

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

Notă:

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul, sunt rezultatul procedurii de arbitraj la care face referire această decizie a Comisiei.

Informațiile despre medicament pot fi actualizate ulterior de către autoritățile competente din Statele Membre, în colaborare cu Statul Membru de Referință, după caz, conform procedurilor prevăzute în Capitolul 4 al Titlului III din Directiva 2001/83/CE.

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel 25 mg comprimate filmate
Seroquel 100 mg comprimate filmate
Seroquel 150 mg comprimate filmate
Seroquel 200 mg comprimate filmate
Seroquel 300 mg comprimate filmate
Seroquel Starterpack pentru 3 zile (ambalaj combinat)
Seroquel Starterpack pentru 4 zile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seroquel 25 mg conține quetiapină 25 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).
Excipient: lactoză (anhidră) 18 mg per comprimat

Seroquel 100 mg conține 100 mg quetiapină (sub formă de fumarat de quetiapină)
Excipient : lactoză (anhidră) 20 mg per comprimat

Seroquel 150 mg conține 150 mg quetiapină (sub formă de fumarat de quetiapină)
Excipient : lactoză (anhidră) 29 mg per comprimat

Seroquel 200 mg conține 200 mg quetiapină (sub formă de fumarat de quetiapină)
Excipient : lactoză (anhidră) 39 mg per comprimat

Seroquel 300 mg conține 300 mg quetiapină (sub formă de fumarat de quetiapină)
Excipient : lactoză (anhidră) 59 mg per comprimat

Seroquel Starterpack pentru 3 zile (ambalaj combinat) conține 6 comprimate Seroquel 25 mg and
2 comprimate Seroquel 100 mg

Seroquel Starterpack pentru 4 zile conține 6 comprimate Seroquel 25 mg, 3 comprimate Seroquel 100 mg
și 1 comprimat Seroquel 200 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimatele de Seroquel 25 mg sunt rotunde, biconvexe, de culoarea piersicii și imprimate cu
SEROQUEL 25 pe o față.

Comprimatele de Seroquel 100 mg sunt rotunde, biconvexe, de culoare galbenă și imprimate cu Seroquel
100 pe o față.

Comprimatele de Seroquel 150 mg sunt rotunde, biconvexe, de culoare galben pal și imprimate cu
SEROQUEL 150 pe o față.

Comprimatele de Seroquel 200 mg sunt rotunde, biconvexe, de culoare albă și imprimate cu
SEROQUEL 200 pe o față.

Comprimatele de Seroquel 300 mg sunt rotunde, biconvexe, de culoare albă și imprimate cu
SEROQUEL pe o față și cu 300 pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Seroquel este indicat în:

- tratamentul schizofreniei
- tratamentul tulburării bipolare:
 - o Pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe din tulburarea afectivă bipolară
 - o Pentru tratamentul episoadelor depresive majore din tulburarea afectivă bipolară
 - o Pentru tratamentul de prevenire a recurențelor episoadelor maniacale sau depresive la pacienții cu tulburare afectivă bipolară care au răspuns anterior la tratamentul cu quetiapină.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Seroquel poate fi administrat înainte sau după masă.

Adulți:

Pentru tratamentul schizofreniei:

În tratamentul schizofreniei, Seroquel trebuie administrat de 2 ori pe zi. Doza zilnică pentru primele 4 zile de tratament este de 50 mg (ziua 1), 100 mg (ziua 2), 200 mg (ziua 3) și 300 mg (ziua 4). Din ziua 4, doza trebuie crescută treptat, până la doza eficientă uzuală cuprinsă între 300 - 450 mg pe zi. Aceasta poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea individuală, cu limite cuprinse între 150-750 mg quetiapină pe zi.

Pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe din tulburarea afectivă bipolară

În tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară, Seroquel se administrează de două ori pe zi. Doza totală zilnică în primele patru zile de tratament este de 100 mg (ziua 1), 200 mg (ziua 2), 300 mg (ziua 3), 400 mg (ziua 4). Creșterea ulterioară a dozei până la 800 mg pe zi în ziua a 6-a nu trebuie să depășească 200 mg pe zi.

Doza eficientă uzuală este cuprinsă între 400 - 800 mg pe zi.

Pentru tratamentul episoadelor depresive majore din tulburarea afectivă bipolară

Seroquel trebuie administrat o dată pe zi, seara, la culcare. Doza zilnică pentru primele 4 zile de tratament este de 50 mg (ziua 1), 100 mg (ziua 2), 200 mg (ziua 3) și 300 mg (ziua 4). Doza zilnică recomandată este de 300 mg pe zi. În studiile clinice, nu s-a observat un beneficiu suplimentar la grupul tratat cu 600 mg, față de cel tratat cu 300 mg (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia însă de doza de 600 mg. Tratamentul cu doze mai mari de 300 mg trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul tulburării bipolare. La unii pacienți, în cazul problemelor de tolerabilitate, studiile clinice au indicat faptul că se poate lua în considerare o reducere a dozei la minim 200 mg.

Pentru prevenirea recurențelor în tulburarea afectivă bipolară

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

Vârstnici

Similar altor antipsihotice, Seroquel trebuie administrat cu prudență la vârstnici, mai ales în timpul perioadei de inițiere a tratamentului. Ritmul de creștere treptată a dozelor de Seroquel poate fi încetinit, iar doza terapeutică poate fi mai mică decât cea utilizată în cazul pacienților mai tineri. Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei a fost mai mic cu 30% până la 50% în cazul pacienților vârstnici, în comparație cu pacienții mai tineri.

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

Copii și adolescenți:

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

Insuficiența renală:

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

Insuficiența hepatică:

Quetiapina este metabolizată hepatic în proporție mare. De aceea, Seroquel trebuie utilizat cu prudență în cazul pacienților cu insuficiență hepatică cunoscută, în special în timpul perioadei de inițiere a tratamentului. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie să înceapă tratamentul cu 25 mg pe zi. Doza poate fi crescută cu câte 25 - 50 mg pe zi până la o doză eficientă, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Întrucât Seroquel are mai multe indicații, profilul de siguranță trebuie luat în considerare ținând cont de diagnosticul fiecărui pacient în parte și de doza care se administrează.

Copii și adolescenți

Quetiapina nu este indicată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor care să susțină administrarea la această grupă de vârstă. Studiile clinice cu quetiapină au arătat că, în plus față de profilul de siguranță identificat la adulți (vezi pct. 4.8), anumite evenimente adverse apar mai frecvent la copii și adolescenți, comparativ cu adulții (creșterea apetitului, creșteri ale concentrației de prolactină serică, vomă, rinită și sincopă) sau pot avea implicații diferite la copii și adolescenți (simptome

extrapiramidale și iritabilitate) și au identificat o reacție adversă care nu a fost observată anterior la adulți (creșteri ale tensiunii arteriale). La copii și adolescenți au fost observate, de asemenea, modificări ale testelor funcției tiroidiene.

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

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

Suicid/ideația suicidară sau agravarea stării clinice:

Depresia este asociată cu o creștere a ideației suicidare a riscului de autovătămare și a riscului de suicid. Riscul de suicid persistă până la apariția remisiei semnificative. Întrucât îmbunătățirea stării poate să nu apară în primele săptămâni de tratament sau mai târziu, pacienții trebuie monitorizați atent, până când aceasta apare. Experiența clinică generală arată că riscul de suicid poate crește în stadiile incipiente ale recuperării.

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

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

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

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

În studiile clinice efectuate la pacienți cu tulburare afectivă bipolară, aflați în episod depresiv major, s-a observat un risc crescut de evenimente legate de suicid, mai ales la adulții tineri, cu vârsta sub 25 de ani, care au fost tratați cu quetiapină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,0% respectiv 0%).

Risc metabolic

Ținând cont de riscul agravării profilului metabolic, observat la pacienții din studiile clinice, parametrii metabolici cum sunt greutatea, glicemia (vezi „Hiperglicemie”) și lipidemia, trebuie evaluați la inițierea tratamentului, iar modificările acestor parametri trebuie controlate regulat în cursul tratamentului.

Modificările acestor parametri trebuie tratate corespunzător în funcție de simptomatologia clinică (vezi pct. 4.8).

Simptome extrapiramidale:

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

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

Diskinezie tardivă:

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

Somnolență și amețeli:

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

Hipotensiune arterială ortostatică:

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

Quetiapina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute, boli cerebrovasculare sau alte afecțiuni care predispun la hipotensiune arterială. În cazul în care apare hipotensiunea arterială ortostatică, trebuie luată în considerare reducerea dozelor sau o creștere mai lentă a acestora, în special la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare de fond.

Convulsii:

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

Sindrom neuroleptic malign:

Sindromul neuroleptic malign a fost asociat cu terapia antipsihotică, inclusiv cu quetiapina (vezi pct. 4.8). Manifestările clinice includ hipertermie, alterare a stării de conștiență, rigiditate musculară, distonie vegetativă și creștere a valorilor creatin-fosfokinazei. În cazul apariției acestui sindrom, tratamentul cu quetiapină trebuie întrerupt și administrat tratamentul medical corespunzător.

Neutropenie severă și agranulocitoză:

Neutropenia severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) a fost raportată în studiile clinice cu quetiapină. Cele mai multe cazuri de neutropenie severă au apărut în interval de 2 luni de la inițierea tratamentului cu quetiapină. Nu a existat aparent o relație cu doza administrată. După punerea pe piață, au fost raportate câteva cazuri letale. Posibili factori de risc pentru neutropenie includ pre-existența unui număr scăzut de leucocite în sânge și antecedente de neutropenie indusă medicamentos. Totuși, unele cazuri au apărut la pacienți fără factori de risc preexistenți. Tratamentul cu quetiapină trebuie întrerupt la pacienții cu un număr de neutrofile $< 1,0 \times 10^9/l$. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție, iar numărul de neutrofile monitorizat permanent (până când depășește $1,5 \times 10^9/l$) (vezi pct 5.1).

Posibilitatea apariției neutropeniei trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă o infecție sau febră, în special în absența unui/unor factor(i) de risc predispozant(ți) și aceasta trebuie tratată coresponsator în funcție de simptomatologia clinică.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat apariția unor semne / simptome caracteristice pentru agranulocitoză sau infecție (de exemplu febră, slăbiciune, letargie sau durere în gât) la orice moment în timpul tratamentului cu Seroquel. La acești pacienți, numărul de neutrofile trebuie monitorizat permanent și trebuie determinată imediat valoarea absolută a numărului de neutrofile, în special în absența factorilor predispozanți.

Interacțiuni

Vezi și pct. 4.5.

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

Greutate

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

Hiperglicemie

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

Lipide

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor, LDL colesterolului și colesterolului total, și scăderea concentrațiilor plasmatice ale HDL colesterolului au fost observate în studiile clinice cu quetiapină (vezi și pct. 4.8.). Creșterea lipidemiei va fi tratată în funcție de starea clinică.

Prelungirea intervalului QT

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

Cardiomiopatie și Miocardită

Cardiomiopatia și miocardita au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață, însă nu a fost stabilită o relație de cauzalitate cu quetiapina. În cazul pacienților cu suspiciune de cardiomiopatie sau miocardită, tratamentul cu quetiapină trebuie reevaluat.

