrom de QT prelungit congenital, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipopotasemie sau hipomagneziemie (vezi pct. 4.5.).

### ***Sindromul întreruperii bruște a tratamentului***

Simptomele acute de întrerupere a tratamentului cum sunt greață, cefalee, diaree, amețeli, iritabilitate, vărsături și insomnie au fost descrise după întreruperea bruscă a acestuia. Din acest motiv se recomandă întreruperea treptată pe o perioadă de cel puțin 1 sau 2 săptămâni (vezi pct. 4.8).

### ***Pacienți vârstnici cu psihoză în cadrul demenței***

Seroquel XR nu este recomandat pentru utilizare în tratamentul psihozei asociate demenței.

Studii clinice randomizate, placebo-controlate au pus în evidență la pacienții cu demență creșterea de 3 ori a riscului apariției evenimentelor adverse cerebro-vasculare în cazul tratamentului cu unele antipsihotice atipice. Mecanismul pentru care există creșterea acestui risc nu este cunoscut. O creștere a riscului nu poate fi exclusă pentru alte antipsihotice sau alte grupe de pacienți. Din acest motiv Seroquel XR va fi utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru accident vascular cerebral.

În cadrul unei meta-analize efectuate pentru medicamente antipsihotice atipice, s-a raportat o creștere a riscului de deces la pacienții vârstnici cu psihoză în cadrul demenței, comparativ cu placebo. Cu toate acestea, în două studii efectuate cu quetiapină, controlate cu placebo, cu durata de 10 săptămâni, la aceeași grupă de pacienți (n=710); vârsta medie: 83 ani; intervalul: 56-99 ani), rata mortalității la pacienții tratați cu quetiapină a fost de 5,5% comparativ cu 3,2% la grupa cu placebo. În cadrul acestui studiu pacienții au decedat din cauze variate specifice acestei grupe de vârstă. Aceste date nu au stabilit o relație de cauzalitate între tratamentul cu quetiapină și deces la pacienții vârstnici cu demență.

### ***Disfagia***

Disfagia (vezi pct. 4.8) a fost raportată la administrarea de quetiapină. Seroquel trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

### ***Tromboembolism venos***

Între pacienții tratați cu medicamente antipsihotice au fost raportate cazuri de tromboembolism venos. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc pentru tromboembolism venos, aceștia trebuie identificați atât înainte cât și în timpul tratamentului cu Seroquel și trebuie luate măsurile preventive necesare.

### ***Informații suplimentare***

Datele privitoare la administrarea Seroquel în asociere cu valproat de sodiu sau litiu în episoadele maniacale moderate până la severe sunt limitate; cu toate acestea, terapia asociată a fost bine tolerată (vezi pct. 4.8 și 5.1). Datele au evidențiat un efect aditiv în săptămâna 3.

### ***Lactoză***

Seroquel XR conține lactoză. Ca urmare, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deoarece quetiapina are efecte în primul rând la nivelul sistemului nervos central (SNC), Seroquel XR trebuie administrat cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central sau cu alcoolul etilic.

Enzima 3A4 a citocromului P450 (CYP) este principala enzimă implicată în metabolizarea quetiapinei prin intermediul sistemului citocromului P450. Într-un studiu al interacțiunilor la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de quetiapină (doze de 25 mg) și ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4, a provocat o creștere a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp) a quetiapinei de 5 până la 8 ori. Din aceste considerente se contraindică administrarea concomitentă de quetiapină și inhibitori ai CYP3A4. De asemenea, nu se recomandă utilizarea quetiapinei împreună cu sucul de grepfruit.

Într-un studiu clinic cu doze multiple, efectuat pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale quetiapinei administrate înaintea și în cursul tratamentului cu carbamazepină (un inductor enzimatic hepatic cunoscut), administrarea concomitentă a carbamazepinei a determinat o creștere semnificativă a clearance-ului quetiapinei. Această creștere a clearance-ului a redus expunerea sistemică la quetiapină (măsurată cu ajutorul ASC) în medie cu 13% din expunerea observată în timpul

administrării în monoterapie de quetiapină; cu toate acestea la unii pacienți s-a observat un efect mai puternic. Ca o consecință a acestei interacțiuni, poate apărea scăderea concentrațiilor plasmatiche, ceea ce ar putea afecta eficacitatea tratamentului cu Seroquel XR. Administrarea concomitentă a Seroquel XR cu fenitoina (un alt inductor al enzimelor microzomale) determină o creștere deosebit de pronunțată a clearance-ului quetiapinei, cu aproximativ 450%. La pacienții tratați cu un inductor enzimatic, inițierea tratamentului cu Seroquel XR trebuie să aibă loc numai în cazul în care medicul consideră că beneficiile administrării Seroquel XR depășesc riscurile asociate întreruperii tratamentului cu inductorul enzimatic hepatic. Este important ca orice modificare a administrării inductorilor enzimatici să se facă gradat și ca aceștia să fie înlocuiți, dacă este necesar, cu un medicament non - inductor (de exemplu valproat de sodiu) (vezi și pct. 4.4.).

Proprietățile farmacocinetice ale quetiapinei nu au fost modificate semnificativ ca urmare a administrării concomitente a următoarelor antidepressiv: imipramină (un inhibitor cunoscut al CYP 2D6) și fluoxetină (un inhibitor cunoscut al CYP 3A4 și al CYP 2D6).

Proprietățile farmacocinetice ale quetiapinei nu au fost modificate semnificativ ca urmare a administrării concomitente a următoarelor antipsihotice: risperidonă și haloperidol. Administrarea concomitentă de Seroquel XR și tioridazină provoacă o creștere a clearance-ului quetiapinei, cu aproximativ 70%.

Proprietățile farmacocinetice ale quetiapinei nu au fost modificate ca urmare a administrării concomitente de cimetidină.

Proprietățile farmacocinetice ale litiului nu s-au modificat când a fost administrat în asociere cu quetiapină.

Proprietățile farmacocinetice ale valproatului de sodiu și ale quetiapinei nu au fost modificate într-o măsură care să fie relevantă din punct de vedere clinic când aceste două medicamente au fost administrate concomitent.

Nu s-au efectuat studii cu privire la interacțiunile specifice cu medicamentele cardiovasculare utilizate în mod obișnuit.

Este necesară prudență la administrarea concomitentă a quetiapinei cu medicamente care pot influența balanța hidro-electrolitică sau pot prelungi intervalul QTc.

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

La om, nu s-au stabilit încă siguranța și eficacitatea utilizării quetiapinei în timpul sarcinii. Până în prezent, nu există dovezi de efecte dăunătoare în testele efectuate la animale; totuși, posibilele efecte asupra ochiului fătului nu au fost examinate. De aceea, quetiapina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile justifică riscurile potențiale. În cazul sarcinilor în care s-a utilizat quetiapină, s-au observat simptome de întrerupere neonatale.

Nu se cunoaște măsura în care quetiapina se excretă în laptele matern. De aceea, femeile care alăptează trebuie sfătuite să evite alăptarea în perioada în care iau Seroquel XR.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Deoarece acționează în principal asupra sistemului nervos central, quetiapina poate influența activități care necesită o atenție crescută. De aceea, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă sau să folosească utilaje, până când nu este cunoscută sensibilitatea individuală în ceea ce privește afectarea acestor activități.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate cel mai frecvent în cazul quetiapinei sunt somnolență, amețeli, xerostomie, astenie ușoară, constipație, tahicardie, hipotensiune arterială ortostatică și dispepsie.

Similar altor antipsihotice, utilizarea quetiapinei a fost asociată cu creștere în greutate, sincopă, sindrom neuroleptic malign, leucopenie, neutropenie și edeme periferice.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Incidența apariției RAM asociate cu tratamentul cu quetiapină este prezentată în tabelul de mai jos, în conformitate cu formatul recomandat de către Consiliul pentru Organizațiile Internaționale ale Științelor Medicale (Grupul de lucru CIOMS III; 1995).

---

Frecvențele evenimentelor adverse sunt clasificate astfel: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ).

