

**ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI DOSAGGI DEI MEDICINALI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
BE – Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
BE – Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
BE – Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
BE – Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
BE – Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
CY – Cipro	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
CY – Cipro	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
CY – Cipro	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
CY – Cipro	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
DE - Germania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
DE - Germania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
DE - Germania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
DE - Germania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
DE - Germania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
DK - Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
DK - Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
DK - Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
DK - Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
DK - Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
EL – Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 50 mg	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
EL – Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 150 mg	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
EL – Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 200 mg	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
EL – Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 300 mg	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
EL – Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 400 mg	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
ES- Spagna	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
ES- Spagna	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
ES- Spagna	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
ES- Spagna	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
ES- Spagna	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
FI – Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
FI – Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
FI – Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
FI – Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
FI – Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
IS – Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
IS – Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
IS – Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
IS – Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
IS - Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
IE - Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
IE - Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
IE - Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
IE - Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
IE - Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
LU - Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
LU - Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
LU - Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
LU - Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
LU - Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
NL - Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
NL - Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
NL - Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
NL - Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
NL - Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
NO- Norvegia	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
NO- Norvegia	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
NO- Norvegia	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
NO- Norvegia	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
NO- Norvegia	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
PT - Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
PT - Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
PT - Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio, Indirizzo</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
PT - Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
PT - Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
SE - Svezia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
SE - Svezia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
SE - Svezia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
SE - Svezia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
SE - Svezia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLI ILLUSTRATIVO PRESENTATI  
DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI SEROQUEL XR E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (vedere allegato I)

La quetiapina è un agente antipsicotico atipico che insieme al suo metabolita attivo, la norquetiapina, interagisce con diversi neurorecettori. Come per altri agenti antipsicotici l'esatto meccanismo d'azione della quetiapina è sconosciuto, ma la combinazione tra antagonismo recettoriale e maggiore selettività della serotonina 5HT<sub>2</sub> relativa ai recettori della dopamina D<sub>2</sub> può contribuire alla sua attività psicoattiva e alle sue proprietà di stabilizzazione del tono dell'umore.

Le compresse a rilascio prolungato di Seroquel XR (quetiapina fumarato) con dosaggio di 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg sono autorizzate nell'Unione europea, tramite procedure di mutuo riconoscimento e decentrate, per le seguenti indicazioni:

- trattamento della schizofrenia, inclusa la prevenzione delle recidive in pazienti schizofrenici stabili che sono stati trattati con Seroquel XR;
- trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare;
- trattamento degli episodi depressivi maggiori associati a disturbo bipolare;
- prevenzione delle recidive in pazienti affetti da disturbo bipolare, pazienti che hanno risposto al trattamento con quetiapina per la cura degli episodi maniacali o depressivi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH), Astra Zeneca AB, ha presentato una richiesta di modifica di tipo II ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Seroquel XR (NL/H/156/08-011/II/058) attraverso la procedura di mutuo riconoscimento (MRP), allo scopo di includere il trattamento di episodi ricorrenti in pazienti con disturbi depressivi maggiori (MDD), escluso l'utilizzo come trattamento iniziale e solo per pazienti che non possono essere curati in maniera appropriata con trattamenti antidepressivi alternativi. Tale richiesta è stata respinta da tutti gli Stati membri coinvolti in data 15 maggio 2009.

Il 22 maggio 2009 il MAH ha avviato una procedura di deferimento ex articolo 6, paragrafo 13, del Regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione, chiedendo al CHMP di considerare se sia appropriato introdurre Seroquel XR, a un dosaggio giornaliero di 50–300 mg, in pazienti colpiti da disturbi depressivi maggiori, escludendo l'utilizzo come trattamento iniziale e solo per pazienti che non possono essere curati in maniera appropriata con trattamenti antidepressivi alternativi.

Il CHMP ha rivalutato i dati presentati dal MAH nella modifica di tipo II secondo la procedura di mutuo riconoscimento e le informazioni aggiuntive presentate dal MAH in forma scritta e verbale durante la procedura di deferimento.

#### **Efficacia**

Il MAH ha presentato sei studi in monoterapia e due studi come trattamento aggiuntivo (add-on).

Gli effetti della quetiapina in una popolazione generale colpita da MDD sono stati illustrati in cinque studi in monoterapia controllati con placebo (compreso uno studio su soggetti anziani). Nei due studi add-on la quetiapina ha mostrato effetti rilevanti dal punto di vista statistico e clinico rispetto al placebo in pazienti con risposta inadeguata ad almeno un trattamento antidepressivo iniziale. Nello studio sulla prevenzione delle recidive (monoterapico), sempre in una popolazione generale colpita da MDD, ma dopo 14–26 settimane di trattamento in aperto, i pazienti con risposta sono stati randomizzati alla continuazione del trattamento con quetiapina o placebo per un massimo di 52 settimane e hanno mostrato risultati rilevanti dal punto di vista clinico a favore del trattamento attivo.

Sulla base dei dati disponibili e dopo avere interpellato il gruppo consultivo sulle neuroscienze cliniche (SAG-CNS), il CHMP ha ritenuto che gli studi condotti non abbiano esaminato esplicitamente l'efficacia nelle indicazioni terapeutiche applicate dal MAH, cioè la monoterapia in pazienti con episodi ricorrenti di depressione maggiore non gestibili in maniera appropriata con antidepressivi alternativi. Gli studi monoterapici controllati con placebo non hanno analizzato la popolazione

bersaglio, e il profilo di sicurezza potenzialmente migliore degli antidepressivi alternativi ha precluso un bilancio positivo tra efficacia e sicurezza nell'indicazione richiesta.

Tuttavia è stato notato che, sulla base di prove indirette a supporto, ci si può attendere un effetto dopo l'insuccesso attuale o pregresso (risposta insufficiente o intolleranza) con uno o due antidepressivi. Pertanto, è stato considerato il potenziale beneficio come terapia aggiuntiva.

L'efficacia a breve termine dimostrata dai due studi add-on in pazienti con risposta inadeguata al trattamento antidepressivo iniziale in monoterapia si è bilanciata positivamente con il già noto profilo di sicurezza della quetiapina. Inoltre, pur riconoscendo la mancanza di dati relativi all'efficacia a lungo termine per la terapia aggiuntiva, il CHMP ha considerato accettabile l'estrapolazione dei dati dallo studio monoterapico sulla prevenzione delle recidive.

Il CHMP ha concluso che esiste un potenziale beneficio nell'uso della quetiapina come terapia aggiuntiva per gli episodi depressivi maggiori in pazienti affetti da MDD con risposta subottimale alla monoterapia antidepressiva.

### **Sicurezza**

Il profilo di sicurezza nella popolazione colpita da MDD si è dimostrato coerente con il profilo di sicurezza già noto della quetiapina in altre indicazioni.

Gli studi monoterapici a breve termine hanno mostrato che i pazienti trattati con quetiapina avevano più eventi avversi e un maggiore tasso di abbandono dovuto agli eventi avversi rispetto ai controlli attivi con inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, duloxetina ed escitalopram. Con la quetiapina le reazioni avverse più comunemente riportate erano sechezza delle fauci, sedazione e sonnolenza; nausea e cefalea sono state rilevate con maggiore frequenza tra i controlli attivi.

Il profilo di sicurezza complessivo nei pazienti anziani è simile a quello nei pazienti adulti più giovani; tuttavia nei primi è stata osservata una maggiore frequenza di sonnolenza, capogiri e sintomi extrapiramidali (EPS).

Non vi sono dati sulla sicurezza a lungo termine con controllo attivo per i pazienti MDD, e i dati di ritiro degli studi randomizzati controllati con placebo hanno valore limitato a causa della diminuzione del numero di pazienti con il tempo. Ciononostante, il CHMP ha osservato che la configurazione degli eventi avversi nella fase randomizzata di questo studio è simile a quella degli studi a breve termine.

Il CHMP ha concluso che il profilo di sicurezza per le terapie aggiuntive negli studi a breve termine era simile alla sicurezza dimostrata dalla monoterapia. Tuttavia, il Comitato ha concordato sul fatto che è necessario stabilire la sicurezza a lungo termine per la terapia aggiuntiva, considerando il numero potenzialmente elevato di combinazioni possibili e i potenziali problemi di sicurezza a lungo termine identificati (cioè le variazioni metaboliche e gli eventi EPS). Il CHMP ha convenuto che i potenziali problemi di sicurezza a lungo termine potrebbero essere gestiti aggiornando le avvertenze nel materiale informativo del prodotto e raccogliendo dati negli studi già in corso e in nuovi studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione (PASS) che saranno inclusi nel programma di gestione dei rischi aggiornato.