Sindrom de întrerupere a tratamentului

La întreruperea bruscă a tratamentului cu quetiapină, au fost descrise simptome ca insomnie, greață, cefalee, diaree, vărsături, amețeală și iritabilitate. Se recomandă întreruperea gradată pe o perioadă de cel puțin 1 sau 2 săptămâni (vezi pct. 4.8).

Pacienți vârstnici cu psihoză în cadrul demenței

Quetiapina nu este recomandată pentru utilizare în tratamentul psihozei asociate demenței.

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

În cadrul unei meta-analize efectuate pentru medicamente antipsihotice atipice, s-a raportat o creștere a riscului de deces la pacienții vârstnici cu psihoză în cadrul demenței, comparativ cu placebo. Cu toate acestea, în două studii placebo-controlate cu quetiapină, cu o durată de 10 săptămâni, la același grup de pacienți (n = 710; vârstă medie: 83 ani; vârste cuprinse între 56 și 99 ani) incidența mortalității la pacienții tratați cu quetiapină a fost de 5,5% comparativ cu comparativ cu 3,2% în grupul la care s-a administrat placebo. Pacienții din aceste loturi au avut cauze variate de deces, care au corespuns așteptărilor pentru această categorie de populație. Aceste date nu pot stabili o relație cauzală între tratamentul cu quetiapină și deces, în ce privește pacienții vârstnici cu demență.

Disfagia

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

Constipația și obstrucția intestinală

Constipația reprezintă un factor de risc pentru obstrucția intestinală. Constipația și obstrucția intestinală au fost raportate la administrarea quetiapinei (vezi pct. 4.8 Reacții adverse). Aceasta include și raportări de cazuri letale la pacienți care prezentau un risc mai crescut de obstrucție intestinală, incluzându-i pe cei care utilizau concomitent mai multe medicamente care scad motilitatea intestinală și/sau nu prezentau simptome de constipație. Pacienții cu obstrucție intestinală / ileus trebuie monitorizați atent și îngrijiți urgent.

Tromboembolism venos

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

Pancreatita

Pancreatita a fost raportată în studiile clinice și după punerea pe piață. Deși nu toate cazurile au fost însoțite de factori de risc, printre raportările de după punerea pe piață, mulți pacienți au prezentat factori de risc care sunt cunoscuți ca fiind asociați pancreatitei, cum sunt valori crescute ale trigliceridemie (vezi pct. 4.4.), litiază biliară și consum de alcool.

Informații suplimentare

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

Lactoză

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece quetiapina are efecte în primul rând la nivelul sistemului nervos central, trebuie administrată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central sau cu alcoolul etilic.

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

Într-un studiu clinic cu doze repetate, efectuat pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale quetiapinei administrate înaintea și în cursul tratamentului cu carbamazepină (un inductor enzimatic hepatic cunoscut), administrarea concomitentă a carbamazepinei a determinat o creștere semnificativă a clearance-ului quetiapinei. Această creștere a clearance-ului a redus expunerea sistemică la quetiapină (măsurată cu ajutorul ASC) în medie cu 13% din expunerea observată în timpul administrării, de quetiapină în monoterapie; cu toate acestea, la unii pacienți s-a observat un efect mai puternic. Ca o consecință a acestei interacțiuni, poate apărea scăderea concentrațiilor plasmatice, ceea ce ar putea afecta eficacitatea terapiei cu quetiapină. Administrarea concomitentă de quetiapină fenitoină (un inductor al

enzimelor microzomale) determină o creștere deosebit de pronunțată a clearance-ului quetiapinei, cu aproximativ 450%. La pacienții tratați cu un inductor enzimatic, inițierea tratamentului cu quetiapină trebuie să aibă loc numai în cazul în care medicul consideră că beneficiile administrării quetiapinei depășesc riscurile asociate întreruperii tratamentului cu inductorul enzimatic hepatic. Este important ca orice modificare a administrării inductorilor enzimatici să se facă gradat și ca aceștia să fie înlocuiți, dacă este necesar, cu un medicament non - inductor (de exemplu valproat de sodiu) (vezi și pct. 4.4.).

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

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

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

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

Într-un studiu randomizat cu o durată de 6 săptămâni, în cadrul căruia s-a comparat administrarea concomitentă de litiu și Seroquel XR cu utilizarea de comparativ cu placebo și Seroquel XR la pacienți adulți cu manie acută, a fost observată o incidență mai mare a evenimentelor extrapiramidale (în special tremor), somnolenței și creșterii în greutate în grupul căruia i s-a asociat litiu, comparativ cu grupul căruia la care s-a administrat asociat placebo (vezi și pct. 5.1).

Proprietățile farmacocinetice ale valproatului de sodiu și ale quetiapinei nu au fost modificate într-o măsură care să fie relevantă din punct de vedere clinic când aceste două medicamente au fost administrate concomitent. Un studiu retrospectiv efectuat la copii și adolescenți tratați cu valproat, quetiapină sau ambele, a arătat o incidență crescută a leucopeniei și neutropeniei în grupul la care s-a administrat terapia combinată comparativ cu grupul la care s-a utilizat monoterapia.

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

Este necesară prudență la administrarea concomitentă a quetiapinei cu medicamente care pot influența echilibrul hidro-electrolitic sau pot prelungi intervalul QT.

Au fost raportate rezultate fals pozitive ale determinărilor imunoenzimaticice pentru metadonă și antidepressivele triciclice la pacienții tratați cu quetiapină. Este recomandată confirmarea rezultatelor fals pozitive de screening printr-o tehnică cromatografică adecvată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Primul trimestru

Cantitatea moderată de date publicate din evoluția sarcinilor expuse (între 330-1000 de sarcini duse la termen), colectate atât de la cazuri individuale cât și din studii observaționale, nu sugerează un risc

crescut de malformații cauzate de tratament. Totuși, pe baza datelor disponibile, nu se poate trage o concluzie definitivă. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere. (vezi pct. 5.3). De aceea, quetiapina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile justifică riscurile potențiale.

Trimestrul al treilea

Nou-născuții expuși la antipsihotice (inclusiv quetiapină) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de reacții adverse incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere care pot varia ca gravitate și durată după naștere. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări alimentare. Nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Pe baza unor date foarte limitate ce provin din rapoarte publice cu privire la excreția quetiapinei în laptele matern, se pare că la doze terapeutice excreția quetiapinei este inconstantă. În lipsa unor date ferme, trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau a tratamentului cu Seroquel, luând în considerare beneficiile alăptării la sân pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Efectul quetiapinei asupra fertilității nu a fost evaluat la om. Efecte referitoare la creșterea prolactinemiei au fost observate la șoareci, deși acestea nu sunt relevante la om (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță).

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

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

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate cel mai frecvent în cazul quetiapinei ($\geq 10\%$) sunt somnolență, amețeli, cefalee, xerostomie, simptome de sevraj (întrerupere), creșteri ale nivelului trigliceridelor serice, creșteri ale colesterolului total (colesterol predominant LDL), scăderea colesterolului HDL, creștere în greutate, scăderea hemoglobinei și simptome extrapiramidale

Incidența apariției RAM asociate cu tratamentul cu quetiapină este prezentată în tabelul de mai jos (Tabelul 1), în conformitate cu formatul recomandat de către Consiliul pentru Organizațiile Internaționale ale Științelor Medicale (Grupul de lucru CIOMS III; 1995).

Tabelul 1 RAM asociate cu tratamentul cu quetiapină

Frecvențele evenimentelor adverse sunt clasificate astfel: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente:	Rare	Foarte Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Scăderea hemoglobinei ²²	Leucopenie ^{1, 28} , scăderea numărului de neutrofile ¹ , creșterea numărului de eozinofile ²⁷	Scăderea numărului de trombocite ¹³ , Anemie ¹³	Agranulocitoza ²⁶		Neutropenie ¹
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Hipersensibilitate (incluzând reacții alergice la nivelul pielii)		Reacție anafilactică ⁵	
<i>Tulburări endocrine</i>		Hiperprolactinemie ¹⁵ , scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T ₄ ²⁴ , scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T ₄ ²⁴ liber, scăderi ale T ₃ ²⁴ total, creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale TSH ²⁴	Scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T ₃ ²⁴ liber, Hipotiroidism ²¹		Secreție inadecvată a hormonului antidiuretic	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creșteri ale concentrațiilor serice de trigliceride ^{10,30} Creșteri ale colesterolemiei totale (predominant LDL colesterol) ^{11, 30} Scădere a concentrațiilor plasmatice ale HDL colesterol ^{17,30} , Creștere ponderală ^{8,30} ,	Apetit alimentar crescut, creșterea glucozei în sânge până la valori hiperglicemice ^{6,30}	Hiponatremie ¹⁹ , Diabet zaharat ^{1,5}	Sindrom metabolic ²⁹	Exacerbare a unui diabet zaharat preexistent	
<i>Tulburări psihice</i>		Vise anormale și coșmaruri, Idei suicidare și comportament suicidar ²⁰		Somnambulism și simptomatologie asociată ca vorbit în somn sau tulburări alimentare în somn		

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente:	Rare	Foarte Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli ^{4, 16} , somnolență ^{2, 16} , cefalee, Simptome extrapiramidale ^{1, 21}	Dizartrie	Convulsii ¹ , Sindromul picioarelor neliniștite, Dischinezie tardivă ^{1,5} , Sincopă ^{4, 16}			
<i>Tulburări cardiace</i>		Tahicardie ⁴ , Palpitații ²³	Prelungire a intervalului QT ^{1,12,18} Bradicardie ³²			
<i>Tulburări oculare</i>		Vedere încețoșată				
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială ortostatică ^{4, 16}		Tromboembolism venos ¹		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Dispnee ²³	Rinită			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Xerostomie	Constipație, dispepsie, vomă ²⁵	Disfagie ⁷	Pancreatită ¹ , Obstrucție intestinală/Ileus		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		Creșteri ale valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALT) ³ Creșteri ale concentrațiilor plasmatice a gama-GT ³	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) ³	Icter ⁵ , Hepatită		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					Angioedem ⁵ , sindrom Stevens-Johnson ⁵	Necroliză epidermică toxică, Eritem polimorf
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					Rabdomioliză	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Retenție urinară			

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente:	Rare	Foarte Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Sarcină, afecțiuni puerperale și perinatale</i>						Sindrom de întrerupere la nou născut ³¹
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			Disfuncție sexuală	Priapism, galactoree, mărire de volum a sânilor, tulburări menstruale		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Simptome de întrerupere ^{1, 9}	Astenie ușoară, edem periferic, iritabilitate, febră		Sindrom neuroleptic malign ¹ , hipotermie		
<i>Investigații diagnostice</i>				Creșteri ale concentrației plasmatice a creatin fosfokinazei ¹⁴		