---

*Tulburări hematologice și limfatice*

*Frecvente:* Leucopenie<sup>1</sup>

*Mai puțin frecvente:* Eozinofilie, trombocitopenie

*Necunoscută:* Neutropenie<sup>1</sup>

---

*Tulburări ale sistemului imunitar*

*Mai puțin frecvente:* Hipersensibilitate

*Foarte rare:* Reacție anafilactică<sup>6</sup>

---

*Tulburări endocrine*

*Frecvente:* Hiperprolactinemie<sup>16</sup>

---

*Tulburări metabolice și de nutriție*

*Frecvente:* Apetit alimentar crescut

*Foarte rare:* Diabet zaharat<sup>1,5,6</sup>

---

*Tulburări psihice*

*Frecvente:* Vise anormale și coșmaruri  
Ideație suicidară și comportament suicidar<sup>20</sup>

---

*Tulburări ale sistemului nervos*

*Foarte frecvente:* Amețeli<sup>4,17</sup>, somnolență<sup>2,17</sup>, cefalee

*Frecvente:* Sincopă<sup>4,17</sup>  
Simptome extrapiramidale<sup>1,21</sup>,  
dizartrie

*Mai puțin frecvente:* Convulsii<sup>1</sup>, sindromul picioarelor neliniștite,

*Foarte rare* Dischinezie tardivă<sup>1,6</sup>

---

*Tulburări cardiace*

*Frecvente:* Tahicardie<sup>4</sup>

---

*Tulburări oculare*

Frecvențele evenimentelor adverse sunt clasificate astfel: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ).	
<i>Frecvente:</i>	Vedere încețoșată
<i>Tulburări vasculare</i>	
<i>Frecvente:</i>	Hipotensiune arterială ortostatică <sup>4,17</sup>
<i>Rare:</i>	Tromboembolism venos <sup>1</sup>
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
<i>Frecvente:</i>	Rinită
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
<i>Foarte frecvente:</i>	Xerostomie
<i>Frecvente:</i>	Constipație, dispepsie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Disfagie <sup>8</sup>
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
<i>Rare:</i>	Icter <sup>6</sup>
<i>Foarte rare:</i>	Hepatită <sup>6</sup>
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
<i>Foarte rare:</i>	Angioedem <sup>6</sup> , sindrom Stevens-Johnson <sup>6</sup>
<i>Tulburări ale aparatului genital și sâmului</i>	
<i>Rare:</i>	Priapism, galactoree
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
<i>Foarte frecvente</i>	Simptome de întrerupere <sup>1,10</sup>
<i>Frecvente:</i>	Astenie ușoară, edem periferic, iritabilitate
<i>Rare:</i>	Sindrom neuroleptic malign <sup>1</sup>
<i>Investigații diagnostice</i>	
<i>Foarte frecvente</i>	Creșteri ale concentrațiilor serice de trigliceride <sup>11</sup> Creșteri ale colesterolemiei totale (predominant LDL colesterol) <sup>12</sup> , scăderea HDL colesterol <sup>18</sup> Creștere ponderală <sup>9</sup>
<i>Frecvente:</i>	Creșteri ale transaminazelor serice (ALT, AST) <sup>3</sup> , scăderea numărului de neutrofile, creșterea glicemiei până la concentrații hiperglicemice <sup>7</sup>
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice a gama-GT <sup>3</sup> , Scăderea numărului de trombocite <sup>14</sup> Prelungirea intervalului QT <sup>1,13,19</sup>
<i>Rare</i>	Creșteri ale concentrației plasmatice a creatin fosfokinazei din sânge <sup>15</sup>

(1) Vezi pct. 4.4.

(2) Poate să apară somnolență, frecvent în primele două săptămâni de tratament care, în general, se remite la continuarea tratamentului cu quetiapină

- (3) S-au observat creșteri asimptomatice ale valorilor transaminazelor serice (AST, ALT) sau ale  $\gamma$  - GT la anumiți pacienți la care s-a administrat quetiapină. Aceste creșteri au fost, în general, reversibile la continuarea tratamentului cu quetiapină.
- (4) Similar altor antipsihotice cu activitate de blocare a receptorilor alfa<sub>1</sub> adrenergici, quetiapina poate induce frecvent apariția hipotensiunii arteriale ortostatice asociată cu amețeli, tahicardie și, la anumiți pacienți, sincopă, în special în cursul perioadei inițiale de ajustare a dozelor (vezi pct. 4.4.)
- (5) S-au raportat foarte rar cazuri de exacerbare a unui diabet zaharat preexistent.
- (6) Frecvența acestor reacții adverse a fost calculată exclusiv pe baza datelor din perioada după punerea pe piață pentru Seroquel, forma farmaceutică cu eliberare imediată
- (7) Glicemia a jeun  $\square$  126 mg/dl ( $\square$  7,0 mmol/l) sau glicemie postprandială  $\square$  200 mg/dL ( $\square$  11,1 mmol/l) cel puțin o dată.
- (8) S-a observat o creștere a frecvenței de apariție a disfagiei după administrarea de quetiapină față de placebo doar în studiile clinice la pacienți cu depresie în cadrul tulburării bipolare.
- (9) Pe baza unei creșteri peste 7% a greutății corporale față de momentul inițial. Survine mai ales în timpul primelor săptămâni de tratament.
- (10) Următoarele simptome ale sindromului de întrerupere au fost observate cel mai frecvent în studiile clinice acute cu monoterapie, controlate placebo, care au evaluat simptomele sindromului de întrerupere: insomnie, greață, cefalee, diaree, vărsături, amețeli și iritabilitate. Incidența acestor reacții a scăzut semnificativ după 1 săptămână de la întreruperea tratamentului.
- (11) Trigliceride  $\geq$  200 mg/dl ( $\square$  2,258 mmol/l) (pacienți  $\geq$  18 ani) sau  $\geq$  150 mg/dl ( $\geq$  1,694 mmol/l) (pacienți < 18 ani) cel puțin o dată
- (12) Colesterol  $\geq$  240 mg/dl ( $\square$  6,2064 mmol/l) (pacienți cu vârsta  $\geq$  18 ani) sau  $\geq$  200 mg/dl ( $\geq$  5,172 mmol/l) (pacienți cu vârsta < 18 ani) cel puțin o dată
- (13) A se vedea textul de mai jos
- (14) Trombocite  $\leq$  100 x 10<sup>9</sup>/l cel puțin o dată
- (15) Pe baza raportărilor evenimentelor adverse din studiile clinice de creșteri ale creatin fosfokinazemiei neasociate cu sindromul neuroleptic malign
- (16) Concentrații de prolactină (la pacienți cu vârsta > 18 ani): > 20  $\square$  g/l (> 869,56 pmol/l) la bărbați; > 30  $\square$  g/l (> 1304,34 pmol/l) la femei, la oricare dintre determinări.
- (17) Poate duce la căderi din poziția de ortostatism.
- (18) HDL-colesterol: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) la bărbați; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) la femei în orice moment
- (19) Frecvența cazurilor cu prelungirea intervalului QTc de la < 450 msec la  $\geq$  450 msec cu o variație  $\geq$  30 msec. În studiile clinice placebo-controlate cu quetiapină, frecvența apariției cazurilor de prelungire a intervalului QTc cu semnificație clinică este similară pentru quetiapină și placebo.
- (20) Au fost raportate cazuri de ideeație suicidară și comportament suicidar în timpul tratamentului cu Seroquel XR sau precoce după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.1)
- (21) Vezi pct. 5.1.

Cazurile de prelungire a intervalului QT, aritmie ventriculară, moarte subită cardiacă, stop cardiac și torsada vărfurilor, au fost raportate la utilizarea de neuroleptice și sunt considerate efecte de clasă.

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu scăderi mici, legate de doză, ale valorilor hormonului tiroidian, mai ales T<sub>4</sub> total și T<sub>4</sub> liber. Reducerea T<sub>4</sub> total și T<sub>4</sub> liber a fost maximă în primele 2 până la 4 săptămâni ale tratamentului cu Seroquel, fără alte scăderi în timpul tratamentului de lungă durată. În aproape toate cazurile, întreruperea tratamentului cu Seroquel a fost asociată cu reversibilitatea efectului asupra T<sub>4</sub> total și T<sub>4</sub> liber indiferent de durata terapiei. Numai la dozele mai mari au fost observate scăderi mici ale T<sub>3</sub> total și T<sub>3</sub> derivat din T<sub>4</sub>. Valorile de PLT au rămas neschimbate și, în general, nu s-au observat creșteri reciproce ale TSH, fără evidențe că quetiapina ar determina hipotiroidie semnificativă din punct de vedere clinic.

### **Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani)**

Aceleași reacții adverse la medicament (RAM) descrise mai sus pentru adulți trebuie avute în vedere și în cazul copiilor și adolescenților. Următorul tabel prezintă pe scurt reacțiile adverse ce apar cu o

frecvență mai mare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) decât la populația adultă sau RAM ce nu au fost identificate la populația adultă.

---

Frecvența reacțiilor adverse a fost ierarhizată astfel: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100, <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/1000) și foarte rare (<1/10000).