Sulla base delle considerazioni precedenti, si ritiene positivo il rapporto rischi/benefici per Seroquel XR come terapia aggiuntiva negli episodi depressivi maggiori in pazienti affetti da MDD che hanno avuto una risposta subottimale alla monoterapia antidepressiva iniziale alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

## **MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Considerando quanto segue:

- Il Comitato ha esaminato il deferimento ex articolo 6, paragrafo 13, del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione, per Seroquel XR e denominazioni associate avviato dal MAH (vedere allegato I).
- Il CHMP ha valutato l'appropriatezza dell'introduzione di Seroquel XR a dosaggi giornalieri di 50-300 mg in pazienti affetti da disturbi depressivi maggiori, escludendo l'utilizzo come trattamento iniziale e solo per pazienti che non possono essere curati in maniera appropriata con trattamenti antidepressivi alternativi.
- Il Comitato ha considerato tutti i dati presentati relativi alla sicurezza e all'efficacia della quetiapina.
- Il CHMP ha riconosciuto che per la terapia aggiuntiva sono stati dimostrati effetti rilevanti in pazienti non rispondenti ad almeno un trattamento antidepressivo. Sebbene manchino dati relativi all'efficacia a lungo termine, il Comitato ha concluso che l'estrapolazione dei dati di mantenimento dagli studi monoterapici era accettabile .
- Il CHMP ha inoltre concluso che, nonostante la mancanza di dati sulla sicurezza a lungo termine, i potenziali problemi di sicurezza a lungo termine (in particolare le variazioni metaboliche e gli eventi EPS), comprese le possibili combinazioni di quetiapina come terapia aggiuntiva, devono essere gestiti in maniera appropriata raccogliendo i dati negli studi già in corso e in nuovi studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione che saranno inclusi nel programma di gestione dei rischi aggiornato.
- In riferimento al profilo di sicurezza di Seroquel, il CHMP ha considerato positivo il rapporto rischi/benefici per Seroquel XR come terapia aggiuntiva negli episodi depressivi maggiori in pazienti affetti da MDD che hanno avuto una risposta subottimale alla monoterapia antidepressiva iniziale.
- Il CHMP ha concluso che le informazioni sul prodotto relative alla quetiapina devono riflettere l'attuale mancanza di dati a lungo termine sull'utilizzo di quetiapina come terapia aggiuntiva per episodi depressivi maggiori in pazienti affetti da MDD con risposta subottimale alla monoterapia antidepressiva iniziale e ha quindi raccomandato che vengano modificate le sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

Il CHMP ha raccomandato di autorizzare la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per cui il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo si trovano nell'allegato III per Seroquel XR e denominazioni associate (vedere allegato I), conformemente alle condizioni definite nell'allegato IV.

**ALLEGATO III**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,  
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seroquel XR 50 mg compresse a rilascio prolungato  
Seroquel XR 150 mg compresse a rilascio prolungato  
Seroquel XR 200 mg compresse a rilascio prolungato  
Seroquel XR 300 mg compresse a rilascio prolungato  
Seroquel XR 400 mg compresse a rilascio prolungato

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Seroquel XR 50 mg contiene 50 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)  
Eccipiente : 119 mg di lattosio (anidro) per compressa  
Seroquel XR 150 mg contiene 150 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)  
Eccipiente : 71 mg di lattosio (anidro) per compressa  
Seroquel XR 200 mg contiene 200 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)  
Eccipiente : 50 mg di lattosio (anidro) per compressa  
Seroquel XR 300 mg contiene 300 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)  
Eccipiente : 47 mg di lattosio (anidro) per compressa  
Seroquel XR 400 mg contiene 400 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato)  
Eccipiente : 15 mg di lattosio (anidro) per compressa

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse a rilascio prolungato  
Seroquel XR 50 mg compresse di color pesca con l'incisione "XR 50" su un lato  
Seroquel XR 150 mg compresse di colore bianco con l'incisione "XR 150" su un lato  
Seroquel XR 200 mg compresse di colore giallo con l'incisione "XR 200" su un lato  
Seroquel XR 300 mg compresse di colore giallo chiaro con l'incisione "XR 300" su un lato  
Seroquel XR 400 mg compresse di colore bianco con l'incisione "XR 400" su un lato

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Seroquel XR è indicato per :

- trattamento della schizofrenia, compresa
  - prevenzione di recidiva in pazienti schizofrenici stabili in mantenimento con Seroquel XR.
- trattamento del disturbo bipolare:
  - per il trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi associati al disturbo bipolare
  - per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare
  - per la prevenzione di recidive nei pazienti con disturbo bipolare, nei pazienti in cui l'episodio maniacale o depressivo ha risposto al trattamento con quetiapina.
- trattamento complementare di episodi depressivi maggiori nei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) che hanno avuto una risposta sub-ottimale alla monoterapia antidepressiva (vedere Paragrafo 5.1). Prima di iniziare il trattamento, i medici devono prendere in considerazione il profilo di sicurezza di SEROQUEL XR (vedere paragrafo 4.4).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

Seroquel XR deve essere somministrato una volta al giorno, lontano dai pasti. Le compresse devono essere deglutite intere e non divise, masticate o frantumate.

**Adulti:**

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

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

**Per il trattamento degli episodi depressivi associati al disturbo bipolare**

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

**Per la prevenzione di recidive nel disturbo bipolare**

Per prevenire la recidiva di episodi maniacali, misti o depressivi nel disturbo bipolare, i pazienti responsivi a Seroquel XR per il trattamento acuto del disturbo bipolare devono proseguire la terapia con Seroquel XR allo stesso dosaggio somministrato alla sera prima di coricarsi. La dose di Seroquel XR può essere aggiustata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente in un intervallo compreso tra 300 mg e 800 mg/die. E' importante utilizzare la dose minima efficace per la terapia di mantenimento.

**Per il trattamento complementare di episodi depressivi maggiori associati al MDD:**

Seroquel XR deve essere somministrato prima di coricarsi. La dose giornaliera all'inizio della terapia è di 50 mg nei Giorni 1 e 2 e 150 mg nei Giorni 3 e 4. L'effetto antidepressivo è stato osservato alle dosi di 150 e 300 mg/die in studi clinici a breve termine come terapia complementare (con amitriptilina, bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina – vedere paragrafo 5.1) e alla dose di 50 mg/die negli studi clinici a breve termine in monoterapia. A dosi superiori aumenta il rischio di eventi avversi. I medici devono pertanto accertarsi che venga utilizzata la dose minima efficace per il trattamento, iniziando con 50 mg/die. L'eventuale incremento del dosaggio da 150 a 300 mg/die deve essere basato sulla valutazione del singolo paziente.

**Passaggio dalla terapia con Seroquel compresse a rilascio immediato:**

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

**Anziani:**

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

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

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

#### ***Bambini e Adolescenti:***

Seroquel XR non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa della mancanza di dati che ne supportino l'uso in questa fascia di età. I dati al momento disponibili su Seroquel provenienti da studi clinici controllati con placebo sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

#### ***Compromissione della funzionalità renale:***

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

#### ***Compromissione della funzionalità epatica:***

La quetiapina viene ampiamente metabolizzata a livello epatico. Pertanto, Seroquel XR deve essere usato con cautela nei pazienti con nota compromissione della funzionalità epatica, in modo particolare durante le fasi iniziali del trattamento. La dose iniziale per i pazienti con funzione epatica compromessa deve essere di 50 mg/die. L'aggiustamento della dose può avvenire con incrementi pari a 50 mg/die fino a raggiungere la dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

Poichè Seroquel XR è indicato per il trattamento della schizofrenia, del disturbo bipolare e per il trattamento complementare degli episodi depressivi maggiori nei pazienti con MDD, si deve tener conto del profilo di sicurezza del farmaco rispetto alla diagnosi del singolo paziente e alla dose da somministrare.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine nei pazienti con MDD non sono state valutate nel trattamento complementare, tuttavia l'efficacia e la sicurezza a lungo termine sono state analizzate in pazienti adulti in monoterapia (vedere paragrafo 5.1).

#### ***Bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni)***

Seroquel XR non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati che ne supportino l'uso in questa fascia di età. Gli studi clinici con Seroquel hanno evidenziato che in aggiunta al noto profilo di sicurezza osservato negli adulti (vedere paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si verificano con una frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento dell'appetito, innalzamento della prolattina sierica e sintomi extrapiramidali) ed uno di questi non era mai stato riportato precedentemente negli studi condotti su soggetti adulti (aumenti della pressione arteriosa). Nei bambini e negli adolescenti sono state osservate anche alterazioni dei test di funzionalità tiroidea.