1. Vezi pct. 4.4.
2. Poate să apară somnolență, frecvent în primele două săptămâni de tratament care, în general, se remite la continuarea tratamentului cu quetiapină
3. S-au observat creșteri asimptomatice (de la valori normale la valori $> 3X$ LSVN la orice moment) ale valorilor transaminazelor serice (AST, ALT) sau ale γ - GT la anumiți pacienți la care s-a administrat quetiapină. Aceste creșteri au fost, în general, reversibile la continuarea tratamentului cu quetiapină.
4. Similar altor antipsihotice cu activitate de blocare a receptorilor α_1 adrenergici, quetiapina poate induce frecvent apariția hipotensiunii arteriale ortostatice asociată cu amețeli, tahicardie și, la anumiți pacienți, sincopă, în special în cursul perioadei inițiale de ajustare a dozelor (vezi pct. 4.4.)
5. Frecvența acestor reacții adverse a fost calculată exclusiv pe baza datelor din perioada după punerea pe piață pentru quetiapină, forma farmaceutică cu eliberare imediată
6. Glicemia în condiții de repaus alimentar ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) sau glicemie postprandială ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/l) cel puțin o dată.
7. S-a observat o creștere a frecvenței de apariție a disfagiei după administrarea de quetiapină față de placebo doar în studiile clinice efectuate la pacienți cu depresie în cadrul tulburării bipolare.
8. Pe baza unei creșteri peste 7% a greutateii corporale față de momentul inițial. Survine mai ales în timpul primelor săptămâni de tratament.
9. Următoarele simptome ale sindromului de întrerupere au fost observate cel mai frecvent în studiile clinice cu monoterapie, controlate placebo, care au evaluat simptomele sindromului de întrerupere: insomnie, greață, cefalee, diaree, vărsături, amețeli și iritabilitate. Incidența acestor reacții a scăzut semnificativ după 1 săptămână de la întreruperea tratamentului.
10. Trigliceridemie ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacienți ≥ 18 ani) sau ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacienți < 18 ani) cel puțin o dată.
11. Colesterolemie ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacienți cu vârsta ≥ 18 ani) sau ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacienți cu vârsta < 18 ani) cel puțin o dată. O creștere a LDL colesterol ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) a fost observată frecvent. Modificarea medie la pacienții care prezintă această creștere a fost de 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. A se vedea textul de mai jos
13. Trombocite $\leq 100 \times 10^9/l$ cel puțin o dată
14. Pe baza raportărilor evenimentelor adverse din studiile clinice de creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale creatin fosfokinazemiei neasociate cu sindromul neuroleptic malign
15. Concentrații plasmatice de prolactină (la pacienți cu vârsta > 18 ani): > 20 μ g/l ($> 869,56$ pmol/l) la bărbați; > 30 μ g/l ($> 1304,34$ pmol/l) la femei, la oricare dintre determinări.
16. Poate duce la căderi din poziția de ortostatism.
17. HDL-colesterol: < 40 mg/dL (1,025 mmol/l) la bărbați; < 50 mg/dL (1,282 mmol/l) la femei în orice moment
18. Frecvența cazurilor cu prelungire a intervalului QTc de la < 450 msec la ≥ 450 msec cu o variație ≥ 30 msec. În studiile clinice placebo-controlate cu quetiapină, frecvența apariției cazurilor de prelungire a intervalului QTc cu semnificație clinică este similară pentru quetiapină și placebo.
19. Modificări de la > 132 mmol/l la ≤ 132 mmol/l la cel puțin o determinare
20. Au fost raportate cazuri de ideeație suicidală și comportament suicidal în timpul tratamentului cu quetiapină sau precoce după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.1)
21. Vezi pct. 5.1.
22. Scădere a valorii hemoglobinei ≤ 13 g/dl (8.07mmol/l) la bărbați și ≤ 12 g/dl (7.45mmol/l) la femei la cel puțin o determinare s-a înregistrat la 11% dintre pacienții cărora li s-a administrat quetiapină, în toate studiile deschise. Pentru acești pacienți, scăderea medie maximă a valorii hemoglobinei a fost de -1,5 g/dl.
23. Aceste raportări au apărut adesea în contextul unor tahicardii, amețeli, hipotensiuni arteriale ortostatice și/sau afecțiuni cardiace/respiratorii preexistente.
24. Bazate pe variațiile de la valorile normale de referință la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul studiului. Variațiile semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice ale T4 total, T4 liber, T3 total și T3 liber sunt definite ca $< 0.8 \times LLN$ (pmol/l) și TSH > 5 mUI/l la orice determinare.
25. Bazată pe creșterea frecvenței episoadelor de vărsături la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani).
26. Bazată pe scăderi ale neutrofilelor de la valori inițiale $\geq 1,5 \times 10^9/l$ la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ în orice moment al tratamentului și pe cazurile pacienților cu neutropenie severă ($< 0.5 \times 10^9/l$) și infecție în timpul tuturor studiilor clinice cu quetiapină (Vezi pct. 4.4).
27. Bazată pe variațiile de la valori normale la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul tuturor studiilor. Creșterea eozinofilelor sunt definite ca $> 1 \times 10^9$ celule/l în orice moment.

28. Bazată pe variațiile de la valori normale la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul tuturor studiilor. Scăderea numărului de leucocite este definită ca $\leq 3 \times 10^9$ celule/l în orice moment.
29. Bazat pe rapoartele de reacții adverse de sindrom metabolic din toate studiile clinice cu quetiapină.
30. În studiile clinice, s-a observat la unii pacienți o modificare în sensul agravării a mai mult de un factor metabolic, cum sunt greutatea, glicemia și lipidemia (Vezi pct. 4.4).
31. Vezi pct. 4.6.
32. Poate apărea la sau la scurt timp după inițierea tratamentului și poate fi asociată cu hipotensiune arterială și/sau sincopă. Frecvență bazată pe raportările de evenimente adverse tip bradicardie și evenimente asociate din toate studiile cu quetiapină.

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

Copii și adolescenți

Aceleași reacții adverse la medicament (RAM) descrise mai sus pentru adulți trebuie avute în vedere și în cazul copiilor și adolescenților. Următorul tabel prezintă pe scurt reacțiile adverse ce apar cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) decât la populația adultă sau RAM ce nu au fost identificate la populația adultă.

Tabelul 2. RAM asociate cu tratamentul cu quetiapină la copii și adolescenți care apar cu o frecvență mai mare decât la adulți sau care nu au fost identificate la populația adultă.

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
<i>Tulburări endocrine</i>	Creștere a prolactinемiei ¹	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creștere a apetitului alimentar	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Simptome extrapiramidale ^{3, 4}	Sincopă
<i>Tulburări vasculare</i>	Creștere a tensiunii arteriale ²	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Rinită
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Vărsături	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Iritabilitate ³

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

În general, semnele și simptomele raportate se datorează exacerbării efectelor farmacologice cunoscute, de exemplu amețeli și sedare, tahicardie și hipotensiune arterială. Supradozajul poate duce la prelungirea intervalului QT, convulsii, status epilepticus, rabdomioliză, depresie respiratorie, retenție urinară, confuzie, delir și/sau agitație, comă și moarte. Pacienții cu boală cardiacă severă pre-existentă pot avea un risc mai mare de apariție al efectelor supradozajului (vezi și pct. 4.4. Hipotensiune arterială ortostatică).

Tratamentul supradozajului

Nu există un antidot specific al quetiapinei. În cazurile de intoxicație severă, trebuie luată în considerare posibilitatea administrării mai multor medicamente și se recomandă tratament de susținere a funcțiilor vitale, eliberarea și menținerea permeabilității căilor respiratorii și asigurarea unei oxigenări și ventilații adecvate și monitorizarea și susținerea sistemului cardiovascular.

Pe baza datelor publicate, pacienții cu delir și agitație și sindrom anticolinergic diagnosticat pot fi tratați cu fisostigmină, 1-2 mg (sub monitorizarea continuă a EKG). Aceasta nu este recomandată ca un tratament standard, din cauza potențialului efect negativ al fisostigminei asupra conductibilității cardiace. Fisostigmina poate fi folosită dacă nu există modificări ale EKG. A nu se utiliza fisostigmina în cazul aritmiilor sau oricărui grad de bloc cardiac sau lărgire a QRS.

Deoarece nu a fost investigat modul de prevenire a absorbției în caz de supradozaj, lavajul gastric poate fi indicat în intoxicația severă, iar dacă este posibil la maximum o oră după ingestie. Administrarea de cărbune activat trebuie avută în vedere.

În cazul supradozajului cu quetiapină, hipotensiunea arterială refractară trebuie tratată prin măsuri adecvate, cum sunt: administrarea intravenoasă de lichide și/sau medicamente simpatomimetice. Trebuie evitată administrarea de adrenalină și dopamină, întrucât beta stimularea poate agrava hipotensiunea arterială în condițiile alfa blocației induse de quetiapină.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antipsihotice;
Codul ATC: N05AH04.

Mecanism de acțiune

Quetiapina este un antipsihotic atipic. Quetiapina și metabolitul ei activ plasmatic, norquetiapina, interacționează cu un spectru larg de receptori ai neurotransmițătorilor. Quetiapina și norquetiapina au o

afinitate mai mare pentru receptorii serotoninergici (5HT₂) cât și pentru cei dopaminergici (D₁ și D₂), de la nivel central. Se consideră că această acțiune mixtă de antagonism față de receptori, cu selectivitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5HT₂, decât pentru receptorii D₂, stă atât la baza proprietăților antipsihotice ale quetiapinei cât și a manifestării reduse a simptomelor extrapiramidale (SEP) comparativ cu antipsihotice tipice. Quetiapina și norquetiapina nu au afinitate ridicată pentru receptorii benzodiazepinici, însă au o afinitate mare pentru receptorii histaminergici și alfa₁-adrenergici, o afinitate moderată față de receptorii alfa₂-adrenergici și afinitate moderată spre ridicată pentru unii receptori muscarinici. Inhibarea NET și acțiunea parțial agonistă asupra receptorilor 5HT_{1A} a norquetiapinei poate contribui la eficacitatea terapeutică a Seroquel ca antidepresiv.

Efecte farmacodinamice:

Quetiapina este activă în testele pentru activitatea antipsihotică, cum ar fi evitarea condiționată. De asemenea, blochează acțiunea agonștilor dopaminergici, ce poate fi măsurată atât comportamental cât și electrofiziologic, crește concentrația metabolizilor dopaminei, un index neurochimic al blocării receptorilor D₂.

Rezultatele studiilor preclinice la animale, predictive pentru sindromul extrapiramidal (SEP), au arătat că quetiapina este diferită față de antipsihoticele tipice și are un profil atipic. Quetiapina nu determină stimularea excesivă a receptorilor D₂-dopaminergici după administrarea cronică. Quetiapina determină doar o ușoară catalepsie la doze care blochează eficace receptorul dopaminergic D₂. Quetiapina acționează selectiv la nivelul sistemului limbic, determinând blocarea depolarizării neuronilor mezolimbici, dar nu a neuronilor dopaminergici A9 de la nivel nigrostriat, după administrarea pe termen lung. Quetiapina prezintă un potențial minim de apariție a distoniei la maimuțele Cebus cu sensibilitate la haloperidol sau cărora nu li s-a administrat anterior medicamentul, după administrare pe termen scurt și lung. (vezi pct. 4.8)

Eficacitate clinică:

Schizofrenie

În trei studii clinice placebo controlate, efectuate la pacienți cu schizofrenie, care au utilizat doze variabile de quetiapină, nu s-au observat diferențe între grupul tratat cu Seroquel și grupul la care s-a administrat placebo, în ceea ce privește frecvența SEP sau necesitatea de a folosi concomitent anticolinergice. Într-un studiu placebo-controlat, în cadrul căruia pacienții au utilizat doze de quetiapină cuprinse între 75 – 750 mg pe zi nu au fost evidențiate creșteri ale incidenței SEP sau necesitatea de utilizare concomitentă de anticolinergice. Eficacitatea pe termen lung pentru Seroquel în prevenirea recurenței schizofreniei nu a fost verificată în studii clinice de tip orb. Eficacitatea pe termen lung a Seroquel în prevenirea recidivelor din schizofrenie nu a fost confirmată prin studii de tip orb. În studiile de tip „deschis”, efectuate la pacienți cu schizofrenie, quetiapina s-a dovedit eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul terapiei de întreținere la pacienții care au răspuns la tratamentul inițial, fapt ce sugerează un grad de eficacitate pe termen lung.