---

#### *Tulburări metabolice și de nutriție*

*Foarte frecvente:* Creșterea apetitului alimentar

*Foarte frecvente:* Creșterea prolactinei<sup>1</sup>, creșterea tensiunii arteriale<sup>2</sup>

---

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

*Foarte frecvente:* Simptome extrapiramidale<sup>3</sup>

---

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare* Iritabilitate<sup>4</sup>

---

1. Concentrațiile plasmatice ale prolactinei (pacienți < 18 ani): > 20 μg/l (> 869,56 pmol/l) la băieți; > 26 μg/l (> 1130,428 pmol/l) la fetele la orice moment. Mai puțin de 1% din pacienți au prezentat o creștere a valorii de prolactină > 100 μg/l.
2. Pe baza modificărilor clinice peste valorile prag semnificative (adaptate după criteriile Institutului Național de Sănătate) sau creșterea > 20 mm Hg pentru valoarea tensiunii arteriale sistolice sau > 10 mm Hg pentru valoarea tensiunii arteriale diastolice la orice moment în 2 studii pe termen scurt (3-6 săptămâni) placebo controlate la copii și adolescenți.
3. Vezi pct. 5.1
4. Notă: frecvența este concordantă cu cea observată la adulți, dar iritabilitatea poate avea implicații clinice diferite la copii și adolescenți, comparativ cu adulții.

## **4.9 Supradozaj**

Decesul s-a raportat în studiile clinice după supradozaj acut de 13,6 grame, iar în supravegherea după punerea pe piață la doze de 6 g Seroquel administrat ca monoterapie. Totuși supraviețuirea a fost raportată la doze de până la 30 grame. În cadrul experienței după punerea pe piață, au existat raportări foarte rare de cazuri de supradozaj cu quetiapină în monoterapie, determinând deces, comă sau prelungirea intervalului QT.

Pacienții cu boală cardiacă severă pre-existentă pot avea un risc mai mare de apariție al efectelor supradozajului (vezi și pct. 4.4.).

În general, semnele și simptomele raportate se datorează exacerbării efectelor farmacologice cunoscute, de exemplu amețeli și sedare, tahicardie și hipotensiune arterială.

Nu există un antidot specific al quetiapinei. În cazurile de intoxicație severă, trebuie luată în considerare posibilitatea administrării mai multor medicamente și se recomandă tratament de susținere a funcțiilor vitale, eliberarea și menținerea permeabilității căilor respiratorii și asigurarea ventilației și monitorizarea și aparatului sistemului cardiovascular. Deoarece nu a fost investigat modul de prevenire a absorbției în caz de supradozaj, lavajul gastric poate fi indicat în intoxicația severă, iar dacă este posibil la maximum o oră după ingestie. Administrarea de cărbune activat trebuie avută în vedere.

Se va continua supravegherea medicală și monitorizarea atentă până la recuperarea pacientului.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* antipsihotice; codul ATC: N05AH04.

### **Mecanism de acțiune**

Quetiapina este un antipsihotic atipic. Quetiapina și metabolitul ei activ plasmatic, norquetiapina, interacționează cu un spectru larg de receptori ai neurotransmițătorilor. Quetiapina și norquetiapina au o afinitate mai mare pentru receptorii serotonergici (5HT<sub>2</sub>) cât și pentru cei dopaminergici (D<sub>1</sub> și D<sub>2</sub>), de la nivel central. Se consideră că această acțiune mixtă de antagonism față de receptori, cu selectivitate mai mare pentru receptorii serotonergici 5HT<sub>2</sub>, decât pentru receptorii D<sub>2</sub>, stă atât la baza proprietăților antipsihotice ale quetiapinei cât și a manifestării reduse a simptomelor extrapiramidale (SEP) comparativ cu antipsihotice tipice. În plus norquetiapina are, de asemenea o mare afinitate pentru transportorul de norepinefrină (NET). Quetiapina cât și norquetiapina au, de asemenea, o afinitate mare pentru receptorii alfa<sub>1</sub>-adrenergici și histaminergici, o afinitate mai mică față de receptorii alfa<sub>2</sub>-adrenergici și 5HT<sub>1A</sub> serotonergici. Quetiapina nu are afinitate apreciabilă pentru receptorii muscarinici sau benzodiazepinici.

### **Efecte farmacodinamice**

Quetiapina este activă în teste pentru activitatea antipsihotică, cum ar fi evitarea condiționată. De asemenea, blochează acțiunea agoniștilor dopaminergici, ce poate fi măsurată atât comportamental cât și electrofiziologic, crește concentrația metaboliților dopaminei, un index neurochimic al blocării receptorilor D<sub>2</sub>.

Rezultatele studiilor preclinice la animale, predictive pentru sindromul extrapiramidal (SEP), au arătat că quetiapina este diferită față de antipsihoticele tipice și are un profil atipic. Quetiapina nu determină stimularea excesivă a receptorilor D<sub>2</sub>-dopaminergici după administrarea cronică. Quetiapina determină doar o ușoară catalepsie la doze care blochează eficace receptorul dopaminergic D<sub>2</sub>. Quetiapina acționează selectiv la nivelul sistemului limbic, determinând blocarea depolarizării neuronilor mezolimbici, dar nu a neuronilor dopaminergici A9 de la nivel nigrostriat, după administrarea pe termen lung quetiapina prezintă un potențial minim de apariție a distoniei la maimuțele Cebus cu sensibilitate la haloperidol sau cărora nu li s-a administrat anterior medicamentul, după administrare pe termen scurt și lung. Rezultatele acestor teste indică faptul că quetiapina ar trebui să aibă o predispoziție minimă la RAE și s-a emis ipoteza că substanțele cu o predispoziție redusă la RAE pot avea, de asemenea, o predispoziție redusă de apariție a dischineziei tardive. (vezi pct. 4.8)

### **Eficacitate clinică**

#### **Schizofrenie**

Eficacitatea Seroquel XR în tratamentul schizofreniei a fost demonstrată într-un studiu de 6 săptămâni placebo-controlat la pacienți care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie și într-un studiu activ-controlat, de trecere de la Seroquel cu eliberare imediată la Seroquel XR la pacienți cu schizofrenie tratați în ambulatoriu, stabili din punct de vedere clinic.

Principala variabilă rezultată în studiul placebo-controlat a fost modificarea scorului total PANSS la evaluarea finală, față de valoarea sa inițială la debutul studiului. Administrarea de Seroquel XR în doze de 400 mg pe zi, 600 mg pe zi și 800 mg pe zi a fost asociată cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ale simptomelor psihotice, comparativ cu placebo. Efectul a fost mai important în cazul administrării a 600 mg pe zi și 800 mg pe zi, comparativ cu 400 mg pe zi.

Într-un studiu de schimbare a medicației de 6 săptămâni, controlat activ, principala variabilă rezultată a fost proporția pacienților la care medicamentul nu era eficient, de exemplu, care întrerupeau tratamentul din cauza lipsei eficacității sau al căror scor PANSS creștea cu 20% sau mai mult între vizite. În cazul pacienților stabili care urmau tratament cu Seroquel cu eliberare imediată cu concentrația de 400 mg în doze de până la 800 mg, eficacitatea s-a menținut și după ce pacienții au fost trecuți pe tratament cu Seroquel XR într-o doză echivalentă, administrată însă o singură dată pe zi.

Într-un studiu pe termen lung la pacienți schizofrenici stabili clinic care au urmat un tratament de întreținere cu Seroquel XR timp de 16 săptămâni, s-a dovedit că Seroquel XR a fost mai eficient decât placebo în prevenirea recăderilor. Riscul estimat de recădere după 6 luni de tratament a fost de 14,3% pentru Seroquel XR, comparativ cu 68,2% pentru placebo. Doza medie a fost de 669 mg. Nu au existat reacții adverse noi asociate tratamentului cu Seroquel XR timp de până la 9 luni (medie de 7 luni). În

mod particular, s-au raportat reacții adverse corelate cu SEP și creșterea în greutate, dar acestea nu s-au accentuat cu prelungirea tratamentului cu Seroquel XR.

### **Tulburare bipolară**

În două studii cu quetiapină în monoterapie, Seroquel a demonstrat o eficacitate superioară față de placebo în tratamentul episoadelor de manie moderate până la severe prin reducerea simptomelor maniacale evaluată la 3 și la 12 săptămâni. Eficacitatea Seroquel XR a fost demonstrată comparativ cu placebo într-un studiu diferit, cu durata de 3 săptămâni. Seroquel XR s-a administrat în doze de 400 până la 800 mg pe zi, doza medie fiind de aproximativ 600 mg pe zi. Datele privitoare la administrarea quetiapinei în asociere cu valproat de sodiu sau litiu în episoadele moderat – severe de manie la 3 și 6 săptămâni sunt limitate; cu toate acestea, terapia asociată a fost bine tolerată. Datele au evidențiat un efect aditiv în săptămâna 3. Un al doilea studiu nu a evidențiat un efect aditiv în săptămâna 6.