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

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

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

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

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

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto Seroquel XR possono essere associate ad un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Oltre a ciò, queste patologie possono esistere in co-morbilità con episodi depressivi maggiori. Le stesse precauzioni seguite per il trattamento di pazienti con episodi depressivi maggiori devono perciò essere adottate durante il trattamento di pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici.

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

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

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

***Sintomi extrapiramidali:***

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

L'uso di quetiapina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione di agitazione soggettivamente spiacevole o stressante e dalla necessità di muoversi, spesso accompagnata da un'incapacità a rimanere seduti o fermi. Ciò è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che manifestino questi sintomi, l'incremento della dose potrebbe rivelarsi nocivo.

#### ***Discinesia tardiva:***

Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva si deve considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia con Seroquel XR. I sintomi di discinesia tardiva possono peggiorare o persino insorgere dopo l'interruzione del trattamento (vedere Paragrafo 4.8)

#### ***Sonnolenza e vertigini:***

Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi correlati, come sedazione (vedere Paragrafo 4.8). Negli studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare e disturbo depressivo maggiore, l'insorgenza di tale evento si verifica generalmente entro i primi 3 giorni di trattamento ed è prevalentemente di intensità da lieve a moderata. I pazienti con depressione bipolare ed i pazienti con episodi depressivi maggiori associati a MDD che sperimentano sonnolenza di grave intensità possono richiedere controlli più frequenti per un minimo di 2 settimane dall'insorgenza di sonnolenza o fino al miglioramento dei sintomi, e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

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

#### ***Patologie cardiovascolari:***

Seroquel XR deve essere usato con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari note, patologie cerebrovascolari o altre condizioni predisponenti all'ipotensione. La quetiapina può indurre ipotensione ortostatica, specialmente durante la fase iniziale di titolazione della dose, e pertanto in questo caso occorre considerare una riduzione del dosaggio o una titolazione più graduale. Un regime di titolazione più lento deve essere considerato nei pazienti con patologia cardiovascolare sottostante.

#### ***Crisi epilettiche:***

Gli studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di crisi epilettiche nei pazienti trattati con quetiapina o placebo. Come per gli altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con anamnesi di crisi epilettiche (vedere paragrafo 4.8).

#### ***Sindrome maligna da neurolettici:***

La sindrome maligna da neurolettici è stata associata al trattamento con farmaci antipsicotici, compresa quetiapina (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni cliniche comprendono ipertermia, alterazione dello stato mentale, rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo e aumento di creatinfosfochinasi. In tali circostanze, il trattamento con Seroquel XR deve essere interrotto e deve essere istituita un'appropriata terapia medica.

#### ***Neutropenia grave:***

Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati non comunemente casi di grave neutropenia (conta dei neutrofili  $<0,5 \times 10^9/L$ ). La maggior parte degli episodi di neutropenia grave si sono verificati entro un paio di mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata osservata un'apparente correlazione con il dosaggio. Nel corso dell'esperienza di post-commercializzazione la

sospensione della terapia con quetiapina ha indotto la risoluzione di casi di leucopenia e/o neutropenia. I possibili fattori di rischio per neutropenia comprendono una preesistente riduzione del numero di globuli bianchi (WBC) ed un'anamnesi di neutropenia iatrogena. La somministrazione di quetiapina deve essere interrotta nei pazienti con una conta dei neutrofili  $<1,0 \times 10^9/L$ . I pazienti devono essere controllati per possibili segni e sintomi di infezione, e la conta dei neutrofili deve essere regolarmente monitorata (fino a quando superi valori di  $1,5 \times 10^9/L$ ) (vedere paragrafo 5.1).

**Interazioni:**

Vedere anche paragrafo 4.5.

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

**Peso corporeo:**

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

**Iperglycemia:**

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

**Lipidi:**

Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati aumenti dei trigliceridi e del colesterolo LDL e totale, ed una riduzione del colesterolo HDL (vedere paragrafo 4.8). Gli aumenti dei lipidi devono essere gestiti in modo clinicamente appropriato.

**Rischio metabolico:**

A causa delle possibili variazioni di peso corporeo, glucosio ematico (vedere iperglicemia) e lipidi osservate negli studi clinici, può verificarsi un possibile peggioramento del profilo di rischio metabolico in singoli pazienti, che deve essere gestito in modo appropriato (vedere anche paragrafo 4.8).

**Prolungamento dell'intervallo QT:**

La quetiapina, negli studi clinici e durante l'uso secondo le istruzioni riportate nell'RCP, non è stata associata ad incrementi persistenti dell'intervallo QT assoluto. Nell'esperienza di post-commercializzazione il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato con quetiapina a dosi terapeutiche (vedere Paragrafo 4.8) e nel sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Come con altri antipsicotici, è necessaria cautela nella prescrizione di quetiapina a pazienti con patologie cardiovascolari o anamnesi familiare di prolungamento del QT. E' necessario prestare cautela anche nella prescrizione di quetiapina con farmaci noti per allungare l'intervallo QT o con neurolettici concomitanti, soprattutto nei soggetti anziani, nei pazienti con sindrome del QT lungo congenita, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassiemia o ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

### ***Sospensione:***

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

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

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

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

In una metanalisi eseguita su farmaci antipsicotici atipici, è stato riportato un incremento del rischio di morte rispetto al placebo nei pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza. Tuttavia, in due studi clinici con quetiapina controllati verso placebo della durata di 10 settimane nella stessa popolazione di pazienti (n=710); età media: 83 anni; range: 56-99 anni) l'incidenza di mortalità nei pazienti trattati con quetiapina è stata del 5,5% contro il 3,2% del gruppo trattato con placebo. I pazienti di questi studi sono deceduti per varie cause in linea con quanto atteso per questa popolazione. Questi dati non hanno stabilito una relazione causale tra il trattamento con quetiapina e la morte in pazienti anziani con demenza.

### ***Disfagia:***

Con quetiapina è stata riportata disfagia (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). La quetiapina deve essere utilizzata con cautela in pazienti a rischio di polmonite da aspirazione.

### ***Tromboembolismo venoso (VTE):***

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

### ***Informazioni aggiuntive:***

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

### ***Lattosio:***

Le compresse di Seroquel XR contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Poiché la quetiapina esplica la sua attività primariamente a livello del sistema nervoso centrale, Seroquel XR deve essere usato con cautela in associazione con altri farmaci ad attività centrale e con alcol.

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

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

La co-somministrazione di antidepressivi a base di imipramina (un noto inibitore del CYP 2D6) o fluoxetina (un noto inibitore del CYP 3A4 e del CYP 2D6) non altera in modo significativo il profilo farmacocinetico della quetiapina.

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

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

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

La somministrazione contemporanea di sodio valproato e quetiapina non influenza in modo clinicamente rilevante la farmacocinetica dei due prodotti.

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

La sicurezza e l'efficacia di quetiapina non sono ancora state stabilite durante il periodo della gravidanza umana. Finora non sono emerse indicazioni negative dai test sugli animali, tuttavia non sono stati esaminati i possibili effetti sull'occhio del feto. Pertanto Seroquel XR deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i benefici giustificano i potenziali rischi. In seguito all'uso di quetiapina in gravidanza, sono stati osservati sintomi da astinenza nei neonati.

Il grado di escrezione di quetiapina nel latte materno è sconosciuto. Le donne che allattano al seno devono pertanto essere avvertite di evitare l'allattamento durante l'assunzione di Seroquel XR.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR) più comunemente riportate con quetiapina sono sonnolenza, vertigini, secchezza delle fauci, astenia lieve, stipsi, tachicardia, ipotensione ortostatica e dispepsia.

Come per altri antipsicotici, l'uso di quetiapina è stato associato ad incremento ponderale, sincope, sindrome maligna da neurolettici, leucopenia, neutropenia ed edema periferico.

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

---

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10000$ ).