Tulburare afectivă bipolară

În 4 studii controlate care au evaluat administrarea de Seroquel în doze de până la 800 mg pe zi pentru tratamentul episoadelor de manie moderate până la severe, 2 cu monoterapie iar celelalte în cadrul cărora Seroquel a fost utilizat ca terapie adjuvantă a tratamentului cu litiu sau divalproex, nu s-au raportat diferențe între grupul de tratament cu Seroquel și grupul la care s-a administrat placebo cu privire la incidența SEP sau necesitatea de a folosi concomitent anticolinergice.

Seroquel a demonstrat o eficacitate superioară față de placebo în tratamentul episoadelor de manie moderat – severe, prin reducerea duratei simptomelor maniacale la 3 și 12 săptămâni, în două studii cu

monoterapie. Nu există date provenind din studiile pe termen lung care să demonstreze eficacitatea Seroquel în prevenirea episoadelor ulterioare de manie sau depresie. Datele privitoare la administrarea Seroquel în asociere cu divalproex sau litiu în episoadele de manie acute, moderat – severe la 3-6 săptămâni sunt limitate; cu toate acestea, terapia asociată a fost bine tolerată. Datele au evidențiat un efect aditiv în săptămâna 3. Un al doilea studiu nu a evidențiat un efect aditiv în săptămâna 6.

Media dozelor mediane de Seroquel din ultima săptămână la pacienții care au răspuns la tratament a fost de aproximativ 600 mg pe zi și aproximativ 85% dintre pacienții care au răspuns la tratament au utilizat doze cuprinse în intervalul 400 – 800 mg pe zi.

În alte 4 studii clinice cu durată de 8 săptămâni, la pacienți cu episoade depresive moderate până la severe în cadrul tulburării afective bipolare tip I sau II, Seroquel 300 mg și 600 mg a fost semnificativ superior față de placebo în: îmbunătățirea medie a scorului MADRS total, răspunsul terapeutic definit ca îmbunătățire cu minim 50% a MADRS total, în comparație cu scorul inițial. Nu s-a înregistrat nicio diferență de mărime a efectului la pacienții tratați cu 300 mg Seroquel față de cei tratați cu 600 mg.

În faza de continuare a două dintre aceste studii, a fost demonstrat faptul că tratamentul pe termen lung, la pacienții ce au răspuns la Seroquel 300 mg sau 600 mg a fost eficace, în comparație cu placebo, în cazul simptomelor depresive, dar nu și în cazul simptomelor maniacale.

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

Într-un studiu randomizat cu durată de 6 săptămâni cu litiu și Seroquel XR comparativ cu placebo și Seroquel XR la pacienți adulți cu manie acută, diferența în îmbunătățirea medie a YMRS între grupul tratat cu litiu și Seroquel XR și grupul tratat cu placebo și Seroquel XR a fost de 2,8 puncte, iar rata de răspuns terapeutic (definit ca îmbunătățirea cu 50% pe scala YMRS comparativ cu valoarea inițială a fost de 11% (79% în grupul cu terapie asociată cu litiu comparativ cu 68% în grupul cu terapie asociată cu placebo).

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

Studiile clinice au demonstrat că Seroquel este eficace în schizofrenie și manie când este administrat de două ori pe zi, deși quetiapina are un timp de înjumătățire de aproximativ 7 ore. Acest aspect este confirmat de date provenind de la un studiu cu tomografie cu emisie de pozitroni (PET), care a descoperit că efectul quetiapinei de ocupare a receptorilor 5HT₂ și D₂ se menține timp de 12 ore. Siguranța și eficacitatea dozelor ce depășesc 800 mg pe zi nu au fost evaluate.

Siguranța clinică

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

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

Un studiu randomizat cu durată de 6 săptămâni care a comparat utilizarea asociată de litium și Seroquel XR comparativ cu placebo și Seroquel XR la pacienți adulți cu manie acută a arătat că asocierea Seroquel XR cu litium determină la mai multe reacții adverse (63% comparativ cu 48% în cazul administrării de Seroquel XR și placebo). Rezultatele referitoare la siguranță au arătat o incidență mai mare a simptomelor extrapiramidale, raportate la 16,8% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu litium și la 6,6% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo, majoritatea constând în tremor, raportat la 15,6% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu litium și la 4,9% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo. Incidența somnolenței a fost mai mare în grupul cu terapie asociată Seroquel XR cu litium (12,7%) comparativ cu grupul cu terapie asociată Seroquel XR cu placebo (5,5%). În plus, un procent mai mare de pacienți tratați în grupul cu terapie asociată cu litium (8,0%) au prezentat creștere ponderală ($\geq 7\%$) la sfârșitul tratamentului, comparativ cu pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo (4,7%).

Studiile de lungă durată referitoare la prevenția recăderii au avut o perioadă deschisă (de la 4 la 36 de săptămâni) pe durata căreia pacienții au fost tratați cu quetiapină, urmată de o perioadă randomizată pe durata căreia pacienții au fost alocați în grupul de tratament cu quetiapină sau grupul cu administrare de placebo. În cazul pacienților randomizați în grupul de tratament cu quetiapină, creșterea în greutate medie pe durata perioadei deschise a fost de 2,56 kg și, la săptămâna 48 a perioadei randomizate, creșterea în greutate medie a fost de 3,22 kg, comparativ cu valorile inițiale din perioada deschisă. În cazul pacienților randomizați în grupul cu administrare de placebo, creșterea în greutate medie pe durata perioadei deschise a fost de 2,39 kg, iar la săptămâna 48 a perioadei randomizate, creșterea în greutate medie a fost de 0,89 kg, comparativ cu valorile inițiale din perioada deschisă.

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

În toate studiile clinice de scurtă durată placebo-controlate cu monoterapie, efectuate la pacienții cu număr de neutrofile la intrarea în studiu $\geq 1,5 \times 10^9/l$, incidența de apariție a cel puțin unei determinări de neutrofile $<1,5 \times 10^9/l$ a fost de 1,9% la pacienții tratați cu quetiapină față de 1,5% la pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența unui număr de neutrofile $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/l$ a fost aceeași (de 0,2%) și la pacienții tratați cu quetiapină la pacienții la care s-a administrat placebo. În toate studiile clinice (placebo-controlate, deschise, cu comparator activ la pacienții cu un număr de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$ la intrarea în studiu), incidența de apariție a cel puțin unei determinări de neutrofile $<1,5 \times 10^9/l$ a fost de 2,9% iar pentru valori de $<0,5 \times 10^9/l$ a fost de 0,21% la pacienții tratați cu quetiapină.

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale hormonilor tiroidieni, dependente de doză. Incidența modificărilor TSH a fost de 3,2% pentru quetiapină, față de 2,7% pentru placebo. Incidența scăderilor reciproce potențial semnificative clinic ale T_3 sau T_4 și TSH în aceste studii clinice a fost foarte redusă, iar modificările observate ale concentrațiilor plasmatice ale hormonilor tiroidieni nu au fost asociate cu hipotiroidism clinic simptomatic. Reducerea concentrațiilor plasmatice ale T_4 total și T_4 liber a fost maximă în primele șase săptămâni ale tratamentului cu quetiapină, fără alte scăderi în timpul tratamentului de lungă durată. În 2/3 din toate cazurile, întreruperea tratamentului cu quetiapină a fost asociată cu reversibilitatea efectului asupra concentrațiilor plasmatice ale T_4 total și T_4 liber indiferent de durata terapiei.

Cataractă/opacifiere a cristalinului

Într-un studiu clinic destinat evaluării potențialului cataractogenic al Seroquel (200 – 800 mg pe zi) comparativ cu risperidonă (2-8 mg pe zi) la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă, procentul de pacienți ce au prezentat creștere a gradului de opacifiere a cristalinului nu a fost mai mare în cazul Seroquel (4%), comparativ cu risperidona (10%) la pacienții cu cel puțin 21 de luni de expunere.

Copii și adolescenți

Eficacitate clinică

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

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

Într-un studiu efectuat la pacienți cu schizofrenie, variația medie a scorului PANSS total la finalul studiului față de valorile inițiale (tratament cu substanță activă comparativ cu administrare de placebo) a fost de -8,16 pentru Seroquel 400 mg pe zi și de -9,29 pentru Seroquel 800 mg pe zi. Nici schema terapeutică cu quetiapină utilizată în doză mică (400 mg pe zi), nici cea în doză mare (800 mg pe zi) nu au fost superioare față de administrarea de placebo în ceea ce privește procentul de pacienți care au obținut un răspuns, definit drept o reducere $\geq 30\%$ din valoarea de la debut a scorului total PANSS. Atât în manie, cât și în schizofrenie, dozele mai mari au determinat rate de răspuns mai reduse.

Într-un al treilea studiu pe termen scurt, placebo-controlat, în cadrul căruia s-a utilizat monoterapie cu Seroquel XR, la pacienții copii și adolescenți (10 - 17 ani) cu depresie bipolară, eficacitatea nu a fost demonstrată.

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

Eficacitate clinică

La copii și adolescenți, în studiile cu quetiapină pe termen scurt, descrise mai sus, procentul SEP în brațul de tratament cu substanță activă comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo a fost de 12,9% comparativ cu 5,3% în studiul efectuat la pacienții cu schizofrenie, de 3,6% comparativ cu 1,1% în studiul efectuat la pacienții cu manie bipolară, și de 1,1% comparativ cu 0% în studiul efectuat la pacienții cu depresie bipolară. Rata creșterii în greutate $\geq 7\%$ față de valorile inițiale în brațul activ față de placebo a fost de 17% comparativ cu 2,5% în studiul efectuat la pacienți cu schizofrenie și manie bipolară, și de 12,5% comparativ cu 6% în studiul efectuat la pacienții cu depresie bipolară. Incidența evenimentelor asociate suicidului în grupul de tratament cu substanță activă comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo a fost de 1,4% comparativ cu 1,3% în studiul efectuat la pacienții cu schizofrenie, 1,0% comparativ cu 0% în studiul efectuat la pacienții cu manie bipolară și de 1,1% comparativ cu 0% în studiul efectuat la pacienții cu depresie bipolară. În timpul fazei extinse de monitorizare post-tratament a studiului efectuat la pacienții cu depresie bipolară, au apărut două evenimente asociate suicidului la doi pacienți; unul dintre pacienți urma tratament cu quetiapină la producerea evenimentului.