Într-un studiu clinic, la pacienți cu episoade depresive din tulburarea afectivă bipolară tip I sau tip II, Seroquel XR în doză de 300 mg pe zi, a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în scăderea scorului MADRS total.

În alte 4 studii clinice cu durată de 8 săptămâni, la pacienți cu episoade depresive moderate până la severe în cadrul tulburării afective bipolare tip I sau II, Seroquel 300 mg și 600 mg a fost semnificativ superior față de placebo în: îmbunătățirea medie a scorului MADRS total, răspunsul terapeutic definit ca îmbunătățire cu minim 50% a MADRS total, în comparație cu scorul inițial. Nu s-a înregistrat nicio diferență de mărime a efectului la pacienții tratați cu 300 mg Seroquel față de cei tratați cu 600 mg. În faza de continuare a două dintre aceste studii, a fost demonstrat faptul că tratamentul pe termen lung, la pacienții ce au răspuns la Seroquel 300 mg sau 600 mg a fost eficace, în comparație cu placebo, în cazul simptomelor depresive, dar nu și în cazul simptomelor maniacale.

În două studii de prevenire a recurenței ce au evaluat quetiapina în asociere cu stabilizatorii de dispoziție, la pacienții cu episoade de manie, depresie sau episoade mixte, asocierea cu quetiapina a fost superioară monoterapiei cu stabilizatori ai dispoziției, în prelungirea timpului până la prima recădere a oricărui tip de episod (manie, mixt sau depresiv). Quetiapina a fost administrată de 2 ori pe zi, până la o doză totală de 400-800 mg, în asociere cu litiu sau valproat.

Într-un studiu pe termen lung (cu durată de până la 2 ani de tratament) care a evaluat prevenirea recurenței la pacienți tratați pentru un episod afectiv maniacal, depresiv sau mixt quetiapina a fost superioară față de placebo în ceea ce privește durata de timp până la apariția unui nou eveniment de tulburare bipolară (maniacal, mixt sau depresiv) la pacienții cu tulburare bipolară de tip I. Numărul de pacienți cu un eveniment de tulburare bipolară a fost de 91 (22,5%) în grupul cu quetiapină, 208 (51,5%) în grupul cu placebo și 95 (26,1%) în grupul cu litiu. La pacienții care au răspuns la quetiapină, când s-a comparat continuarea tratamentului cu quetiapină cu trecerea la litiu, rezultatele au indicat faptul că o trecere la tratamentul cu litiu nu pare să se asocieze cu o creștere a duratei de timp până la recurența unui eveniment de tulburare bipolară.

### **Episoade depresive majore în cadrul TDM**

Doă studii cu durată scurtă (6 săptămâni) au inclus pacienți care au prezentat un răspuns inadecvat la cel puțin un antidepresiv. Administrarea Seroquel XR 150 mg și 300 mg/zi, ca terapie adjuvantă la un tratament curent cu un antidepresiv (amitriptilină, bupropion, citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralina sau venlafaxină) a demonstrat superioritate față de monoterapia cu antidepresiv în ceea ce privește ameliorarea simptomelor de depresie evaluată prin îmbunătățirea scorului total MADRS (modificare medie a CMMP comparativ cu placebo de 2-3,3 puncte).

Eficacitatea și siguranța tratamentului pe termen lung la pacienții cu TDM nu au fost evaluate în cazul terapiei adjuvante, însă acestea au fost evaluate la pacienții adulți tratați cu monoterapie (vezi mai jos).

Următoarele studii au fost efectuate cu Seroquel XR administrat ca monoterapie; totuși Seroquel XR este indicat numai pentru utilizarea ca și terapie adjuvantă:

În cadrul a 3 din patru studii cu durată scurtă (de până la 8 săptămâni) cu monoterapie, la pacienții cu tulburare depresivă majoră, Seroquel XR 50 mg, 150 mg și 300 mg/zi a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în ceea ce privește ameliorarea simptomelor de depresie, evaluată prin îmbunătățirea scorului total MADRS (Scala de evaluare a depresiei Montgomery- Åsberg) (modificare medie a CMMP comparativ cu placebo de 2-4 puncte).

În cadrul unui studiu asupra prevenției recăderii efectuat cu monoterapie, pacienții cu episoade depresive stabilizați cu tratament în regim deschis cu Seroquel XR administrat timp de cel puțin 12 săptămâni au fost randomizați în grupul de tratament cu Seroquel XR o dată pe zi, fie în grupul placebo timp de până la 52 de săptămâni. Doza medie de Seroquel XR în timpul fazei randomizate a fost de 177 mg/zi. Incidența recăderii a fost de 14,2% la pacienții tratați cu Seroquel XR și de 34,4% la pacienții din grupul placebo.

În cadrul unui studiu de scurtă durată (9 săptămâni) efectuat la pacienți vârstnici fără demență (cu vârsta cuprinsă între 66 și 89 de ani) cu tulburare depresivă majoră, Seroquel XR administrat în doză variabilă în intervalul 50 mg -300 mg/zi a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în ceea ce privește ameliorarea simptomelor de depresie, evaluată prin îmbunătățirea scorului total MADRS (modificare medie a CMMP comparativ cu placebo -7,54). În cadrul acestui studiu, pacienților repartizați randomizat în grupul de tratament cu Seroquel XR li s-au administrat 50 mg/zi în zilele 1-3, doza a putut fi crescută la 100 mg/zi în ziua 4, 150 mg/zi în ziua 8 și până la 300 mg/zi în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea individuală. Doza medie de Seroquel XR a fost de 160 mg/zi. Cu excepția incidenței simptomelor extrapiramidale (vezi pct. 4.8 și „Siguranța clinică” de mai jos), tolerabilitatea pacienților vârstnici la administrarea Seroquel XR o dată pe zi a fost comparabilă cu cea observată la adulți (cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani). Procentul de pacienți randomizați, cu vârsta peste 75 de ani a fost de 19%.

### ***Siguranța clinică***

În studiile clinice pe termen scurt, placebo-controlate, la pacienți cu schizofrenie și episoade maniacale din tulburarea afectivă bipolară, incidența totală a simptomelor extrapiramidale a fost similară cu cea pentru placebo (schizofrenie: 7,8% pentru quetiapină și 8% pentru placebo; episoade maniacale din tulburarea afectivă bipolară: 11,2% pentru quetiapină și 11,4% pentru placebo). În studii clinice de scurtă durată, placebo controlate, efectuate la pacienți cu TMD și depresie bipolară, au fost observate incidențe mai mari ale simptomelor extrapiramidale la pacienții tratați cu quetiapină comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice pe termen scurt, placebo-controlate la pacienți cu episoade depresive din tulburarea afectivă bipolară, incidența totală a simptomelor extrapiramidale a fost de 8,9% pentru quetiapină comparativ cu 3,8% pentru placebo. În studiile clinice de scurtă durată, controlate placebo, cu monoterapie, efectuate la pacienți cu tulburare depresivă majoră, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 5,4% în cazul Seroquel XR și de 3,2% în cazul placebo. În cadrul unui studiu clinic de scurtă durată, controlat placebo, cu monoterapie, efectuat la pacienți vârstnici cu tulburare depresivă majoră, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 9,0% în cazul Seroquel XR și 2,3% în cazul placebo. Atât în cazul depresiei bipolare, cât și în cazul TDM incidența reacțiilor adverse individuale (de exemplu acatizie, tulburări extrapiramidale, tremor, diskinezie, distonie, neliniște, contracții musculare involuntare, hiperactivitate psihomotorie și rigiditate musculară) nu a depășit 4% în nici un grup de tratament.

În cadrul studiilor clinice de scurtă durată, placebo controlate (cu durată de la 3 până la 8 săptămâni), cu doză fixă (50 până la 800 mg/zi), valoarea medie a creșterii în greutate la pacienții tratați cu quetiapină a variat între 0,8 kg în cazul dozei de 50 mg/zi, și 1,4 kg în cazul dozei zilnice de 600 mg (cu o creștere mai mică în cazul dozei zilnice de 800 mg), comparativ cu 0,2 kg în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo. Procentul pacienților tratați cu quetiapină a căror greutate a crescut cu  $\geq 7\%$  a variat de la 5,3% pentru doza zilnică de 50 mg, până la 15,5% pentru doza zilnică de 400 mg (cu o creștere în greutate mai mică pentru dozele zilnice de 600 și de 800 mg), comparativ cu 3,7% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Studiile de lungă durată referitoare la prevenția recăderii au avut o perioadă deschisă (de la 4 la 36 de săptămâni) pe durata căreia pacienții au fost tratați cu quetiapină, urmată de o perioadă randomizată

pe durata căreia pacienții au fost alocați în grupul de tratament cu quetiapină sau grupul placebo. În cazul pacienților randomizați în grupul de tratament cu quetiapină, creșterea în greutate medie pe durata perioadei deschise a fost de 2,56 kg și, la săptămâna 48 a perioadei randomizate, creșterea în greutate medie a fost de 3,22 kg, comparativ cu valorile inițiale din perioada deschisă. În cazul pacienților randomizați în grupul placebo, creșterea în greutate medie pe durata perioadei deschise a fost de 2,39 kg, iar la săptămâna 48 a perioadei randomizate, creșterea în greutate medie a fost de 0,89 kg, comparativ cu valorile inițiale din perioada deschisă.