---

*Patologie del sistema emolinfopoietico*

*Comune:* Leucopenia<sup>1</sup>

*Non comune:* Eosinofilia, Trombocitopenia

*Non nota:* Neutropenia<sup>1</sup>

---

*Disturbi del sistema immunitario*

*Non comune:* Ipersensibilità

*Molto raro:* Reazione anafilattica<sup>6</sup>

---

*Patologie endocrine*

*Comune:* Iperprolattinemia<sup>16</sup>

---

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Comune:* Aumento dell'appetito

*Molto raro:* Diabete Mellito<sup>1,5,6</sup>

---

*Disturbi psichiatrici*

*Comune:* Sogni anomali ed incubi

Ideazione suicidaria e comportamento suicidario<sup>20</sup>

---

*Patologie del sistema nervoso*

*Molto comune:* Vertigini<sup>4, 17</sup>, sonnolenza<sup>2, 17</sup>, cefalea

*Comune:* Sincope<sup>4, 17</sup>

Sintomi extrapiramidali<sup>1, 21</sup>, Disartria

*Non comune:* Crisi epilettiche<sup>1</sup>, Sindrome delle gambe senza riposo, Discinesia tardiva<sup>1,6</sup>

---

*Patologie cardiache*

*Comune:* Tachicardia<sup>4</sup>

---

*Patologie dell'occhio*

*Comune:* Visione offuscata

---

*Patologie vascolari*

*Comune:* Ipotensione ortostatica<sup>4, 17</sup>

*Raro:* Tromboembolismo venoso<sup>1</sup>

---

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

<i>Comune:</i>	Rinite
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
<i>Molto comune:</i>	Secchezza delle fauci
<i>Comune:</i>	Stipsi, dyspepsia
<i>Non comune:</i>	Disfagia <sup>8</sup>
<i>Patologie epatobiliari</i>	
<i>Raro:</i>	Ittero <sup>6</sup>
<i>Molto raro:</i>	Epatite <sup>6</sup>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
<i>Molto raro:</i>	Angioedema <sup>6</sup> , Sindrome di Stevens-Johnson <sup>6</sup>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
<i>Raro:</i>	Priapismo, Galattorrea
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
<i>Molto comune:</i>	Sintomi da astinenza (interruzione) <sup>1, 10</sup>
<i>Comune:</i>	Astenia lieve, edema periferico, irritabilità
<i>Raro:</i>	Sindrome maligna da neurolettici <sup>1</sup>
<i>Esami diagnostici</i>	
<i>Molto comune:</i>	Aumento dei livelli dei trigliceridi <sup>11</sup> Aumento del colesterolo totale (prevalentemente colesterolo LDL) <sup>12</sup> , Diminuzione del colesterolo HDL <sup>18</sup> , Aumento ponderale <sup>9</sup>
<i>Comune:</i>	Aumento delle transaminasi (ALT, AST) <sup>3</sup> , diminuzione della conta dei neutrofili, aumento del glucosio fino a livelli iperglicemici <sup>7</sup>
<i>Non comune:</i>	Aumento dei livelli di gamma-GT <sup>3</sup> , Diminuzione della conta piastrinica <sup>14</sup> , Prolungamento dell'intervallo QT <sup>1, 13, 19</sup>
<i>Raro</i>	Aumenti della creatinfosfochinasi <sup>15</sup>
<p>(1) Vedere paragrafo 4.4.</p> <p>(2) Può verificarsi sonnolenza, generalmente durante le prime due settimane di trattamento, che si risolve solitamente proseguendo la somministrazione di quetiapina.</p> <p>(3) In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asintomatici delle transaminasi sieriche (ALT, AST) o dei livelli di gamma-GT. Tali aumenti erano generalmente reversibili proseguendo la terapia con quetiapina.</p> <p>(4) Come altri antipsicotici con attività alfa1 adrenergica bloccante, quetiapina può comunemente indurre ipotensione ortostatica, associata a vertigini, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, specialmente durante la fase iniziale di titolazione della dose (vedere Paragrafo 4.4).</p> <p>(5) In casi molto rari è stata riportata esacerbazione del diabete preesistente.</p> <p>(6) Il Calcolo delle Frequenze per queste ADR deriva esclusivamente dai dati di post-commercializzazione di Seroquel nella formulazione a rilascio immediato.</p> <p>(7) Glucosio a digiuno <math>\geq 126</math> mg/dL (<math>\geq 7,0</math> mmol/L) o glucosio non a digiuno <math>\geq 200</math> mg/dL (<math>\geq 11,1</math> mmol/L) in almeno un'occasione.</p> <p>(8) Un aumento del tasso di disfagia con quetiapina rispetto al placebo è stato osservato solo negli studi clinici sulla depressione bipolare.</p> <p>(9) Basato su un aumento ponderale <math>&gt;7\%</math> rispetto al peso iniziale. Si verifica prevalentemente durante le prime settimane di trattamento.</p> <p>(10) I seguenti sintomi da astinenza sono stati osservati più frequentemente in studi clinici acuti, in monoterapia controllati verso placebo, che hanno valutato i sintomi da sospensione: insomnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, vertigini ed irritabilità. L'incidenza di queste reazioni è diminuita significativamente dopo 1 settimana dall'interruzione del farmaco.</p>	

- (11) Trigliceridi  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (pazienti di età  $\geq 18$  anni) o  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) (pazienti di età  $< 18$  anni) in almeno un'occasione.
- (12) Colesterolo  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (pazienti di età  $\geq 18$  anni) o  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) (pazienti di età  $< 18$  anni) in almeno un'occasione. E' stato osservato con frequenza molto comune un incremento del colesterolo LDL  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L). La variazione media tra i pazienti che hanno riportato questo aumento era pari a 41,7 mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).
- (13) Vedere testo sottostante.
- (14) Piastrine  $\leq 100 \times 10^9$ /L in almeno un'occasione.
- (15) Basati su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi ad aumento della creatinfosfochinasi non associato a sindrome maligna da neurolettici.
- (16) Livelli di prolattina (pazienti di età  $> 18$  anni):  $> 20$   $\mu$ g/L ( $> 869,56$  pmol/L) nei maschi;  $> 30$   $\mu$ g/L ( $> 1304,34$  pmol/L) nelle femmine in qualunque momento di osservazione.
- (17) Possono provocare cadute.
- (18) Colesterolo HDL:  $< 40$  mg/dL (1,025 mmol/L) nei maschi;  $< 50$  mg/dL (1,282 mmol/L) nelle femmine in qualunque momento di osservazione.
- (19) L'incidenza di pazienti con QTc è passata da  $< 450$  msec a  $\geq 450$  msec con un aumento  $\geq 30$  msec. Negli studi clinici con quetiapina controllati con placebo la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno manifestato uno spostamento verso livelli clinicamente significativi sono simili nei gruppi trattati con quetiapina e placebo.
- (20) Durante la terapia con Seroquel XR o subito dopo la sospensione del trattamento sono stati riportati casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
- (21) Vedere paragrafo 5.1

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

Il trattamento con quetiapina è stato associato a piccole riduzioni dose-correlate dei livelli degli ormoni tiroidei, in particolare T<sub>4</sub> totale e T<sub>4</sub> libero. La riduzione del T<sub>4</sub> totale e libero è risultata massima nelle prime 2-4 settimane di trattamento con Seroquel, senza ulteriori riduzioni nel trattamento a lungo termine. In quasi tutti i casi, la cessazione della terapia con Seroquel è stata associata ad un'inversione degli effetti sul T<sub>4</sub> totale e libero, indipendentemente dalla durata del trattamento. Riduzioni minori del T<sub>3</sub> totale e T<sub>3</sub> inversa sono state osservate solo a dosaggi superiori. I livelli di TBG sono rimasti invariati ed in generale non si sono osservati aumenti associati di TSH, non evidenziandosi così alcuna indicazione che la terapia con quetiapina possa causare ipotiroidismo clinicamente rilevante.

#### **Bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni)**

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

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: Molto comune ( $>1/10$ ), comune ( $>1/100, <1/10$ ), non comune ( $>1/1000, <1/100$ ), raro ( $>1/10000, <1/1000$ ) e molto raro ( $<1/10000$ ).

---

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Molto comune:* Aumento dell'appetito

---

*Esami diagnostici*

*Molto comune:* Innalzamenti dei livelli di prolattina<sup>1</sup>, aumenti della pressione sanguigna<sup>2</sup>

---

*Patologie del sistema*

*nervoso*

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

---

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

*Comune:* Irritabilità<sup>4</sup>

---

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Un esito fatale è stato riportato negli studi clinici in seguito a sovradosaggio acuto di 13,6 grammi, e negli studi di post-commercializzazione a dosi pari a 6 grammi di solo Seroquel. Tuttavia, è stata riportata anche sopravvivenza in seguito a sovradosaggi acuti fino a 30 grammi. Nell'esperienza di post-commercializzazione sono state riportate segnalazioni molto rare di sovradosaggio di sola quetiapina che hanno causato il decesso o il coma, oppure il prolungamento dell'intervallo QT.