Siguranța pe termen lung

Un studiu deschis, cu durată de 26 săptămâni, extensie a studiilor pe termen scurt (n = 380 pacienți), cu Seroquel în doze variabile cuprinse între 400 și 800 mg pe zi, a oferit date de siguranță suplimentare. Creșterea tensiunii arteriale a fost raportată la copii și adolescenți în timp ce creșterea apetitului alimentar, simptomele extrapiramidale și creșterea prolactinei serice, au fost raportate cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți față de adulți (vezi pct. 4.4 și 4.8). În legătură cu creșterea în greutate, după efectuarea ajustării variațiilor greutății cu ritmul normal de creștere pe termen lung s-a considerat că variația greutății cu cel puțin 0,5 deviație standard față de valoarea inițială a IMC (indicii de masă corporală) reprezintă o creștere semnificativă clinic a greutății; 18,3% din pacienții tratați cu quetiapină au întrunit acest criteriu după cel puțin 26 săptămâni de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, quetiapina se absoarbe bine și este metabolizată în proporție mare. Administrarea alimentelor nu influențează semnificativ biodisponibilitatea quetiapinei administrată oral. Valoarea maximă a concentrației molare la starea de echilibru a metabolitului activ norquetiapina este de 35% din cea a quetiapinei.

Distribuție

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

Metabolizare

Quetiapina se metabolizează în cantitate mare la nivel hepatic, mai puțin de 5% din doză se excretă în formă nemodificată în urină sau materiile fecale, demonstrată prin administrarea de quetiapină marcată radioactiv. Investigațiile *in vitro* au stabilit că CYP 3A4 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea quetiapinei mediată de citocromul P450. Norquetiapina se formează și se elimină în principal prin intervenția CYP3A4.

Aproximativ 73% din substanța activă marcată radioactiv se excretă în urină și 21% în materiile fecale.

Quetiapina și mai mulți dintre metaboliții săi (inclusiv norquetiapina) s-au dovedit a fi inhibitori slabi ai activității *in vitro* a izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4 ale citocromului P450. Inhibarea *in vitro* a citocromului P450 se observă doar la concentrații de aproximativ 5 până la 50 ori mai mari decât cele observate în urma administrării unor doze terapeutice între 300 și 800 mg pe zi la oameni. Pe baza acestor rezultate *in vitro*, este puțin probabil că în urma administrării quetiapinei concomitent cu alte medicamente să rezulte o inhibare semnificativă din punct de vedere clinic a citocromului P450, care să afecteze metabolizarea celui alt medicament. În urma studiilor efectuate la animale, se pare că quetiapina poate induce enzimele citocromului P450. Într-un studiu de interacțiune specifică, efectuat la pacienți psihotici, nu s-a înregistrat, însă, nici o creștere a activității citocromului P450 după administrarea de quetiapină.

Eliminare

Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare al quetiapinei și norquetiapinei sunt de aproximativ 7 ore, respectiv 12 ore. Frația molară medie de quetiapină liberă și metabolitul plasmatic activ la om, norquetiapina, se excretă în proporție de < 5% în urină.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Farmacocinetica quetiapinei nu diferă între bărbați și femei.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei a fost mai mic cu aproximativ 25% la subiecții cu insuficiență renală severă (cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min și 1,73m²), dar valorile clearance-ului individual au fost în limite normale pentru subiecții fără această afecțiune.

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice au fost colectate de la un eșantion de 9 copii între 10 și 12 ani și 12 adolescenți, care primeau un tratament de menținere cu 400 mg quetiapină de două ori pe zi. La atingerea stării de echilibru, concentrațiile plasmatice ale quetiapinei, la copii și adolescenți (10-17 ani), au fost în general asemănătoare cu cele de la adulți, deși C_{max} la copii a fost la limita superioară a intervalului observat la

adulți. ASC și C_{max} pentru metabolitul activ, norquetiapina, au fost mai ridicate, aproximativ 62%, respectiv 49% la copii (10-12 ani) și 28%, respectiv 14% la adolescenți (13-17 ani), în comparație cu adulții.

5.3 Date preclinice de siguranță

În urma unor studii de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo* nu s-a evidențiat efect genotoxic. În studiile efectuate la animale de laborator care au fost expuse la valori clinic relevante s-au observat următoarele reacții adverse, care nu au fost încă confirmate și de studiile pe termen lung: La șobolani, s-a observat depunerea de pigment la nivelul glandei tiroide; la maimuțele *Cynomolgus* s-a observat hipertrofia celulelor foliculare tiroidiene, o scădere a valorii plasmatică a T_3 , scăderea valorii hemoglobinei și scăderea numărului de eritrocite și leucocite; iar la câini s-a observat opacifierea cristalinului și cataractă. (Pentru cataractă/ opacifierea cristalinului vezi pct. 5.1).

Într-un studiu privind toxicitatea embriofetală la iepuri, incidența flexurii carpo/tarsale a fost crescută. Acest efect a apărut concomitent cu efecte materne evidente, precum o creștere redusă a greutatea corporale. Aceste efecte au apărut la valori de expunere cele obținute după administrarea dozei terapeutice maxime la om. La om, relevanța acestei constatări nu este cunoscută.

Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolani, s-au observat reducere limitată a fertilității la masculi și sarcini false, durată prelungită a stresului, creșterea intervalului precoital, reducere a frecvenței perioadelor de gestație. Aceste efecte sunt asociate prolactinemiei crescute și nu sunt relevante în mod direct pentru om, datorită diferențelor interspecii în controlul hormonal al reproducerii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Povidonă

Hidrogenofosfat de calciu

Celuloză microcristalină

Amidon de sodiu glicolat tip A

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 2910,

Macrogol 400

Dioxid de titan (E 171),

Oxid galben de fer (E 172) (comprimatele de 25mg, 100mg și 150 mg)

Oxid roșu de fer (E 172) (comprimatele de 25mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere PVC/aluminiu

Mărimi de ambalaj

Blistere:

Concentrația comprimatului	Conținutul ambalajului	blistere
25 mg comprimate	6 comprimate	1 blister a 6 comprimate
	20 comprimate	2 blistere a câte 10 comprimate
	30 comprimate	3 blistere a câte 10 comprimate
	50 comprimate	10 blistere a câte 5 comprimate
	50 comprimate	5 blistere a câte 10 comprimate
	60 comprimate	6 blistere a câte 10 comprimate
		12 blistere a câte 5 comprimate
	100 comprimate	10 blistere a câte 10 comprimate
	10 comprimate	1 blister a 10 comprimate
100 mg, 150 mg, 200 mg și 300 mg	20 comprimate	2 blistere a câte 10 comprimate
	30 comprimate	3 blistere a câte 10 comprimate
	50 comprimate	10 blistere a câte 5 comprimate
	50 comprimate	5 blistere a câte 10 comprimate
	60 comprimate	6 blistere a câte 10 comprimate
	90 comprimate	9 blistere a câte 10 comprimate
	100 comprimate	10 blistere a câte 10 comprimate
	120 comprimate	12 blistere a câte 10 comprimate (numai comprimate de 150 mg și 300 mg)
	180 comprimate	18 blistere a câte 10 comprimate (numai comprimate de 150 mg și 300 mg comprimate)
	240 comprimate	24 blistere a câte 10 comprimate (numai comprimate de 150 mg și 300 mg comprimate)
Starterpack pentru 3 zile (Ambalaj combinat)	8 comprimate	1 blister conținând 6 x 25 mg și 2 x 100 mg comprimate
Starterpack pentru 3 zile	10 comprimate	1 blister conținând 6 x 25mg, 3 x 100mg și 1 x 200mg comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

27 Aprilie 1998

12 Octombrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel 25 mg comprimate filmate
quetiapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 25 mg quetiapină (sub formă de fumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

6 comprimate filmate
20 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
60 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

< [A se completa la nivel național] >

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

< [A se completa la nivel național] >

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Seroquel 25 mg

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

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel 25 mg comprimate filmate
quetiapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

Exp

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel 100 mg (150 mg, 200 mg sau 300 mg) comprimate filmate
quetiapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 100 mg (150 mg, 200 mg sau 300 mg) quetiapină (sub formă de fumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
20 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
60 comprimate filmate
90 comprimate filmate
100 comprimate filmate
120 comprimate filmate (doar la comprimatele de 150 mg and 300 mg)
180 comprimate filmate (doar la comprimatele de 150 mg and 300 mg)
240 comprimate filmate (doar la comprimatele de 150 mg and 300 mg)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

< [A se completa la nivel național] >

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

< [A se completa la nivel național] >

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Seroquel 100 mg (150 mg, 200 mg sau 300 mg)

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

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel 100 mg (150 mg, 200 mg sau 300 mg) comprimate filmate
quetiapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

Exp

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE Starterpack pentru 3 zile****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel 25 mg comprimate filmate și Seroquel 100 mg comprimate filmate
quetiapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 25 mg quetiapină (sub formă de fumarat).
Fiecare comprimat conține 100 mg quetiapină (sub formă de fumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

8 comprimate filmate

Ambalaj combinat

Acest ambalaj conține:

6 x Seroquel 25 mg comprimate filmate

2 x Seroquel 100 mg comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

< [A se completa la nivel național] >

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

<[A se completa la nivel național]>

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Seroquel 25 mg și Seroquel 100 mg

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

BLISTER Starterpack pentru 3 zile

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel 25 mg comprimate filmate și Seroquel 100 mg comprimate filmate
quetiapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

Exp

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Ziua 1
Ziua 2
Ziua 3
dimineața
seara
25 mg
2x25 mg
100 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE Starterpack pentru 4 zile****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seroquel 25 mg comprimate filmate, Seroquel 100 mg comprimate filmate și Seroquel 200 mg comprimate filmate
quetiapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 25 mg quetiapină (sub formă de fumarat).
Fiecare comprimat conține 100 mg quetiapină (sub formă de fumarat).
Fiecare comprimat conține 200 mg quetiapină (sub formă de fumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate

Ambalaj combinat

Acest ambalaj conține:

6 x Seroquel 25 mg comprimate filmate
3 x Seroquel 100 mg comprimate filmate
1 x Seroquel 200 mg comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

<[A se completa la nivel național]>

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Seroquel 25 mg, Seroquel 100 mg și Seroquel 200 mg

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

BLISTER Starterpack pentru 4 zile

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel 25 mg comprimate filmate, Seroquel 100 mg comprimate filmate și Seroquel 200 mg
comprimate filmate
quetiapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

Exp

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Ziua 1
Ziua 2
Ziua 3
Ziua 4
dimineața
seara
25 mg
2x25 mg
100 mg
200 mg

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Seroquel 25 mg, 100, 150 mg, 200 mg, 300 mg comprimate filmate

Seroquel Starterpack pentru 3 zile (Ambalaj combinat)

Seroquel Starterpack pentru 4 zile

quetiapină

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Seroquel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Seroquel
3. Cum să utilizați Seroquel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Seroquel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Seroquel și pentru ce se utilizează

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

- Depresie bipolară: când vă simțiți trist. Puteți observa că vă simțiți deprimat, vinovat, fără energie, fără poftă de mâncare sau că nu puteți dormi.
- Manie: când vă puteți simți foarte agitat, aveți o stare de plutire, sunteți entuziast sau hiperactiv sau puteți avea tulburări de judecată; puteți prezenta, de asemenea, comportament agresiv sau distructiv .
- Schizofrenie: când puteți auzi sau simți lucruri care nu există în realitate, crede lucruri care nu sunt adevărate sau vă puteți simți neobișnuit de suspicios, anxios, confuz, vinovat, tensionat sau deprimat.