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienții vârstnici cu psihoze în cadrul demenței, incidența evenimentelor cerebrovasculare la 100 pacienți ani nu a fost mai mare decât la pacienții tratați cu quetiapină față de cei tratați cu placebo.

În studiile placebo-controlate în monoterapie la pacienții cu număr de neutrofile la intrarea în studiu  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , incidența de apariție a cel puțin unei determinări de neutrofile  $<1,5 \times 10^9/l$  a fost de 1,72% la pacienții tratați cu quetiapină față de 0,73% la pacienții tratați cu placebo. În toate studiile clinice (placebo-controlate, deschise, cu comparator activ la pacienții cu un număr de neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  la intrarea în studiu), incidența de apariție a cel puțin unei determinări de neutrofile  $<0,5 \times 10^9/l$  a fost de 0,21% la pacienții tratați cu quetiapină și de 0% la cei cu placebo, iar incidența unui număr de neutrofile  $\geq 0,5 - <1,0 \times 10^9/l$  a fost de 0,75% la pacienții tratați cu quetiapină și 0,11% la cei tratați cu placebo.

### **Copii și adolescenți (cu vârste între 10 și 17 ani)**

Eficacitatea și siguranța Seroquel au fost evaluate într-un studiu placebo-controlat, de 3 săptămâni pentru tratamentul maniei (n = 284 pacienți din SUA cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani). Aproximativ 45% din populația de pacienți a fost diagnosticată și cu ADHD. În plus, a fost efectuat un studiu placebo-controlat de 6 săptămâni pentru tratamentul schizofreniei (n = 222 pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani). Din ambele studii au fost excluși pacienții despre care se cunoștea că nu răspund la terapia cu Seroquel. Tratamentul cu Seroquel a fost inițiat cu doza de 50 mg pe zi iar în ziua a doua a fost crescută la 100 mg la zi; apoi doza a fost ajustată treptat până la o doză dorită (400-600 mg pe zi în manie și 400-800 mg pe zi în schizofrenie), prin creșterea cu 100 mg pe zi în două sau trei prize zilnice.

În studiul cu pacienți cu manie, variația medie a scorului YMRS total la finalul studiului față de valorile inițiale (tratament activ versus placebo) a fost de -5,21 pentru Seroquel 400 mg pe zi și -6,56 pentru Seroquel 600 mg pe zi. Rata de răspuns terapeutic (definit ca ameliorarea YMRS  $\geq 50\%$ ) a fost de 64% pentru Seroquel 400 mg/zi, 58% pentru 600 mg pe zi și 37% în brațul placebo.

Într-un studiu la pacienți cu schizofrenie, variația medie a scorului PANSS total la finalul studiului față de valorile inițiale (tratament activ versus placebo) a fost de -8,16 pentru Seroquel 400 mg/zi și -9,29 pentru Seroquel 800 mg/zi. Nici regimul de tratament cu quetiapină în doză mică (400 mg/zi), nici cel în doză mare (800 mg/zi) nu a fost superior față de placebo în ceea ce privește procentajul de pacienți care au obținut un răspuns, definit drept o reducere  $\geq 30\%$  din valoarea de la debut a scorului total PANSS. Atât în manie, cât și în schizofrenie, dozele mai ridicate au determinat rate de răspuns mai reduse.

Nu sunt disponibile date referitoare la tratamentul de întreținere sau de prevenire a recurențelor la acest grup de vârstă.

Un studiu deschis, cu durata de 26 săptămâni, extensie a studiilor pe termen scurt (n = 380 pacienți), cu Seroquel în doze variabile cuprinse între 400 și 800 mg pe zi a oferit date de siguranță suplimentare. Creșterea tensiunii arteriale a fost raportată la copii și adolescenți în timp ce creșterea apetitului, simptomele extrapiramidale și creșterea prolactinei serice, au fost raportate cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți față de adulți (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **Simptomele extrapiramidale**

Într-un studiu pe termen scurt placebo-controlat, cu monoterapie, la pacienții adolescenți (13 și 17 ani) cu schizofrenie, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 12,9% pentru

quetiapină și 5,3% pentru placebo, cu toate că incidența evenimentelor adverse individuale (de exemplu acatisie, tremor, tulburări extrapiramidale, hipokinezie, neliniște, hiperactivitate psihomotorie, rigiditate musculară, diskinezie) nu a depășit 4,1% în niciun grup de tratament. Într-un studiu pe termen scurt placebo-controlat, cu monoterapie, la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu manie bipolară, incidența cumulate a simptomelor extrapiramidale a fost de 3,6% pentru quetiapină și 1,1% pentru placebo. Într-un studiu cu design deschis pe termen lung al Seroquel în schizofrenie și manie bipolară, incidența cumulată a SEP determinate de tratament a fost de 10%.

#### Creșterea în greutate

În studiile clinice pe termen scurt la pacienții copii și adolescenți (cu vârstă cuprinsă între 10 și 17 ani), 17% din pacienții tratați cu quetiapină și 2,5% din pacienții tratați cu placebo au prezentat o creștere  $\geq 7\%$  a greutății corporale. După efectuarea ajustării variațiilor greutății cu ritmul normal de creștere pe termen lung s-a considerat că variația greutății cu cel puțin  $\frac{1}{2}$  de deviație standard față de valoarea inițială a IMC (indicielui de masă corporală) reprezintă o creștere semnificativă clinic a greutății; 18,3% din pacienții tratați cu quetiapină au întrunit acest criteriu după 26 săptămâni de tratament.

#### Suicid/ideația suicidară sau agravarea stării clinice

În studii clinice controlate placebo pe termen scurt cu Seroquel la pacienți pediatrici cu schizofrenie, incidența evenimentelor asociate suicidului a fost de 1,4% (2/147) pentru quetiapină și 1,3% (1/75) pentru placebo la pacienții  $< 18$  ani. În studii controlate placebo pe termen scurt cu Seroquel la pacienți pediatrici cu manie bipolară, incidența evenimentelor asociate suicidului a fost de 1,0% (2/193) pentru quetiapină și 0% (0/90) pentru placebo la pacienții  $< 18$  ani.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Quetiapina are o absorbție bună după administrarea orală. Seroquel XR atinge concentrațiile plasmatice maxime pentru quetiapină și norquetiapină la aproximativ 6 ore după administrare ( $T_{max}$ ). Valoarea maximă a concentrației molare la starea de echilibru a metabolitului activ norquetiapina este de 35% din cea a quetiapinei.

Farmacocinetica quetiapinei și norquetiapinei sunt liniare pentru doze până la 800 mg pe zi. În cazul în care Seroquel XR este administrat o dată pe zi și comparat cu aceeași doză de quetiapină fumarat formă cu eliberare imediată (Seroquel IR) administrat două prize zilnice, aria de sub curbă (ASC) este echivalentă, dar concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) este cu 13% mai mică la echilibru. Când Seroquel XR este comparat cu Seroquel IR, ASC a metabolitului norquetiapină este cu 18% mai mică. Într-un studiu ce a evaluat efectele alimentelor asupra biodisponibilității quetiapinei, o masă hiperlipidică s-a arătat că determină o creștere semnificativă a  $C_{max}$  și ASC pentru Seroquel XR, de aproximativ 50% respectiv 20%. Nu se poate exclude faptul că efectul meselor hiperlipidice asupra quetiapinei din Seroquel XR poate fi și mai mare. În schimb, mesele ușoare nu au un efect semnificativ asupra  $C_{max}$  sau ASC al quetiapinei. Se recomandă ca Seroquel XR să se administreze o dată pe zi, fără alimente.

#### Distribuție

Quetiapina se leagă în proporție de 83% de proteinele plasmatice.

#### Metabolizare

Quetiapina se metabolizează în cantitate mare la nivel hepatic, mai puțin de 5% din doză se excretă în formă nemodificată în urină sau materiile fecale, demonstrată prin administrarea de quetiapină marcată radioactiv.

Investigațiile *in vitro* au stabilit că CYP 3A4 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea quetiapinei mediata de citocromul P450. Norquetiapina se formează și se elimină în principal prin intervenția CYP3A4.