I pazienti con grave patologia cardiovascolare preesistente possono essere più a rischio di sviluppare effetti da sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4, Patologie cardiovascolari).

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

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

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

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici; Diazepine, oxazepine e tiazepine  
Codice ATC: N05A H04

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

La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. La quetiapina ed il metabolita attivo presente nel plasma umano, norquetiapina, interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettoriali. La quetiapina e la norquetiapina presentano un'affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT<sub>2</sub>) e dopaminergici D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori 5HT<sub>2</sub> rispetto ai recettori D<sub>2</sub> contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione di Seroquel ad indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) rispetto agli antipsicotici tipici. Inoltre, la norequetiapina presenta un'elevata affinità per il trasportatore della norepinefrina (NET). Sia la quetiapina che la norquetiapina possiedono inoltre un'elevata affinità per i recettori istaminergici ed α<sub>1</sub> adrenergici, ed una ridotta affinità per i recettori α<sub>2</sub> adrenergici e serotoninergici 5HT<sub>1A</sub>. La quetiapina non presenta un'apprezzabile affinità per i recettori muscarinici o per i recettori benzodiazepinici.

### **Effetti farmacodinamici:**

La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, come il test di evitamento condizionato. È in grado altresì di bloccare l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta la concentrazione dei metaboliti della dopamina, considerati indicatori neurochimici dell'attività di blocco dei recettori D<sub>2</sub>.

Nei test preclinici di predittività di sintomi extrapiramidali (EPS), la quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici tipici, presentando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. La quetiapina induce solo una debole catalessia alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Dopo somministrazione cronica la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico attraverso il blocco della depolarizzazione dell'area mesolimbica senza effetto sull'area nigrostriatale in cui sono presenti i neuroni dopaminergici. La quetiapina dopo somministrazione acuta e cronica mostra una minima propensione all'insorgenza di manifestazioni distoniche nella scimmia Cebus sensibilizzata all'alooperidolo o libera da trattamento farmacologico (Vedere Paragrafo 4.8)

### **Efficacia clinica:**

#### **Schizofrenia**

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

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

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

In uno studio a lungo termine in pazienti schizofrenici stabilizzati trattati con Seroquel XR per 16 settimane, Seroquel XR si è dimostrato più efficace rispetto al placebo nella prevenzione delle

ricadute. Il rischio stimato di recidiva dopo 6 mesi di trattamento è stato del 14,3% per il gruppo di pazienti trattati con Seroquel XR contro il 68,2% dei pazienti trattati con placebo. La dose media è stata di 669 mg. Non sono emerse ulteriori osservazioni sulla sicurezza associate al trattamento con Seroquel XR fino a 9 mesi (media 7 mesi). In particolare, non è stato riscontrato un aumento delle segnalazioni di eventi avversi correlati a EPS ed incremento ponderale nel trattamento prolungato con Seroquel XR.

### **Disturbo bipolare**

Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi in due studi clinici in monoterapia, Seroquel ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alla terza ed alla dodicesima settimana. L'efficacia di Seroquel XR è stata ulteriormente comprovata mostrando differenze significative rispetto al placebo in un'altro studio della durata di 3 settimane. Seroquel XR è stato somministrato in un intervallo di dosaggio compreso tra 400 a 800 mg/die, e la dose media è stata approssimativamente di 600 mg/die. I dati relativi alla somministrazione di Seroquel in combinazione con divalproex o litio nel trattamento degli episodi maniacali acuti da moderati a gravi alla terza e sesta settimana sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati hanno evidenziato un effetto additivo alla settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato effetti addizionali alla settimana 6.

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

In 4 ulteriori studi clinici con quetiapina, della durata di 8 settimane condotti in pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi associati a disturbo bipolare di tipo I o II, Seroquel IR 300 mg e 600 mg si è dimostrato significativamente superiore al placebo negli esiti relativi ai parametri di efficacia valutati: miglioramento medio del punteggio della scala MADRS e risposta clinica del paziente con un miglioramento di almeno il 50% del punteggio totale della scala MADRS rispetto al basale. Non è stata rilevata una differenza nell'entità dell'effetto tra i pazienti che hanno ricevuto la dose di Seroquel IR da 300 mg e quelli che hanno ricevuto la dose da 600 mg.

Nella fase di prosecuzione di due di questi studi, si è osservato che il trattamento a lungo termine di pazienti che avevano risposto al trattamento con Seroquel IR 300 o 600 mg si è rivelato efficace rispetto al placebo in termini di prevenzione dei sintomi depressivi ma non dei sintomi maniacali.

In due studi per la prevenzione delle recidive che hanno valutato l'effetto della quetiapina in associazione a stabilizzatori dell'umore in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, l'associazione con quetiapina si è dimostrata superiore agli stabilizzatori dell'umore in monoterapia nell'aumentare il tempo alla recidiva di un qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo). La quetiapina è stata somministrata due volte al giorno per un totale di 400 mg - 800 mg al giorno in terapia combinata con litio o valproato.

In uno studio a lungo termine (fino a 2 anni di trattamento) che ha valutato la prevenzione di recidive in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, la quetiapina ha mostrato di essere superiore al placebo nel prolungare il tempo alla ricomparsa di un qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo) in pazienti con disturbo bipolare di tipo I. Il numero di pazienti che ha manifestato un evento correlato all'umore è stato rispettivamente di 91 (22,5%) nel gruppo trattato con quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo trattato con placebo e 95 (26,1%) nel gruppo trattato con litio. I pazienti che hanno risposto al trattamento con quetiapina e che sono poi passati al trattamento con litio, non hanno manifestato alcun beneficio addizionale nella prevenzione delle ricadute, rispetto ai pazienti che hanno continuato la terapia con quetiapina.

### **Episodi depressivi maggiori associati a MDD**

Due studi a breve termine (6 settimane) hanno arruolato pazienti che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antidepressivo. Seroquel XR 150 mg e 300 mg/die somministrato come terapia complementare alla terapia antidepressiva in corso (amitriptilina, bupropione,

citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto alla sola terapia antidepressiva nel ridurre i sintomi depressivi, come dimostrato dal miglioramento nel punteggio totale della scala MADRS (variazione media LS vs. placebo pari a 2-3,3 punti).

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

I seguenti studi sono stati condotti con Seroquel XR in monoterapia, tuttavia Seroquel XR è indicato solo per la terapia complementare:

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

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

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

### **Sicurezza clinica**

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

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

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

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

In studi clinici in monoterapia controllati con placebo condotti in pazienti con conta iniziale dei neutrofili  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , l'incidenza di almeno una conta dei neutrofili  $<1,5 \times 10^9/L$ , è stata di 1,72% nei pazienti trattati con quetiapina contro lo 0,73% dei pazienti trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati con placebo, in aperto, con comparatore attivo; pazienti con conta dei neutrofili basale  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ), l'incidenza di almeno una conta dei neutrofili  $<0,5 \times 10^9/L$  è stata dello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0% nei pazienti trattati con placebo, mentre l'incidenza di una conta dei neutrofili con valori  $\geq 0,5 - <1,0 \times 10^9/L$  è stata dello 0,75% nei pazienti trattati con quetiapina e dello 0,11% nei pazienti trattati con placebo.

### **Bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni)**

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

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

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

Non sono disponibili dati sul mantenimento dell'effetto o sulla prevenzione della recidiva in questa fascia d'età.

Un prolungamento degli studi clinici in acuto condotto in aperto per un periodo di 26 settimane (n= 380 pazienti), con somministrazione di dosi flessibili di Seroquel comprese tra 400 e 800 mg/die, ha fornito ulteriori dati sulla sicurezza. Nei bambini e negli adolescenti sono stati riportati aumenti della pressione sanguigna e, con frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti, sono stati osservati aumenti dell'appetito, sintomi extrapiramidali ed innalzamenti dei livelli sierici di prolattina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Sintomi extrapiramidali

In uno studio controllato con placebo, in monoterapia e a breve termine con somministrazione di Seroquel in pazienti adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) affetti da schizofrenia, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del 12,9% per quetiapina e del 5,3% per il placebo, sebbene l'incidenza dei singoli eventi avversi (per es. acatisia, tremore, disturbo extrapiramidale, ipocinesia, agitazione, iperattività psicomotoria, rigidità muscolare, discinesia) non abbia superato il 4,1% in tutti i gruppi di trattamento. In uno studio controllato con placebo, in monoterapia e a breve termine con Seroquel somministrato a bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) con mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del 3,6% per quetiapina e dell'1,1% per il placebo. In uno studio a lungo termine in aperto con somministrazione di Seroquel per schizofrenia e mania bipolare, l'incidenza complessiva di EPS emergenti dal trattamento è stata del 10%.