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Seroquel

Nu luați Seroquel

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la quetiapină sau la oricare dintre celelalte componente ale Seroquel (enumerate la pct. 6 Informații suplimentare)
- Dacă folosiți anumite medicamente cum ar fi:

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

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

Atenționări și precauții

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

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

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă, după ce luați Seroquel, aveți:

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

Aceste modificări pot fi datorate acestui tip de medicament.

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți:

- Simptome asemănătoare gripei, febră, durere în gât sau orice altă infecție, întrucât acestea pot fi rezultatul unui număr foarte mic de celule albe, și pot necesita oprirea tratamentului cu Seroquel și, în anumite situații, chiar administrarea de alte tratamente.
- Constipație și durere abdominală persistentă sau constipație care nu a răspuns la tratament, întrucât acest lucru poate duce la un blocaj mai grav al intestinului.

Gânduri de sinucidere și înrăutățirea depresiei

Dacă sunteți depresiv(ă), puteți să aveți gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide. Acestea se pot înrăutăți atunci când începeți tratamentul, deoarece aceste medicamente au nevoie de timp pentru a acționa, în general timp de 2 săptămâni sau mai mult. Aceste gânduri pot apărea dacă întrerupeți brusc

administrarea tratamentului. Este mai probabil să aveți aceste gânduri dacă sunteți adult tânăr. Informațiile din studiile clinice au arătat o creștere a riscului de gânduri suicidare și/sau comportament suicidar la adulții tineri cu vârsta mai mică de 25 ani cu depresie.

Dacă aveți gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la spital imediat. Puteți să spuneți unui prieten sau rudă că sunteți depresiv(ă) și să-l rugați să citească acest prospect. Puteți să-l rugați să vă spună dacă crede că depresia s-a agravat, sau dacă îl îngrijorează orice altă modificare în comportamentul dumneavoastră.

Creșterea în greutate

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

Copii și adolescenți

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

Seroquel împreună cu alte medicamente Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Nu luați Seroquel dacă luați oricare din următoarele medicamente:

- Unele medicamente pentru HIV
- Medicamente cu structură azolică (pentru infecții fungice)
- Eritromicină sau claritromicină (pentru infecții)
- Nefazodonă (pentru depresie)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare din următoarele medicamente:

- Pentru tratamentul epilepsiei (fenitoină sau carbamazepină)
- Medicamente pentru tensiune arterială mare
- Barbiturice (pentru insomnie)
- Tioridazină sau litiu (alte medicamente antipsihotice)
- Medicamente care influențează modul în care vă bate inima, de exemplu medicamente care determină dezechilibre electrolitice (concentrații scăzute de potasiu sau magneziu în sânge) cum sunt diureticele (comprimate utilizate pentru eliminarea excesului de apă din corp) sau anumite antibiotice (medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor).
- Medicamente care pot cauza constipație

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

Seroquel împreună cu alimente, băuturi și alcool

- Seroquel poate fi administrat cu sau fără alimente.
- Fiți atent cât alcool etilic consumați. Efectele asociate al alcoolului etilic și Seroquel pot să determine somnolență.
- Nu beți suc de grapefruit în timp ce luați Seroquel. Poate modifica modul de acțiune al medicamentului.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua Seroquel. Nu trebuie să luați Seroquel în timpul

sarcinii, dacă nu ați discutat cu medicul asupra acestui lucru. Seroquel nu trebuie administrat în timpul alăptării.

Următoarele simptome care pot reprezenta sindromul de sevraj pot apărea la bebelușii nou-născuți ai mamelor care au folosit Seroquel în ultimul trimestru de sarcină (ultimele trei luni de sarcină): tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme respiratorii și dificultăți în alimentare. Dacă bebelușul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, contactați-vă medicul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Seroquel conține lactoză.

Seroquel conține lactoză care este un tip de zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Screeningul pentru determinarea drogurilor în urină

În cazul screeningului prezenței drogurilor în urină, administrarea de Seroquel poate produce rezultate pozitive pentru metadonă sau pentru anumite medicamente folosite în tratamentul depresiei numite antidepressiv traciclice (ATC), atunci când se folosesc anumite metode de determinare, chiar dacă nu ați luat metadonă sau ATC. Se recomandă confirmarea rezultatelor cu metode mai specifice.

3. Cum să luați Seroquel

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

- Veți lua comprimatele o singură dată pe zi la culcare, sau de două ori pe zi, în funcție de boala dumneavoastră.
- Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.
- Puteți să luați medicamentul cu sau fără alimente.
- Nu beți suc de grapefruit în timp ce luați Seroquel. Poate influența modul de acțiune al medicamentului.
- Nu întrerupeți luarea comprimatelor chiar dacă vă simțiți mai bine, până când medicul dumneavoastră nu vă spune acest lucru.

Afecțiuni ale ficatului

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

Pacienți vârstnici

Dacă sunteți vârstnic, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

Copii și adolescenți

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

Dacă luați mai mult decât trebuie din Seroquel

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

Dacă uitați să luați Seroquel

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

Dacă încetați să luați Seroquel

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

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Seroquel poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Amețeli (pot duce la cădere), dureri de cap, uscăciune a gurii.
- Somnolență (poate să dispară în timp, dacă luați în continuare Seroquel) (poate duce la cădere).
- Simptome ale sindromului de întrerupere a tratamentului (apar la întreruperea tratamentului cu Seroquel) și includ: imposibilitate de a dormi (insomnie), senzație de rău (greață), durere de cap, diaree, stare de rău (vărsături), amețeli și iritabilitate. Este recomandată întreruperea treptată, pe o perioadă de cel puțin 1-2 săptămâni.
- Creștere în greutate.
- Mișcări musculare anormale. Acestea includ o dificultate în a începe mișcarea musculară, tremurături, agitație sau rigiditate musculară neînsoțită de durere.
- Creștere a cantității unor grăsimi din sânge (trigliceride și colesterolul total)

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane):

- Bătăi rapide ale inimii.
- Senzație că inima bate puternic, palpitații.
- Constipație, indigestie.
- Stare de slăbiciune
- Umflare a brațelor sau picioarelor.
- Scădere a tensiunii arteriale când vă ridicați în picioare. Aceasta poate să vă dea amețeli sau leșin (poate duce la cădere).
- Creștere a concentrației de zahăr din sânge.
- Vedere încețoșată.
- Vise anormale și coșmaruri.
- Senzație de foame mai mare
- Iratabilitate.
- Tulburări ale vorbirii și limbajului.
- Gânduri de sinucidere și agravare a depresiei.

- Scurtare a respirației.
- Vărsături (mai ales la vârstnici).
- Febră.
- Modificare a valorilor hormonilor tiroidieni din sânge
- Scădere a numărului unor tipuri de celule din sânge
- Creștere a valorilor enzimelor hepatice măsurate în sânge
- Creștere a concentrației hormonului prolactină în sânge. Creșterea concentrației hormonului prolactină poate avea, în cazuri rare, următoarele consecințe:
 - o La bărbați și femei – umflare aumflarea sânilor și secreție lactată neașteptată
 - o La femei poate să nu apară menstruația sau să apară menstruații neregulate.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

- Convulsii.
- Reacții alergice care pot include apariția de umflături pe piele, tumefacție a pielii și tumefacție în jurul gurii.
- Senzație neplăcută la nivelul picioarelor (numită și sindromul picioarelor neliniștite).
- Dificultate la înghițire.
- Mișcări care nu pot fi controlate, în special ale feței sau limbii.
- Disfuncție sexuală.
- Diabet zaharat.
- Modificări în activitatea electrică a inimii vazute pe EKG (prelungire a intervalului QT)
- O frecvență a bătăilor inimii mai mică decât cea normală care poate apărea la începerea tratamentului și care poate fi asociată cu o tensiune arterială mică și cu leșin.
- Dificultăți la urinare
- Leșin (poate duce la cădere).
- Nas înfundat.
- Scădere a numărului de celule roșii din sânge
- Scădere a cantității de sodiu din sânge

Reacții adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

- O combinație de temperatură mare (febră), transpirații, rigiditate musculară, stare de slăbiciune marcată sau leșin (o afecțiune numită ‘sindrom neuroleptic malign’).
- Îngălbenire a pielii și a albului ochilor (icter).
- Inflamare a ficatului (hepatită).
- O erecție de lungă durată și dureroasă (priapism).
- Umflare a sânilor și secreție lactată neașteptată (galactoree).
- Tulburări menstruale.
- Cheaguri de sânge, în special în venele de la nivelul membrelor inferioare (simptomele includ umflături, durere și înroșire la nivelul membrelor inferioare); aceste cheaguri de sânge se pot deplasa prin vasele de sânge până la plămâni, unde pot determina simptome ca durere în piept și dificultate la respirație. Dacă observați oricare din aceste simptome adresați-vă imediat medicului.
- Mers, vorbit, mâncat sau alte activități în timpul somnului (somnambulism).
- Scădere a temperaturii corpului (hipotermie).
- Inflamare a pancreasului.
- O afecțiune (numită sindrom metabolic), când puteți prezenta o combinație de 3 sau mai multe semne ca: o creștere a grăsimii din jurul abdomenului, o scădere a valorii ‘colesterolului bun’ (HDL-colesterol), o creștere a valorii unui tip de grăsime din sânge – trigliceride, tensiune arterială mare și o creștere a concentrației zahărului/glucozei din sânge.

- Combinație de febră, simptome asemănătoare gripei, durere în gât sau orice altă infecție, cu număr foarte scăzut de celule albe din sânge, afecțiune numită agranulocitoză.
- Obstrucție intestinală
- Creștere a valorilor creatin-fosfokinazei (o substanță din mușchi)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta mai puțin de 1 din 10000 de persoane):

- Înroșire severă a pielii, bășici sau pete roșii pe piele.
- O reacție adversă severă (numită anafilaxie) ce determină dificultate la respirație sau șoc.
- Umflare rapidă a pielii, mai ales în jurul ochilor, buzelor și gâtului (angioedem).
- O afecțiune gravă caracterizată prin apariția de bășici la nivelul pielii, gurii, ochilor și organelor genitale (sindrom Stevens-Johnson)
- Secreția neadecvată a hormonului care controlează volumul de urină.
- Deteriorare a fibrelor musculare și durere în mușchi (rabdomioliză).
- Înăutățire a unui diabet zaharat preexistent.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Erupție pe piele cu pete neregulate roșii (eritem polimorf)
- Reacție alergică gravă, apărută brusc, cu simptome cum sunt febră și bășici pe piele și exfoliere a pielii (necroliză epidermică toxică).
- Simptome de sevraj pot apărea la bebelușii nou-născuți ai mamelor care au luat Seroquel în timpul sarcinii.

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

Unele reacții adverse pot fi constatate numai la analizele de sânge. Acestea includ creșterea cantității unor grăsimi din sânge (trigliceride și colesterol total) sau a cantității de zahăr din sânge, modificare a valorilor hormonilor tiroidieni din sânge, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, scădere a numărului unor tipuri de celule din sânge, creștere a cantității de fosfokinază (o substanță din mușchi), scădere a cantității de sodiu din sânge și creștere a concentrației hormonului prolactină, care poate avea, în cazuri rare, următoarele consecințe:

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

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să faceți o analiză a sângelui din când în când.