Quetiapina și mai mulți dintre metabolii săi (inclusiv norquetiapina) s-au dovedit a fi inhibitori slabi ai activității *in vitro* a izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4 ale citocromului P450. Inhibarea *in*

*in vitro* a citocromului P450 se observă doar la concentrații de aproximativ 5 până la 50 ori mai mari decât cele observate în urma administrării unor doze terapeutice între 300 și 800 mg pe zi la oameni. Pe baza acestor rezultate *in vitro*, este puțin probabil că în urma administrării quetiapinei concomitent cu alte medicamente să rezulte o inhibiție semnificativă din punct de vedere clinic a citocromului P450, care să afecteze metabolizarea celui alt medicament. În urma studiilor efectuate la animale, se pare că quetiapina poate induce enzimele citocromului P450. Într-un studiu de interacțiune specifică la pacienți psihotici nu s-a înregistrat, însă, nici o creștere a activității citocromului P450 după administrarea de quetiapină.

#### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al quetiapinei și norquetiapinei este de aproximativ 7 ore, respectiv 12 ore. Aproximativ 73% din substanța activă radio-marcată se excretă în urină și 21% în materiile fecale; mai puțin de 5% din totalul substanței active radio-marcate se elimină nemodificată. Frația molară medie de quetiapină liberă și metabolitul plasmatic activ uman norquetiapina se excretă în proporție de < 5% în urină.

#### *Populații speciale*

##### Sex

Farmacocinetica quetiapinei nu diferă între bărbați și femei.

##### Vârstnici

Clearance-ul mediu al quetiapinei la vârstnici este cu aproximativ 30% până la 50% mai scăzut decât la adulții cu vârste cuprinse între 18 și 65 ani.

##### Insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei a fost mai mic cu aproximativ 25% la subiecții cu insuficiență renală severă (cu clearance-ul creatininei mai scăzut de 30 ml/min și 1,73m<sup>2</sup>), dar valorile clearance-ului individual au fost în limite normale pentru subiecții fără această afecțiune.

##### Insuficiență hepatică

Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei scade cu aproximativ 25% în cazul persoanelor cu insuficiență hepatică cunoscută (ciroză hepatică alcoolică compensată). Deoarece quetiapina are o metabolizare hepatică intensă, la pacienții cu insuficiență hepatică este de așteptat să apară concentrații plasmatice crescute ale acesteia. Pot fi necesare ajustări ale dozelor în cazul acestor pacienți (vezi pct. 4.2).

#### **Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 – 17 ani)**

Datele farmacocinetice au fost colectate de la un eșantion de 9 copii între 10 și 12 ani și 12 adolescenți, care primeau un tratament de menținere cu 400 mg quetiapină de două ori pe zi. La atingerea stării de echilibru, concentrațiile plasmatice ale quetiapinei, la copii și adolescenți (10-17 ani), au fost în general asemănătoare cu cele de la adulți, deși  $C_{max}$  la copii a fost la limita superioară a intervalului observat la adulți. ASC și  $C_{max}$  pentru metabolitul activ, norquetiapina, au fost mai ridicate, aproximativ 62%, respectiv 49% la copii (10-12 ani) și 28%, respectiv 14% la adolescenți (13-17 ani), în comparație cu adulții.

Nu sunt disponibile informații pentru Seroquel XR la copii și adolescenți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În urma unor studii de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo* nu s-a evidențiat efect genotoxic. În studiile efectuate la animale de laborator care au fost expuse la valori clinic relevante s-au observat următoarele reacții adverse, care nu au fost încă confirmate și de studiile pe termen lung: la șobolani, s-a observat depunerea de pigment la nivelul glandei tiroide; la maimuțele cynomolgus s-a observat hipertrofia celulelor foliculare tiroidiene, o scădere a valorii plasmatice a T<sub>3</sub>, scăderea concentrației hemoglobinei și scăderea numărului de eritrocite și leucocite; iar la câini s-a observat opacifierea cristalinului și cataractă.

Luând în considerare aceste date, trebuie apreciat raportul dintre beneficiile terapiei cu quetiapină și riscurile în ce privește siguranța pacientului.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină  
Citrat de sodiu  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu  
Hipromeloză

#### *Film*

Hipromeloză  
Macrogol  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172) (comprimate de 50, 200 și 300 mg)  
Oxid roșu de fer (E 172) (comprimate de 50 mg)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

<i>Concentrația comprimatului</i>	<i>Conținutul cartonului (ambalajului)</i>	<i>Blistere</i>
<b>50 mg, 150 mg 200 mg, 300 mg and 400 mg</b>	<i>10 comprimate</i>	<i>1 blister a 10 comprimate</i>
	<i>30 comprimate</i>	<i>3 blistere a câte 10 comprimate</i>
	<i>50 comprimate</i>	<i>10 blistere a câte 5 comprimate</i>
	<i>50 comprimate</i>	<i>5 blistere a câte 10 comprimate</i>
	<i>60 comprimate</i>	<i>6 blistere a câte 10 comprimate</i>
	<i>100 comprimate</i>	<i>10 blistere a câte 10 comprimate</i>
	<i>100 comprimate</i>	<i>100 blistere a câte 1 comprimat</i>

Este posibil ca nu poate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

- 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**
- 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

## **ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel XR 50 mg comprimate cu eliberare prelungită  
quetiapină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat cu eliberare prelungită conține 50 mg quetiapină (sub formă de fumarat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză monohidrat (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită  
30 comprimate cu eliberare prelungită  
50 comprimate cu eliberare prelungită  
60 comprimate cu eliberare prelungită  
100 comprimate cu eliberare prelungită

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nu împărțiți, mestecați sau sfărâmați comprimatele  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}  
<{tel}>

<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Seroquel XR 50 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**FOLIE DE BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel XR 50 mg comprimate cu eliberare prelungită  
quetiapină

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

AstraZeneca

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel XR 150 mg comprimate cu eliberare prelungită  
quetiapină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat cu eliberare prelungită conține 150 mg quetiapină (sub formă de fumarat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză monohidrat (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită  
30 comprimate cu eliberare prelungită  
50 comprimate cu eliberare prelungită  
60 comprimate cu eliberare prelungită  
100 comprimate cu eliberare prelungită

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nu împărțiți, mestecați sau sfărâmați comprimatele  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Seroquel XR 150 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**FOLIE DE BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel XR 150 mg comprimate cu eliberare prelungită  
quetiapină

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

AstraZeneca

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel XR 200 mg comprimate cu eliberare prelungită  
quetiapină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat cu eliberare prelungită conține 200 mg quetiapină (sub formă de fumarat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză monohidrat (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită  
30 comprimate cu eliberare prelungită  
50 comprimate cu eliberare prelungită  
60 comprimate cu eliberare prelungită  
100 comprimate cu eliberare prelungită

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nu împărțiți, mestecați sau sfărâmați comprimatele  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}  
<{tel}>

<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Seroquel XR 200 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**FOLIE DE BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel XR 200 mg comprimate cu eliberare prelungită  
quetiapină

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

AstraZeneca

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel XR 300 mg comprimate cu eliberare prelungită  
quetiapină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat cu eliberare prelungită conține 300 mg quetiapină (sub formă de fumarat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză monohidrat (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită  
30 comprimate cu eliberare prelungită  
50 comprimate cu eliberare prelungită  
60 comprimate cu eliberare prelungită  
100 comprimate cu eliberare prelungită

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nu împărțiți, mestecați sau sfărâmați comprimatele  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}  
<{tel}>

<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Seroquel XR 300 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**FOLIE DE BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel XR 300 mg comprimate cu eliberare prelungită  
quetiapină

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

AstraZeneca

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel XR 400 mg comprimate cu eliberare prelungită  
quetiapină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat cu eliberare prelungită conține 400 mg quetiapină (sub formă de fumarat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză monohidrat (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită  
30 comprimate cu eliberare prelungită  
50 comprimate cu eliberare prelungită  
60 comprimate cu eliberare prelungită  
100 comprimate cu eliberare prelungită

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Nu împărțiți, mestecați sau sfărâmați comprimatele  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}  
<{tel}>

<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Seroquel XR 400 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**FOLIE DE BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel XR 400 mg comprimate cu eliberare prelungită  
quetiapină

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

AstraZeneca

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

## **PROSPECTUL**

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

**SEROQUEL XR 50 mg, 150 mg, 200 mg , 300 mg, 400 mg comprimate cu eliberare prelungită**

Quetiapină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Seroquel XR și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Seroquel XR
3. Cum să utilizați Seroquel XR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Seroquel XR
6. Informații suplimentare

### **1. Ce este Seroquel XR și pentru ce se utilizează**

Seroquel XR conține o substanță numită quetiapină. Aceasta aparține unui grup de medicamente numite antipsihotice. Seroquel XR poate fi utilizat pentru tratarea mai multor afecțiuni cum sunt:

- Schizofrenie : afecțiune în care puteți vedea, auzi sau simți lucruri care nu sunt reale, de a crede lucruri care nu sunt adevărate sau de a vă simți neobișnuit de suspicios, anxios, confuz, vinovat, tensionat sau deprimat.
- Manie : afecțiune în care puteți simți stare de excitație, senzația de “plutire”, agitație, entuziasm sau hiperactivitate, tulburări de judecată inclusiv stare de agresivitate, comportament de distrugere
- Depresie bipolară și episoadele depresive majore din tulburarea depresivă majoră: afecțiune în care puteți să vă simțiți trist sau puteți să realizați că sunteți depresiv, aveți senzație de vinovăție, lipsă de energie, pierderea apetitului alimentar sau tulburări de somn.