#### Incremento ponderale

In studi clinici a breve termine con Seroquel condotti in pazienti pediatrici (di età compresa tra 10 e 17 anni), il 17% dei pazienti trattati con quetiapina ed il 2,5% dei pazienti trattati con placebo ha riportato un aumento  $\geq 7\%$  del peso corporeo. Per l'aggiustamento del dosaggio secondo la normale crescita dei soggetti nel lungo termine, è stato utilizzato un incremento di almeno una deviazione standard di 0,5% rispetto al basale dell'Indice di Massa Corporea (BMI) come indicatore di un significativo cambiamento clinico; il 18,3% dei pazienti trattati con quetiapina per almeno 26 settimane soddisfacevano questo criterio.

#### Suicidio/Ideazione suicidaria o peggioramento clinico

In studi clinici a breve termine controllati con placebo condotti con Seroquel in pazienti pediatrici con schizofrenia, l'incidenza di eventi correlati al suicidio è stata dell'1,4% (2/147) per quetiapina e dell'1,3% (1/75) per placebo nei pazienti  $< 18$  anni di età. In studi clinici a breve termine controllati con placebo condotti con Seroquel in pazienti pediatrici con mania bipolare, l'incidenza di eventi correlati al suicidio è stata dell'1,0% (2/193) per quetiapina e dello 0% (0/90) per placebo nei pazienti  $< 18$  anni di età.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento:

La quetiapina è ben assorbita dopo somministrazione orale. Seroquel XR raggiunge il picco di concentrazione plasmatica per quetiapina e norquetiapina circa 6 ore dopo la somministrazione (Tmax). Le concentrazioni molarie di picco allo stato stazionario del metabolita attivo norquetiapina sono pari al 35% di quelle osservate per quetiapina.

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

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

Distribuzione:

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

Metabolismo:

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

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

Si è osservato che la quetiapina e diversi suoi metaboliti (compresa la norquetiapina) sono deboli inibitori *in vitro* delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 umano. *In vitro* l'inibizione dei CYP è stata osservata solo a concentrazioni circa 5 - 50 volte più elevate di quelle riscontrabili nell'uomo a dosi comprese tra 300 e 800 mg/die. Sulla base di questi risultati *in vitro*, è improbabile che la co-somministrazione di quetiapina ed altri farmaci provochi un'inibizione clinicamente significativa del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450. Dagli studi condotti negli animali sembra che la quetiapina possa indurre gli enzimi del citocromo P450. In uno specifico studio di interazione condotto in pazienti psicotici, tuttavia, non è stato osservato alcun aumento dell'attività del citocromo P450 dopo somministrazione di quetiapina.

Eliminazione:

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

*Popolazioni speciali*

Sesso:

Il profilo farmacocinetico di quetiapina non differisce tra i due sessi.

Anziani:

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

Compromissione della funzione renale:

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

Compromissione della funzione epatica:

Il valore medio di clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% nei soggetti con nota compromissione epatica (cirrosi alcolica stabile). Poiché la quetiapina è ampiamente metabolizzata dal fegato, i soggetti con funzione epatica compromessa possono presentare livelli plasmatici del farmaco più elevati, che possono richiedere un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

**Bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni)**

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

Non sono disponibili informazioni sull'uso di Seroquel XR nei bambini e negli adolescenti.

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

In una serie di studi di genotossicità *in vitro* ed *in vivo* non è stata evidenziata genotossicità. Negli animali da laboratorio esposti a livelli clinicamente rilevanti sono state osservate le seguenti alterazioni, che a tutt'oggi non sono state confermate nelle ricerche cliniche a lungo termine: Nel ratto è stata osservata deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea; nella scimmia cynomolgus sono state riportate ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, abbassamento dei livelli plasmatici di  $T_3$ , diminuzione della concentrazione di emoglobina e diminuzione della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nel cane è stata riportata opacità del cristallino e cataratta. Alla luce di queste osservazioni, i benefici del trattamento con quetiapina devono essere soppesati rispetto ai possibili rischi per il paziente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo**

Cellulosa microcristallina  
Sodio citrato  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato  
Ipromellosa

#### **Rivestimento**

Ipromellosa  
Macrogol  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172) (compresse da 50, 200 e 300 mg)  
Ossido di ferro rosso (E172) (compresse da 50 mg)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede condizioni speciali per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto**

Blister in policlorotrifluoroetilene e polivinilcloruro con alluminio

<i>Dosaggio delle compresse</i>	<i>Contenuto del cartone (confezione)</i>	<i>Blister</i>
<i>Compresse da 50 mg, 150 mg 200 mg, 300 mg e 400 mg</i>	<i>10 compresse</i>	<i>1 blister da 10 compresse</i>
	<i>30 compresse</i>	<i>3 blister da 10 compresse</i>
	<i>50 compresse</i>	<i>10 blister da 5 compresse</i>
	<i>50 compresse</i>	<i>5 blister da 10 compresse</i>
	<i>60 compresse</i>	<i>6 blister da 10 compresse</i>
	<i>100 compresse</i>	<i>10 blister da 10 compresse</i>
	<i>100 compresse</i>	<i>100 blister da 1 compressa</i>

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

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

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

## **ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seroquel XR 50 mg compresse a rilascio prolungato  
quetiapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 50 mg di quetiapina (come fumarato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
50 compresse a rilascio prolungato  
60 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non dividere, masticare o frantumare le compresse  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Seroquel XR 50 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****FOGLIO LAMINATO DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seroquel XR 50 mg compresse a rilascio prolungato  
quetiapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**CARTONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seroquel XR 150 mg compresse a rilascio prolungato  
quetiapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 150 mg di quetiapina (come fumarato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
50 compresse a rilascio prolungato  
60 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non dividere, masticare o frantumare le compresse.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Seroquel XR 150 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****FOGLIO LAMINATO DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seroquel XR 150 mg compresse a rilascio prolungato  
quetiapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seroquel XR 200 mg compresse a rilascio prolungato  
quetiapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 200 mg di quetiapina (come fumarato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
50 compresse a rilascio prolungato  
60 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non dividere, masticare o frantumare le compresse.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Seroquel XR 200 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****FOGLIO LAMINATO DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seroquel XR 200 mg compresse a rilascio prolungato  
quetiapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seroquel XR 300 mg compresse a rilascio prolungato  
quetiapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 300 mg di quetiapina (come fumarato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
50 compresse a rilascio prolungato  
60 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non dividere, masticare o frantumare le compresse.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Seroquel XR 300 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**FOGLIO LAMINATO DEL BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seroquel XR 300 mg compresse a rilascio prolungato  
quetiapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**CARTONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seroquel XR 400 mg compresse a rilascio prolungato  
quetiapina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 400 mg di quetiapina (come fumarato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
50 compresse a rilascio prolungato  
60 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non dividere, masticare o frantumare le compresse.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Seroquel XR 400 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****FOGLIO LAMINATO DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seroquel XR 400 mg compresse a rilascio prolungato  
quetiapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Seroquel XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg compresse a rilascio prolungato

quetiapina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Seroquel XR e a che cosa serve
2. Prima di prendere Seroquel XR
3. Come prendere Seroquel XR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Seroquel XR
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È SEROQUEL XR E A CHE COSA SERVE**

Seroquel XR contiene una sostanza chiamata quetiapina. Questa sostanza appartiene ad un gruppo di medicinali denominati antipsicotici. Seroquel XR può essere usato per trattare diverse malattie, come le seguenti:

- Schizofrenia: si ha la sensazione di udire o sentire cose che nella realtà non sono presenti, ci si convince di cose che non corrispondono al vero o ci si sente insolitamente sospettosi, ansiosi, confusi, colpevoli, tesi o depressi.
- Mania: ci si può sentire molto eccitati, euforici, agitati, entusiasti o iperattivi o avere poca capacità di giudizio, inclusi stati di aggressività o turbamento.
- Depressione bipolare ed episodi depressivi maggiori associati a disturbo depressivo maggiore: ci si può sentire tristi, oppure depressi, colpevoli, senza energia, senza appetito o con difficoltà a prendere sonno.