Reacții adverse la copii și adolescenți

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

Următoarele reacții adverse au fost observate mai des la copii și adolescenți sau nu au fost observate la adulți:

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

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Creșterea cantității unui hormon, numit prolactină, în sânge. Creșterea cantității de prolactină poate duce rar la:
 - mărirea volumului sânilor și secreție neașteptată de lapte la băieți și fete

- o absența ciclului menstrual sau ciclu menstrual neregulat la fete
- Creștere a poftei de mâncare
- Vărsături
- Mișcări musculare anormale. Acestea includ o dificultate în a începe mișcarea musculară, tremurături, agitație sau rigiditate musculară neînsoțită de durere.
- Creștere a tensiunii arteriale

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane):

- Stare de slăbiciune, leșin (poate duce la cădere).
- Nas înfundat.
- Iritabilitate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Seroquel

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați Seroquel după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Seroquel

Substanța activă este quetiapina. Comprimatele de Seroquel conțin quetiapină (sub formă de fumarat) 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg sau 300 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatelor: povidonă, hidrogenofosfat de calciu dihidrat, celuloză microcristalină, amidon de sodiu glicolat tip A, lactoză monohidrat, stearat de magneziu;

Filmul comprimatelor: hipromeloză, macrogol, dioxid de titan (E 171). Comprimatele de 25 mg, 100 mg și 150 mg mai conțin oxid galben de fier (E 172), iar comprimatele de 25 mg mai conțin oxid roșu de fier (E 172).

Cum arată Seroquel și conținutul ambalajului

Comprimatele de Seroquel 25 mg sunt de culoarea piersicii, rotunde, biconvexe și imprimate cu SEROQUEL 25 pe o față.

Comprimatele de Seroquel 100 mg sunt de culoare galbenă, rotunde, biconvexe și imprimate cu SEROQUEL 100 pe o față.

Comprimatele de Seroquel 150 mg sunt de culoare galben pal, rotunde, biconvexe și imprimate cu SEROQUEL 150 pe o față.

Comprimatele de Seroquel 200 mg sunt de culoare albă, rotunde, biconvexe și imprimate cu SEROQUEL 200 pe o față.

Comprimatele de Seroquel 300 mg sunt de culoare albă, rotunde, biconvexe și imprimate cu SEROQUEL pe o față și cu 300 pe cealaltă față.

Pentru toate concentrațiile sunt disponibile cutii cu 20, 30, 50, 60 și 100 comprimate.

În plus, pentru concentrația de 25 mg este disponibilă o mărime de ambalaj de 6 comprimate. Pentru concentrațiile de 100 mg, 150 mg, 200 mg și 300 mg sunt disponibile mărimi de ambalaj de 10, 90 comprimate. Pentru concentrațiile de 150 mg și 300mg sunt disponibile mărimi de ambalaj de 120, 180 și 240 comprimate. Pentru Starterpack pentru 3 zile este disponibilă o mărime de ambalaj de 8 comprimate iar pentru Starterpack pentru 4 zile este disponibilă o mărime de ambalaj de 10 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

<[A se completa la nivel național]>

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în statele membre ale Spațiului Economic European, sub următoarele denumiri comerciale:

ȚARA	DENUMIREA ÎNREGISTRATĂ
Austria	Seroquel
Belgia	Seroquel
Cipru	Seroquel
Danemarca	Seroquel
Estonia	Seroquel
Finlanda	Seroquel
Germania	Seroquel 25 mg Filmdabletten, Seroquel 100 mg Filmdabletten, Seroquel 200 mg Filmdabletten, Seroquel 300 mg Filmdabletten
Grecia	Seroquel
Islanda	Seroquel
Irlanda	Seroquel
Italia	Seroquel
Letonia	Seroquel
Lituania	Seroquel
Luxemburg	Seroquel
Malta	Seroquel
Olanda	Seroquel
Norvegia	Seroquel
Portugalia	Seroquel
România	Seroquel

Slovenia	Seroquel
Spania	Seroquel
Suedia	Seroquel
Marea Britanie	Seroquel

<[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]> *[Pentru procedurile de arbitraj]*

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

<[A se completa la nivel național]>

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seroquel XR 50 mg conține quetiapină 50 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).
Excipient: lactoză (anhidră) 119 mg per comprimat
Seroquel XR 150 mg conține quetiapină 150 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).
Excipient: lactoză (anhidră) 71 mg per comprimat
Seroquel XR 200 mg conține quetiapină 200 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).
Excipient: lactoză (anhidră) 50 mg per comprimat
Seroquel XR 300 mg conține quetiapină 300 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).
Excipient: lactoză (anhidră) 47 mg per comprimat
Seroquel XR 400 mg conține quetiapină 400 mg (sub formă de fumarat de quetiapină).
Excipient: lactoză (anhidră) 15 mg per comprimat

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită
Comprimatele de Seroquel XR 50 mg sunt de culoarea piersicii, imprimate cu „XR 50” pe o față.
Comprimatele de Seroquel XR 150 mg sunt de culoare albă, imprimate cu „XR 150” pe o față
Comprimatele de Seroquel XR 200 mg sunt de culoare galbenă, imprimate cu „XR 200” pe o față.
Comprimatele de Seroquel XR 300 mg sunt de culoare galben-pal, imprimate cu „XR 300” pe o față.
Comprimatele de Seroquel XR 400 mg sunt de culoare albă, imprimate cu „XR 400” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Seroquel XR este indicat în:

- tratamentul schizofreniei
- tratamentul tulburării afective bipolare:
 - o Pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe din tulburarea afectivă bipolară
 - o Pentru tratamentul episoadelor depresive majore din tulburarea afectivă bipolară
 - o Pentru tratamentul de prevenire a recurențelor episoadelor maniacale sau depresive la pacienții cu tulburare afectivă bipolară care au răspuns anterior la tratamentul cu quetiapină.

- tratamentul episoadelor depresive majore la pacienți cu tulburare depresivă majoră (TDM) ca terapie adjuvantă la pacienții care au prezentat răspuns suboptim la monoterapia cu antidepressive (vezi pct. 5.1). Înainte de inițierea tratamentului, medicii trebuie să ia în considerare profilul de siguranță al SEROQUEL XR (vezi pct.4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

Adulți:

Pentru tratamentul schizofreniei și al episoadelor maniacale moderate până la severe din tulburarea afectivă bipolară

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

Pentru tratamentul episoadelor depresive majore din tulburarea afectivă bipolară

Seroquel XR trebuie administrat seara, la culcare. Doza zilnică pentru primele patru zile de tratament este de 50 mg (ziua 1), 100 mg (ziua 2), 200 mg (ziua 3) și 300 mg (ziua 4). Doza zilnică recomandată este de 300 mg pe zi. În studiile clinice, nu s-a observat un beneficiu suplimentar la grupul tratat cu 600 mg, față de cel tratat cu 300 mg (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia însă de doza de 600 mg. Tratamentul cu doze mai mari de 300 mg trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul tulburării afective bipolare. La unii pacienți, în cazul problemelor de tolerabilitate, studiile clinice au indicat faptul că se poate lua în considerare o reducere a dozei la minim 200 mg.

Pentru prevenirea recurențelor în tulburarea afectivă bipolară

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

Ca terapie adjuvantă la tratamentul episoadelor depresive majore în TDM:

Seroquel XR trebuie administrat seara, înainte de culcare. Doza zilnică la începutul tratamentului este de 50 mg în zilele 1 și 2 și de 150 mg în zilele 3 și 4. Efectul antidepressiv a fost observat la doze de 150 și 300 mg pe zi în studiile cu durată scurtă în cadrul cărora s-a utilizat terapie adăugată (cu amitriptilină, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetină, paroxetină, sertralină și venlafaxină – vezi pct. 5.1) și la doza de 50 mg pe zi în studiile pe termen scurt în cadrul cărora s-a utilizat monoterapie. Există un risc crescut de evenimente adverse la doze mai mari. Ca urmare, medicii trebuie să se asigure că pentru tratament este utilizată cea mai mică doză eficientă, începând cu 50 mg pe zi. Necesitatea de a crește doza de la 150 la 300 mg pe zi trebuie să se facă evaluând fiecare pacient în parte.

Trecerea de la tratamentul cu Seroquel comprimate cu eliberare imediată

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

Vârstnici

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

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

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

Copii și adolescenți

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

Insuficiența renală:

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

Insuficiența hepatică

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Întrucât Seroquel XR are mai multe indicații, profilul de siguranță trebuie luat în considerare ținând cont de diagnosticul fiecărui pacient în parte și de doza care se administrează.

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

Copii și adolescenți

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

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

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

Suicid/ideația suicidară sau agravarea stării clinice:

Depresia este asociată cu o creștere a ideației suicidare a riscului de autovătămare și a riscului de suicid. Riscul de suicid persistă până la apariția remisiei semnificative. Întrucât îmbunătățirea stării poate să nu apară în primele săptămâni de tratament sau mai târziu, pacienții trebuie monitorizați atent, până când aceasta apare. Experiența clinică generală arată că riscul de suicid poate crește în stadiile incipiente ale recuperării.

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

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

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

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

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

Risc metabolic

Ținând cont de riscul agravării profilului metabolic, observat la pacienții din studiile clinice, parametri metabolici cum sunt greutatea, glicemia (vezi „Hiperglicemie”) și lipidemia, trebuie evaluați la inițierea tratamentului, iar modificările acestor parametri trebuie controlate regulat în cursul tratamentului. Modificările acestor parametri trebuie tratate corespunzător, în funcție de simptomatologia clinică (vezi pct. 4.8).

Simptome extrapiramidale

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

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

Diskinezie tardivă:

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

Somnolență și amețeli:

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

Hipotensiune arterială ortostatică:

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

Quetiapina trebuie administrat cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute, boli cerebrovasculare sau alte afecțiuni care predispun la hipotensiune arterială. În cazul în care apare hipotensiunea arterială ortostatică, trebuie luată în considerare reducerea dozelor sau o creștere mai lentă a acestora, în special la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare de fond.

Convulsii:

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

Sindrom neuroleptic malign:

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

Neutropenie severă și agranulocitoză:

Neutropenia severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) a fost raportată în studiile clinice cu quetiapină. Cele mai multe cazuri de neutropenie severă au apărut în interval de 2 luni de la inițierea tratamentului cu quetiapină. Nu a existat aparent o relație cu doza administrată. După punerea pe piață, au fost raportate câteva cazuri letale. Posibili factori de risc pentru neutropenie includ pre-existența unui număr scăzut de leucocite în sânge și antecedente de neutropenie indusă medicamentos. Totuși, unele cazuri au apărut la pacienți fără factori de risc preexistenți. Tratamentul cu quetiapină trebuie întrerupt la pacienții cu un număr de neutrofile $< 1,0 \times 10^9/l$. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție, iar numărul de neutrofile monitorizat permanent (până când depășește $1,5 \times 10^9/l$) (vezi pct 5.1).