Când Seroquel XR este luat pentru episoade majore de depresie din boli depresive majore, acesta va fi administrat ca și tratament adăugat la terapia cu un alt medicament folosit pentru tratamentul acestei afecțiuni.

Medicul dumneavoastră poate continua să vă prescrie Seroquel chiar dacă vă simțiți mai bine.

### **2. Înainte să luați Seroquel XR**

#### **Nu luați Seroquel XR**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la Seroquel XR sau la oricare dintre celelalte componente ale Seroquel XR (vezi pct. 6 Informații suplimentare);
- dacă folosiți anumite medicamente cum ar fi:
  - unele medicamente pentru HIV
  - medicamente cu structură azolică (pentru infecții fungice)
  - eritromicină sau claritromicină (pentru infecții)
  - nefazodonă (pentru depresie)

Nu luați Seroquel XR dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul sau farmacistul înainte de a lua Seroquel XR.

### **Aveți grijă deosebită când luați Seroquel XR**

Înainte de a începe să luați acest medicament, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă:

- dumneavoastră sau cineva din familie aveți sau ați avut orice fel de probleme cu inima, cum ar fi tulburările de ritm cardiac, sau dacă luați medicamente care influențează modul în care bate inima dumneavoastră;
- aveți tensiune arterială mică;
- ați avut accident vascular cerebral, mai ales dacă sunteți vârstnic;
- aveți probleme cu ficatul;
- ați avut vreodată convulsii;
- aveți diabet zaharat sau aveți riscul de a face diabet zaharat. În această situație, medicul dumneavoastră vă poate controla glicemia în timpul tratamentului cu Seroquel XR
- ați avut un număr scăzut de globule albe (ce poate fi sau nu datorat administrării altor medicamente).
- Sunteți o persoană vârstnică cu demență (pierderea funcției cerebrale). Dacă sunteți o astfel de persoană, Seroquel XR nu trebuie administrat deoarece clasa de medicamente din care face parte Seroquel XR poate determina creșterea riscului de accident vascular cerebral, sau în unele cazuri a riscului de deces, la persoanele vârstnice cu demență.
- dumneavoastră sau un alt membru al familiei ați avut în antecedente tulburări ale coagulării sângelui, deoarece medicamente ca acesta sunt asociate cu tulburări ale coagulării sângelui.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți:

- febră, rigiditate musculară severă, transpirații sau un grad scăzut de conștiență (o afecțiune numită “sindrom neuroleptic malign”). Poate fi necesar tratament medical de urgență.
- mișcări necontrolate, în special ale feței sau limbii.
- amețeli sau somnolență severă. Acest lucru poate crește riscul de producere a leziunilor accidentale (căderi) la pacienții vârstnici.

Aceste modificări pot fi datorate acestui tip de medicament.

### Gânduri de sinucidere și înrăutățirea depresiei

Dacă sunteți depresiv(ă), puteți să aveți gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide. Acestea se pot înrăutăți atunci când începeți tratamentul, deoarece aceste medicamente au nevoie de timp pentru a acționa, în general timp de 2 săptămâni sau mai mult. Aceste gânduri pot apărea dacă întrerupeți brusc administrarea tratamentului. Este mai probabil să aveți aceste gânduri dacă sunteți adult tânăr. Informațiile din studiile clinice au arătat o creștere a riscului de gânduri suicidare și/sau comportament suicidar la adulții tineri cu vârsta mai mică de 25 ani suferind de depresie.

Dacă aveți gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide, adresați-vă medicului sau mergeți la spital imediat.

Puteți să spuneți unui prieten sau rudă că sunteți depresiv(ă) și să-l rugați să citească acest prospect. Puteți să-l rugați să vă spună dacă crede că depresia s-a agravat, sau dacă îl îngrijorează orice altă modificare în comportamentul dumneavoastră.

S-a observat creșterea în greutate la pacienții care iau Seroquel XR. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizați periodic greutatea.

### **Folosirea altor medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, deoarece pot afecta mecanismul de acțiune al acestui medicament. Acestea includ și medicamentele ce se eliberează fără prescripție medicală, cât și medicamentele din plante medicinale.

Nu luați Seroquel XR dacă luați oricare din următoarele medicamente:

- unele medicamente pentru HIV

- medicamente cu structură azolică ( pentru infecții fungice)
- eritromicină sau claritromicină (pentru infecții)
- nefazodonă (pentru depresie)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare din următoarele medicamente:

- pentru tratamentul epilepsiei (fenitoină sau carbamazepină)
- medicamente pentru tensiune arterială mare
- barbiturice (pentru insomnie)
- tioridazină (alt medicament antipsihotic)
- medicamente care influențează modul în care bate inima dumneavoastră, de exemplu medicamente care determină dezechilibre electrolitice (concentrații scăzute de potasiu sau magneziu) cum sunt diureticele (pastile utilizate pentru eliminarea excesului de apă din corp) sau anumite antibiotice (medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor).

Înainte de a întrerupe tratamentul cu orice alt medicament, adresați-vă medicului.

#### **Utilizarea Seroquel XR cu alimente și băuturi**

- Efectul Seroquel XR poate fi influențat de ingestia concomitentă de alimente, iar din acest motiv trebuie să luați medicamentul cu cel puțin o oră înainte de masă sau înainte de culcare.
- Fiți atent cât alcool etilic consumați. Efectele asociate al alcoolului etilic și Seroquel XR pot să determine somnolență.
- Nu beți suc de grapefruit în timp ce luați Seroquel XR. Poate modifica modul de acțiune al medicamentului.

#### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, sau încercați să rămâneți gravidă sau alăptați, spuneți-i medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Seroquel XR. Nu trebuie să luați Seroquel XR în timpul sarcinii, dacă nu ați discutat cu medicul asupra acestui lucru. Seroquel XR nu trebuie administrat în timpul alăptării.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament s-ar putea să vă facă somnoros. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când nu vedeți în ce fel vă afectează acest medicament.

#### **Informații importante privind unele componente ale Seroquel XR**

Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

### **3. Cum să luați Seroquel XR**

Utilizați întotdeauna Seroquel XR exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră va decide doza de început. Doza de întreținere (doza zilnică) va depinde de boala și de nevoile dumneavoastră, dar de obicei va fi între 150 mg și 800 mg.

- Veți lua comprimatele o singură dată pe zi.
- Nu împărțiți, mestecați sau sfărâmați comprimatele
- Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă
- Luați medicamentele fără mâncare (cu cel puțin o oră înainte de masă sau la culcare, după indicația medicului)
- Nu beți suc de grapefruit în timp ce luați Seroquel XR. Poate influența modul de acțiune al medicamentului.
- Nu întrerupeți luarea comprimatelor chiar dacă vă simțiți mai bine, până când medicul dumneavoastră nu vă spune acest lucru.

### **Afecțiuni ale ficatului**

Dacă aveți o afecțiune a ficatului, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

### **Pacienți vârstnici**

Dacă sunteți vârstnic, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

### **Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani**

Seroquel nu trebuie utilizat de către copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani.

### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Seroquel XR**

Dacă luați mai mult Seroquel XR decât doza prescrisă, puteți să vă puteți simți somnoros, amețit și să prezentați bătăi anormale ale inimii. Adresați-vă imediat medicului sau celui mai apropiat spital pentru recomandări. Luați comprimatele de Seroquel XR cu dumneavoastră.