Quando Seroquel XR viene assunto per trattare episodi depressivi maggiori associati a disturbo depressivo maggiore, deve essere usato in aggiunta ad un altro farmaco indicato per trattare questa malattia.

Il medico può continuare a prescriverle Seroquel XR anche se si sente meglio.

#### **2. PRIMA DI PRENDERE SEROQUEL XR**

**Non prenda Seroquel XR:**

- se è allergico (ipersensibile) alla quetiapina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Seroquel XR (vedere paragrafo 6: Altre informazioni)
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- alcuni medicinali per il virus dell'HIV
- farmaci azolici (per le infezioni causate da funghi)
- eritromicina o claritromicina (per infezioni)
- nefazodone (per la depressione).

Non prenda Seroquel XR se rientra in una delle categorie sopra descritte. Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Seroquel XR.

### **Faccia particolare attenzione con Seroquel XR**

Prima di prendere il medicinale, informi il medico se:

- Lei o qualcun'altro della sua famiglia ha o ha avuto in passato problemi al cuore, per esempio disturbi del ritmo cardiaco, o se sta assumendo dei medicinali che possono influenzare il battito cardiaco.
- La sua pressione sanguigna è bassa.
- Ha avuto un ictus, specialmente se è anziano.
- Soffre di disturbi al fegato.
- Ha sofferto di convulsioni (crisi epilettiche).
- Soffre di diabete o è a rischio di sviluppare diabete. In questo caso, il medico può controllare i suoi livelli di zucchero nel sangue mentre assume Seroquel XR.
- E' a conoscenza di aver avuto in passato dei bassi livelli di globuli bianchi nel sangue (causati o meno da altri medicinali).
- E' una persona anziana affetta da demenza (perdita di alcune funzioni del cervello). In questo caso, non bisogna prendere Seroquel XR, perché questa classe di medicinali, ai quali Seroquel XR appartiene, può aumentare il rischio di ictus, o in alcuni casi il rischio di morte nei pazienti anziani con demenza.
- Lei o qualcun'altro della sua famiglia ha una storia clinica di disturbi correlati alla presenza di coaguli di sangue, poichè i medicinali di questo tipo possono favorire la formazione di coaguli di sangue.

#### Informi immediatamente il medico se manifesta i seguenti sintomi:

- Febbre, grave rigidità muscolare, sudorazione o abbassamento del livello di coscienza (una malattia chiamata "sindrome maligna da neurolettici"). Può essere necessario ricorrere a cure mediche immediate.
- Movimenti incontrollabili, principalmente del viso o della lingua.
- Capogiri o una intensa sensazione di sonnolenza. Ciò può accrescere il rischio di lesioni accidentali (cadute) nei pazienti anziani.

Le seguenti condizioni possono essere causate dalla tipologia di medicinale che sta assumendo.

#### Pensieri rivolti al suicidio e peggioramento della depressione

Se è depresso, potrebbe talvolta avvertire il bisogno di farsi del male o di uccidersi. Queste sensazioni possono essere più intense all'inizio del trattamento, poichè questi medicinali hanno bisogno di tempo per agire, di solito circa due settimane ma talvolta anche di più. Questi pensieri possono intensificarsi anche se interrompe improvvisamente l'assunzione del medicinale. E' più probabile che possa avere questo tipo di sensazioni se è un giovane adulto. Informazioni provenienti da studi clinici hanno infatti mostrato un aumento del rischio di pensieri suicidari e/o comportamento suicidario in giovani adulti con depressione di età inferiore ai 25 anni.

Se si rende conto di provare dei pensieri di autolesionismo o rivolti al suicidio, contatti il medico o si rechi immediatamente all'ospedale. Potrebbe trovare utile riferire ad un parente o ad un amico stretto che lei soffre di depressione, invitandoli a leggere questo foglio illustrativo. Potrebbe chiedere loro di avvertirla se pensano che il suo stato depressivo stia peggiorando o se sono preoccupati per alcuni cambiamenti nel suo comportamento.

Nei pazienti in trattamento con Seroquel XR è stato riportato aumento di peso. E' necessario che il suo peso corporeo venga controllato regolarmente sia da lei che dal suo medico.

### **Assunzione di Seroquel XR con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale - perchè possono interferire con l'azione del farmaco che sta assumendo - compresi quelli senza prescrizione medica ed i prodotti erboristici.

Non prenda Seroquel XR se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- Alcuni medicinali per il virus dell'HIV.
- Farmaci azolici (per le infezioni causate da funghi).
- Eritromicina o claritromicina (per le infezioni).
- Nefazodone (per la depressione).

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- Medicinali per l'epilessia (come fenitoina o carbamazepina).
- Medicinali per la pressione alta.
- Barbiturici (per i disturbi del sonno).
- Tioridazina (un altro medicinale antipsicotico).
- Medicinali che influenzano il battito cardiaco, per esempio farmaci che possono causare uno squilibrio elettrolitico (bassi livelli di potassio o magnesio) come i diuretici (pillole drenanti) o alcuni antibiotici (farmaci per il trattamento delle infezioni).

Prima di interrompere l'assunzione di qualsiasi medicinale ne parli al medico.

### **Assunzione di Seroquel XR con cibi e bevande**

- L'effetto di Seroquel XR può essere influenzato dal cibo, e pertanto deve prendere le compresse almeno un'ora prima di un pasto o prima di andare a dormire.
- Stia attento alla quantità di alcol che consuma. Questo è importante perchè l'effetto combinato di Seroquel XR ed alcol può favorire l'insorgere di sonnolenza.
- Non beva succo di pompelmo mentre sta prendendo Seroquel XR, poichè può influenzare l'azione del farmaco.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in stato di gravidanza, sta pianificando una gravidanza o sta allattando al seno, informi il medico prima di prendere Seroquel XR. Non deve prendere Seroquel XR durante la gravidanza senza averne prima discusso con il medico. Seroquel XR non deve essere assunto durante l'allattamento al seno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Le compresse possono indurre sonnolenza. Non guidi o non usi alcun arnese o macchinario fino a quando saprà quale effetto hanno le compresse su di lei.

### **Informazioni importanti su alcuni recipienti di Seroquel XR**

Seroquel XR contiene lattosio. Se è stato avvertito dal suo medico che soffre di una intolleranza ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. COME PRENDERE SEROQUEL XR**

Prenda sempre Seroquel XR seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Il medico deciderà qual'è la dose iniziale più appropriata per lei. La dose di mantenimento (dose giornaliera) dipenderà dal tipo di malattia e dalle necessità individuali, ma abitualmente è compresa tra 150 mg e 800 mg.

- Deve prendere le compresse una volta al giorno.
- Le compresse non devono essere divise, masticate o frantumate.
- Deve deglutire le compresse intere, con un sorso d'acqua.

- Prenda le compresse lontano dai pasti (almeno un'ora prima di un pasto o al momento di coricarsi, il medico le dirà quando).
- Non beva succo di pompelmo mentre sta prendendo Seroquel XR, perché può influenzare l'azione del medicinale.
- Non smetta di prendere le compresse anche se si sente meglio, a meno che il medico non le dica che può farlo.

### **Problemi al fegato**

Se ha problemi al fegato, il medico può cambiare la dose.

### **Anziani**

Se è anziano, il medico può cambiare la dose.

### **Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età**

Seroquel XR non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

### **Se prende più Seroquel XR di quanto deve**

Se prende più Seroquel XR di quanto prescritto dal medico, può sentirsi assonnato, avvertire dei capogiri e percepire un battito cardiaco anomalo. Contatti immediatamente il medico o il più vicino ospedale, portando con sè la confezione di Seroquel XR compresse.

### **Se dimentica di prendere Seroquel XR**

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Se è quasi ora di assumere la dose successiva, aspetti l'orario stabilito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza dell'altra dose.

### **Se interrompe il trattamento con Seroquel XR**

Se interrompe improvvisamente il trattamento con Seroquel XR, potrebbe avere difficoltà a dormire (insonnia), avvertire una sensazione di malessere (nausea), o manifestare cefalea, diarrea, stato di malessere (vomito), capogiri o irritabilità. Il medico può suggerirle di ridurre gradualmente la dose prima di interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Seroquel XR, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Seroquel XR può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

### **Molto comune** (si manifesta in più di 1 soggetto su 10):

- Capogiri (che possono provocare cadute), cefalea, secchezza della bocca.
- Sensazione di sonnolenza (che scompare con il passare del tempo, proseguendo il trattamento con Seroquel XR).
- Sintomi da sospensione (sintomi che compaiono quando smette di prendere Seroquel XR), che comprendono incapacità a prendere sonno (insonnia), sensazione di malessere (nausea), cefalea, diarrea, stato di malessere (vomito), capogiri ed irritabilità. Si consiglia una sospensione graduale del farmaco, nell'arco di un periodo di almeno 1 o 2 settimane.
- Aumento del peso corporeo.