### **Dacă uitați să luați Seroquel XR**

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza uitată imediat ce vă aduceți aminte. Dacă se apropie momentul pentru doza următoare, așteptați până atunci. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Seroquel XR**

Dacă întrerupeți brusc tratamentul cu Seroquel XR, este posibil să nu mai puteți dormi (insomnie), să vă fie greață sau pot să apară dureri de cap, diaree, vărsături, amețeli sau iritabilitate. Medicul dumneavoastră s-ar putea să vă recomande să reduceți doza treptat înainte de oprirea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, Seroquel XR poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Reacții adverse foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 din 10 persoane):

- Amețeli (pot duce la cădere), dureri de cap, uscăciunea gurii
- Somnolență (poate să dispară în timp dacă continuați să luați Seroquel XR) (poate duce la cădere)
- Simptome ale sindromului de întrerupere a tratamentului – apar la întreruperea tratamentului cu Seroquel XR – și includ: imposibilitatea de a dormi (insomnie), senzația de rău (greață), durere de cap, diaree, stare de rău (vărsături), amețeli și iritabilitate. Este recomandată întreruperea treptată pe o perioadă de cel puțin 1-2 săptămâni.
- Creștere în greutate

**Reacții adverse frecvente** (afectează mai puțin de 1 din 10 persoane):

- Bătăi rapide ale inimii
- Nas înfundat
- Constipație, indigestie
- Stare de slăbiciune, leșin (poate duce la cădere)
- Umflarea brațelor sau picioarelor
- Scăderea tensiunii arteriale când vă ridicați în picioare. Aceasta poate să vă dea amețeli sau leșin (poate duce la cădere).
- Creșterea concentrației de zahăr din sânge
- Vedere încețoșată
- Mișcări musculare anormale. Acestea includ o dificultate în a începe mișcarea musculară, tremurături, agitație sau rigiditate musculară neînsoțită de durere.
- Vise anormale și coșmaruri

- Senzație de foame mai mare, creșterea apetitului
- Iritabilitate
- Tulburări ale vorbirii și limbajului
- Gânduri de sinucidere și agravarea depresiei dumneavoastră

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (afectează mai puțin de 1 din 100 de persoane):

- Convulsii
- Reacții alergice care pot include apariția de umflături pe piele, tumefacția pielii și tumefacție în jurul gurii
- Senzație neplăcută în picioare (numită și sindromul picioarelor neliniștite)
- Dificultate la înghițire
- Mișcări care nu pot fi controlate, în special ale feței sau limbii

**Reacții adverse rare** (afectează mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

- Temperatură mare (febră), dureri de gât care durează de mult timp sau ulcere la nivelul gurii, respirație rapidă, transpirații, rigiditate musculară, stare marcată de slăbiciune sau leșin
- Îngălbenirea pielii și a ochilor (icter)
- O erecție de lungă durată și dureroasă (priapism)
- Umflarea sânilor și secreție lactată neașteptată ( galactoree )
- Cheaguri de sânge în special în venele de la nivelul membrelor inferioare (simptomele includ umflături, durere și roșeață la nivelul membrelor inferioare); aceste cheaguri de sânge se pot deplasa prin vasele de sânge până la plămâni unde pot determina simptome ca durere în piept și dificultate la respirație. Dacă observați oricare din aceste simptome adresați-vă imediat medicului.

**Reacții adverse foarte rare** (afectează mai puțin de 1 din 10000 de persoane):

- Agravarea unui diabet zaharat pre-existent
- Inflamarea ficatului (hepatită)
- Înroșirea severă a pielii, bășici sau pete roșii pe piele
- O reacție adversă severă (numită anafilaxie) ce determină dificultate la respirare sau șoc
- Umflarea rapidă a pielii, mai ales în jurul ochilor, buzelor și gâtului (angioedem)

Clasa de medicamente din care face parte Seroquel XR, poate să determine tulburări de ritm cardiac, ce pot fi grave sau chiar să evolueze spre deces.

Unele reacții adverse pot fi constatate numai la analizele de sânge. Acestea includ creșterea cantității unor grăsimi din sânge (trigliceride și colesterolul total) sau a cantității de zahăr din sânge, scăderea numărului unor tipuri de celule din sânge și creșterea hormonului prolactină, care poate avea, în cazuri rare, următoarele consecințe:

- La bărbați și femei umflarea sânilor și secreție lactată neașteptată
- La femei poate să nu apară menstruația sau să apară menstruații neregulate

De aceea, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să faceți o analiză a sângelui din când în când.

### **Copii și adolescenți**

Reacțiile adverse care pot fi întâlnite la adulți pot să apară, și la copii și adolescenți.

Următoarele reacții adverse au fost observate numai la copii și adolescenți:

**Foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 din 10 persoane):

- Creșterea tensiunii arteriale

Următoarele reacții adverse au fost observate mai frecvent la copii și adolescenți:

**Foarte frecvente** (afectează mai mult de 1 din 10 persoane)

- Creșterea cantității unui hormon, numit prolactină, în sânge. Aceasta poate duce uneori la:
- mărirea volumului sânilor și secreție neașteptată de lapte la băieți și fete
  - absența ciclului menstrual sau ciclu menstrual neregulat la fete
- Creșterea poftei de mâncare
- Mișcări musculare anormale. Acestea includ dificultate la începerea mișcărilor musculare, tremurături, senzație de neliniște sau rigiditate musculară fără durere.

## 5. Cum se păstrează Seroquel XR

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Seroquel XR după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Seroquel XR nu necesită condiții speciale de păstrare. Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Informații suplimentare

### Ce conține Seroquel XR

- Substanța activă este quetiapina. Comprimatele de Seroquel XR conțin 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg quetiapină (sub formă de fumarat).
- Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatelor: celuloză microcristalină, citrat de sodiu, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, hipromeloză.

Filmul comprimatelor: hipromeloză, macrogol, dioxid de titan (E 171). Comprimatele de 50mg, 200mg, 300 mg conțin de asemenea oxid galben de fer (E 172) și comprimatele de 50 mg conțin oxid roșu de fer (E 172).

### Cum arată Seroquel XR și conținutul ambalajului

Seroquel XR se prezintă sub formă de comprimate filmate în formă de capsulă, biconvexe, imprimate cu „XR” și concentrația pe o față. Comprimatele de 50 mg sunt de culoare portocalie; cele de 150 mg sunt de culoare albă, cele de 200 mg sunt de culoare galbenă, cele de 300mg sunt de culoare galben-pal, cele de 400mg sunt de culoare albă.

Sunt înregistrate ambalaje cu 10, 30, 50, 60 and 100 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

<[A se completa la nivel național]>

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Acest produs medicamentos este autorizat în statele membre ale SEE, cu următoarele nume:**

Tară	Nume înregistrat
Austria	Seroquel XR
Belgium	Seroquel XR
Bulgaria	Seroquel XR

Cyprus	Seroquel XR
Czech Republic	Seroquel Prolong
Denmark	Seroquel Prolong
Estonia	Seroquel XR
Finland	Seroquel Prolong
Germany	Seroquel Prolong
Greece	Seroquel XR
Hungary	Seroquel XR
Iceland	Seroquel Prolong
Ireland	Seroquel XR
Italy	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Latvia	Seroquel XR
Lithuania	Seroquel XR
Luxembourg	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Netherlands	Seroquel XR
Norway	Seroquel Depot
Poland	Seroquel XR
Portugal	Seroquel SR
Romania	Seroquel XR
Slovakia	Seroquel XR
Slovenia	Seroquel SR
Spain	Seroquel Prolong
Sweden	Seroquel Depot
Marea Britanie	Seroquel XL

**Acest prospect a fost actualizat în {LL/AAAA}.**

**ANEXA IV**

**CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, se asigură că următoarele condiții sunt îndeplinite de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață:

- Actualizarea protocoalelor pentru următoarele studii de siguranță post-autorizare (SSPA) în curs pentru colectarea de date de siguranță pe termen lung privind quetiapina XR la pacienții cu TDM:
  - Studiu de monitorizare a evenimentelor de modificare a prescripțiilor (M-PEM);
  - Studiu privind baza de date cercetare cu practici generale (GPRD);

Protocoalele modificate trebuie prezentate statului membru de referință în decurs de două luni de la avizul CHMP privind această procedură de sesizare.

- Efectuarea următoarelor noi studii SSPA la pacienți cu TDM pentru caracterizarea suplimentară a siguranței și utilizării pe termen lung a quetiapinei XR, inclusiv în contextul de îngrijire specializată:
  - Studiu suedez de corelare a evidențelor (SE-RLS) în conformitate cu un protocol agreat. Protocolul trebuie prezentat statului membru de referință în decurs de două luni de la avizul CHMP privind această procedură de sesizare.
  - Efectuarea noului studiu multinațional de utilizare a medicamentului la nivelul UE (EU DUS) în conformitate cu un protocol agreat. Protocolul trebuie prezentat statului membru de referință în decurs de două luni de la avizul CHMP privind această procedură de sesizare.
- O versiune actualizată a planului de management al riscului trebuie prezentată până la 30 septembrie 2010 în concordanță cu prezentarea anuală a raportului periodic actualizat privind siguranța pentru Seroquel XR și cu reflectarea condițiilor de mai sus.