### **Comune** (si manifesta in meno di 1 soggetto su 10):

- Battito cardiaco rapido.
- Naso otturato.
- Stitichezza, imbarazzo di stomaco (indigestione).
- Sensazione di debolezza, svenimento (che può provocare cadute).

- Gonfiore delle braccia o delle gambe.
- Bassa pressione sanguigna quando si passa alla posizione eretta. Ciò può provocare vertigini o svenimento (che possono causare cadute).
- Aumento dei livelli di zucchero nel sangue.
- Visione offuscata.
- Movimenti muscolari anomali, che comprendono difficoltà a compiere un movimento muscolare, tremore, senso di irrequietezza o rigidità muscolare senza dolore.
- Sogni insoliti ed incubi.
- Sensazione aumentata di fame.
- Irritabilità.
- Disturbi della conversazione e del linguaggio.
- Pensieri suicidari e peggioramento della depressione.

**Non comune** (si manifesta in meno di 1 soggetto su 100):

- Convulsioni o attacchi epilettici.
- Reazioni allergiche che comprendono ecchimosi cutanee (lividi), gonfiore della pelle e dell'area intorno alla bocca.
- Sensazione spiacevole alle gambe (chiamata anche sindrome delle gambe senza riposo).
- Difficoltà a deglutire
- Movimenti incontrollabili, principalmente del viso o della lingua.

**Raro** (si manifesta in meno di 1 soggetto su 1000):

- Temperatura corporea elevata (febbre), mal di gola prolungato o ulcere nella bocca, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare, sensazione accentuata di torpore o svenimento.
- Ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero).
- Erezione prolungata e dolorosa (priapismo).
- Gonfiore del petto ed inaspettata produzione di latte dalla ghiandola mammaria (galattorrea).
- Coaguli di sangue nelle vene, specialmente delle gambe (i sintomi comprendono gonfiore, dolore e arrossamento delle gambe), che possono spostarsi attraverso i vasi sanguigni fino ai polmoni, causando dolore al torace e difficoltà di respirazione. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, contatti immediatamente il medico.

**Molto raro** (si manifesta in meno di 1 soggetto su 10000):

- Peggioramento di diabete preesistente.
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Grave eruzione cutanea, vesciche o chiazze rosse sulla pelle.
- Grave reazione allergica (denominata anafilassi) che può causare difficoltà di respirazione o shock.
- Rapido rigonfiamento della pelle, solitamente nell'area intorno agli occhi, alle labbra e alla gola (angioedema).

La classe di medicinali alla quale appartiene Seroquel XR può causare dei problemi al ritmo cardiaco, che possono anche essere di severa entità e fatali in alcuni casi.

Alcuni effetti indesiderati sono visibili solo dopo aver effettuato un esame del sangue. Tra questi vi sono le variazioni della quantità di alcuni grassi (trigliceridi e colesterolo totale) o zuccheri presenti nel sangue, la diminuzione del numero di alcuni tipi di cellule del sangue ed aumenti della quantità di ormone prolattina presente nel sangue. Gli incrementi dei livelli dell'ormone prolattina possono, in rari casi, avere le seguenti conseguenze:

- Ingrossamento del petto ed inaspettata produzione di latte dalla ghiandola mammaria sia negli uomini che nelle donne.
- Assenza o irregolarità del ciclo mestruale nelle donne.

Il medico quindi le prescriverà di tanto in tanto degli esami del sangue.

## **Bambini e adolescenti**

Gli stessi effetti indesiderati osservati negli adulti possono verificarsi anche nei bambini e negli adolescenti.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati solo nei bambini e negli adolescenti:

### **Molto comune** (si manifesta in più di 1 soggetto su 10):

- Aumento della pressione sanguigna.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati più frequentemente nei bambini e negli adolescenti:

### **Molto comune** (si manifesta in più di 1 soggetto su 10):

- Aumento dei livelli ematici di un ormone chiamato prolattina. Questi aumenti della quantità di ormone prolattina possono in rari casi provocare le seguenti condizioni:
  - Ingrossamento del petto ed inattesa produzione di latte dalla ghiandola mammaria nei ragazzi e nelle ragazze
  - Assenza o irregolarità del ciclo mestruale nelle ragazze
- Aumento dell'appetito
- Movimenti muscolari anomali, che comprendono difficoltà ad eseguire i movimenti muscolari, tremore, sensazione di irrequietezza o rigidità muscolare senza dolore.

## **5. COME CONSERVARE SEROQUEL XR**

- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi Seroquel XR dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo l'abbreviazione SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Seroquel XR non richiede condizioni speciali di conservazione.
- I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Seroquel XR**

- Il principio attivo è la quetiapina. Seroquel XR compresse contiene 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg o 400 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato).
- Gli eccipienti sono:  
Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, sodio citrato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, ipromellosa.  
Rivestimento della compressa: ipromellosa, macrogol, titanio diossido (E171). Le compresse da 50 mg, 200 mg e 300 mg contengono anche ossido di ferro giallo (E172) e le compresse da 50 mg contengono ossido di ferro rosso (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Seroquel XR e contenuto della confezione**

Tutte le compresse a rilascio prolungato sono a forma di capsula e riportano l'incisione XR ed il dosaggio. Le compresse da 50 mg sono color pesca; le compresse da 150 mg sono di colore bianco; le compresse da 200 mg sono di colore giallo; le compresse da 300 mg sono di colore giallo chiaro e le compresse da 400 mg sono di colore bianco.

Le confezioni da 10, 30, 50, 60 e 100 compresse sono registrate per tutti i dosaggi. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

<[Completare con i dati nazionali]>

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

NOME DELLO STATO MEMBRO	NOME COMMERCIALE DEL MEDICINALE
Austria	Seroquel XR
Belgio	Seroquel XR
Bulgaria	Seroquel XR
Cipro	Seroquel XR
Repubblica Ceca	Seroquel Prolong
Danimarca	Seroquel Prolong
Estonia	Seroquel XR
Finlandia	Seroquel Prolong
Germania	Seroquel Prolong
Grecia	Seroquel XR
Ungheria	Seroquel XR
Islanda	Seroquel Prolong
Irlanda	Seroquel XR
Italia	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Lettonia	Seroquel XR
Lituania	Seroquel XR
Lussemburgo	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Olanda	Seroquel XR
Norvegia	Seroquel Depot
Polonia	Seroquel XR
Portogallo	Seroquel SR
Romania	Seroquel XR
Slovacchia	Seroquel XR
Slovenia	Seroquel SR
Spagna	Seroquel Prolong
Svezia	Seroquel Depot
Regno Unito	Seroquel XL

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

**ALLEGATO IV**

**CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Le autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento, hanno il compito di assicurare l'adempimento, da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, delle seguenti condizioni:

- Aggiornare i protocolli per i seguenti studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione (PASS) con la raccolta dei dati sulla sicurezza a lungo termine della quetiapina XR in pazienti affetti da MDD:

- Studio M-PEM (Modified Prescription Event Monitoring);
- Studio GPRD (General Practice Research Database);

I protocolli corretti devono essere presentati allo Stato membro di riferimento entro due mesi dal parere espresso dal CHMP su questa procedura di deferimento.

- Effettuare i seguenti studi PASS su pazienti affetti da MDD per caratterizzare meglio la sicurezza a lungo termine della quetiapina XR, inclusa l'impostazione di cure specialistiche:
  - Studio SE-RLS (Swedish Record Linkage Study) conformemente a un protocollo concordato. Il protocollo deve essere presentato allo Stato membro di riferimento entro due mesi dal parere espresso dal CHMP su questa procedura di deferimento.
  - Effettuare nuovi studi sull'utilizzo dei farmaci all'interno di diversi paesi dell'UE (EU Multi-Country Drug Utilisation Study, EU DUS) conformemente a un protocollo concordato. Il protocollo deve essere presentato allo Stato membro di riferimento entro due mesi dal parere espresso dal CHMP su questa procedura di deferimento.
- Entro il 30 settembre 2010 va presentata una versione aggiornata del programma di gestione dei rischi conformemente alle condizioni indicate, in linea con la presentazione annuale del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per Seroquel XR.