Posibilitatea apariției neutropeniei trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă o infecție sau febră, în special în absența unui/unor factor(i) de risc predispozant(ți) și aceasta trebuie tratată corespunzător în funcție de simptomatologia clinică.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat apariția unor semne / simptome caracteristice pentru agranulocitoză sau infecție (de exemplu febră, slăbiciune, letargie sau durere în gât) la orice moment în timpul tratamentului cu Seroquel. La acești pacienți, numărul de neutrofile trebuie monitorizat permanent și trebuie determinată imediat valoarea absolută a numărului de neutrofile, în special în absența factorilor predispozanți.

Interacțiuni

Vezi și pct. 4.5.

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

Greutate

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

Hiperglicemie

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

Lipide:

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor, LDL colesterolului și colesterolului total, și scăderea concentrațiilor plasmatice ale HDL colesterolului au fost observate în studiile clinice cu quetiapină (vezi și pct. 4.8.). Creșterea lipidemiei va fi tratată în funcție de starea clinică

Prelungire a intervalului QT:

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

Cardiomiopatie și Miocardită

Cardiomiopatia și miocardita au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață, însă nu a fost stabilită o relație de cauzalitate cu quetiapina. În cazul pacienților cu suspiciune de cardiomiopatie sau miocardită, tratamentul cu quetiapină trebuie reevaluat.

Sindromul întreruperii bruște a tratamentului:

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

Pacienți vârstnici cu psihoză în cadrul demenței:

Quetiapina nu este recomandată pentru utilizare în tratamentul psihozei asociate demenței.

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

În cadrul unei meta-analize efectuate pentru medicamente antipsihotice atipice, s-a raportat o creștere a riscului de deces la pacienții vârstnici cu psihoză în cadrul demenței, comparativ cu placebo. Cu toate acestea, în două studii efectuate cu quetiapină, controlate cu placebo, cu durată de 10 săptămâni, la aceeași grupă de pacienți (n=710); vârsta medie: 83 ani; intervalul: 56-99 ani), rata mortalității la

pacienții tratați cu quetiapină a fost de 5,5% comparativ cu 3,2% la grupa cu placebo. În cadrul acestui studiu pacienții au decedat din cauze variate specifice acestei grupe de vârstă. Aceste date nu au stabilit o relație de cauzalitate între tratamentul cu quetiapină și deces la pacienții vârstnici cu demență.

Disfagia

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

Constipația și obstrucția intestinală

Constipația reprezintă un factor de risc pentru obstrucția intestinală. Constipația și obstrucția intestinală au fost raportate la administrarea quetiapinei (vezi pct. 4.8 Reacții adverse). Aceasta include și raportări de cazuri letale la pacienți care prezentau un risc mai crescut de obstrucție intestinală, incluzând-ui pe cei care utilizau concomitent mai multe medicamente care scad motilitatea intestinală și/sau nu prezentau simptome de constipație. Pacienții cu obstrucție intestinală / ileus trebuie monitorizați atent și îngrijiți urgent.

Tromboembolism venos

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

Pancreatita

Pancreatita a fost raportată în studiile clinice și după punerea pe piață. Deși nu toate cazurile au fost însoțite de factori de risc, printre raportările de după punerea pe piață, mulți pacienți au prezentat factori de risc care sunt cunoscuți ca fiind asociați pancreatitei, cum sunt valori crescute ale trigliceridemie (vezi pct. 4.4.), litiază biliară și consum de alcool.

Informații suplimentare

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

Lactoză:

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece quetiapina are efecte în primul rând la nivelul sistemului nervos central, trebuie administrată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central sau cu alcoolul etilic.

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

Într-un studiu clinic cu doze repetate, efectuat pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale quetiapinei administrate înaintea și în cursul tratamentului cu carbamazepină (un inductor enzimatic hepatic cunoscut), administrarea concomitentă a carbamazepinei a determinat o creștere semnificativă a clearance-ului quetiapinei. Această creștere a clearance-ului a redus expunerea sistemică la quetiapină (măsurată cu ajutorul ASC) în medie cu 13% din expunerea observată în timpul administrării de quetiapină în monoterapie; cu toate acestea la unii pacienți s-a observat un efect mai puternic. Ca o consecință a acestei interacțiuni, poate apărea scăderea concentrațiilor plasmatiche, ceea ce ar putea afecta eficacitatea tratamentului cu Seroquel XR. Administrarea concomitentă de quetiapină cu fenitoină (un alt inductor al enzimelor microzomale) determină o creștere deosebit de pronunțată a clearance-ului quetiapinei, cu aproximativ 450%. La pacienții tratați cu un inductor enzimatic, inițierea tratamentului cu quetiapină trebuie să aibă loc numai în cazul în care medicul consideră că beneficiile administrării quetiapinei depășesc riscurile asociate întreruperii tratamentului cu inductorul enzimatic hepatic. Este important ca orice modificare a administrării inductorilor enzimatici să se facă gradat și ca aceștia să fie înlocuiți, dacă este necesar, cu un medicament non - inductor (de exemplu valproat de sodiu) (vezi și pct. 4.4.).

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

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

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

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

Într-un studiu randomizat cu o durată de 6 săptămâni, în cadrul căruia s-a comparat administrarea concomitentă de litiu și SEROQUEL XR cu utilizarea de placebo și SEROQUEL XR la pacienți adulți cu manie acută, a fost observată o incidență mai mare a evenimentelor extrapiramidale (în special tremor), somnolenței și creșterii în greutate în grupul la care s-a administrat litiu în asociere, comparativ cu grupul la care s-a administrat asociat placebo (vezi și pct. 5.1).

Proprietățile farmacocinetice ale valproatului de sodiu și ale quetiapinei nu au fost modificate într-o măsură care să fie relevantă din punct de vedere clinic când aceste două medicamente au fost administrate concomitent. Un studiu retrospectiv efectuat la copii și adolescenți tratați cu valproat, quetiapină sau ambele, a arătat o incidență crescută a leucopeniei și neutropeniei în grupul la care s-a administrat terapia combinată comparativ cu grupul la care s-a utilizat monoterapia.

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

Este necesară prudență la administrarea concomitentă a quetiapinei cu medicamente care pot influența echilibrul hidro-electrolitic sau pot prelungi intervalul QT.

Au fost raportate rezultate fals pozitive ale determinărilor imunoenzimatiche pentru metadonă și antidepresivele triciclice la pacienții tratați cu quetiapină. Este recomandată confirmarea rezultatelor fals pozitive de screening printr-o tehnică cromatografică adecvată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Primul trimestru

Cantitatea moderată de date publicate din evoluția sarcinilor expuse (între 330-1000 de sarcini duse la termen), colectate atât de la cazuri individuale cât și din studii observaționale, nu sugerează un risc crescut de malformații cauzate de tratament. Totuși, pe baza datelor disponibile, nu se poate trage o concluzie definitivă. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere. (vezi pct. 5.3). De aceea, quetiapina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile justifică riscurile potențiale.

Trimestrul al treilea

Nou-născuții expuși la antipsihotice (inclusiv quetiapină) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de reacții adverse incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere care pot varia ca gravitate și durată după naștere. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări alimentare. Nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Pe baza unor date foarte limitate ce provin din rapoarte publice cu privire la excreția quetiapinei în laptele matern, se pare că la doze terapeutice excreția quetiapinei este inconstantă. În lipsa unor date ferme, trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau a tratamentului cu Seroquel XR, luând în considerare beneficiile alăptării la sân pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul quetiapinei asupra fertilității nu a fost evaluat la om. Efecte referitoare la creșterea prolactinemiei au fost observate la șoareci, deși acestea nu sunt relevante la om (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță).

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

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

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate cel mai frecvent în cazul quetiapinei ($\geq 10\%$) sunt somnolență, amețeli, cefalee, xerostomie, simptome de sevraj (întrerupere), creșteri ale nivelului trigliceridelor serice, creșteri ale colesterolului total (colesterol predominant LDL), scăderea colesterolului HDL, creștere în greutate, scăderea hemoglobinei și simptome extrapiramidale

Incidența apariției RAM asociate cu tratamentul cu quetiapină este prezentată în tabelul de mai jos (Tabelul 1), în conformitate cu formatul recomandat de către Consiliul pentru Organizațiile Internaționale ale Științelor Medicale (Grupul de lucru CIOMS III; 1995).

Tabelul 1 RAM asociate cu tratamentul cu quetiapină

Frecvențele evenimentelor adverse sunt clasificate astfel: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente:	Rare	Foarte Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatic</i>	Scădere a valorii hemoglobinei ²²	Leucopenie ^{1, 28} , scădere a numărului de neutrofile ¹ , creștere a numărului de eozinofile ²⁷	Scădere a numărului de trombocite ¹³ , Anemie ¹³	Agranuocitoză ²⁶		Neutropenie ¹
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Hipersensibilitate (incluzând reacții alergice la nivelul pielii)		Reacție anafilactică ⁵	
<i>Tulburări endocrine</i>		Hiperprolactinemie ¹⁵ , scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T ₄ ²⁴ , scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T ₄ ²⁴ liber, scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T ₃ ²⁴ total, creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale TSH ²⁴	Scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale T ₃ ²⁴ liber, Hipotiroidism ²¹		Secreție inadecvată a hormonului antidiuretic	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creșteri ale concentrațiilor serice de trigliceride ^{10,30} Creșteri ale colesterolemiei totale (predominant LDL colesterol) ^{11, 30} Scădere a concentrațiilor plasmatice ale HDL colesterol ^{17,31} , Creștere ponderală ^{8,30} ,	Apetit alimentar crescut, creștere a glucozei în sânge până la valori hiperglicemice ^{6,30}	Hiponatremie ¹⁹ , Diabet zaharat ^{1,5} ,	Sindrom metabolic ²⁹	Exacerbare a unui diabet zaharat preexistent	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente:	Rare	Foarte Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări psihice</i>		Vise anormale și coșmaruri, Ideatie suicidară și comportament suicidar ²⁰		Somnambulism și simptomatologie asociată ca vorbit în somn sau tulburări alimentare în somn		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli ^{4, 16} , somnolență ^{2, 16} , cefalee, Simptome extrapiramidale ^{1, 21}	Dizartrie	Convulsii ¹ , Sindromul picioarelor neliniștite, Dischinezie tardivă ^{1,5} , Sincopă ^{4, 16}			
<i>Tulburări cardiace</i>		Tahicardie ⁴ , Palpitații ²³	Prelungire a intervalului QT ^{1,12,18} Bradicardie ³²			
<i>Tulburări oculare</i>		Vedere încețoșată				
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială ortostatică ^{4, 16}		Tromboembolism venos ¹		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Dispnee ²³	Rinită			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Xerostomie	Constipație, dispepsie, vomă ²⁵	Disfagie ⁷	Pancreatită ¹ , Obstrucție intestinală/Ileus		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		Creșteri ale valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALT) ³ Creșteri ale concentrațiilor plasmatică a gama-GT ³	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) ³	Icter ⁵ , Hepatită		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					Angioedem ⁵ , sindrom Stevens-Johnson ⁵	Necroliză epidermică toxică, Eritem polimorf

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente:	Rare	Foarte Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					Rabdomioliză	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Retenție urinară			
<i>Sarcină, afecțiuni puerperale și perinatale</i>						Sindrom de întrerupere la nou născut ³¹
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			Disfuncție sexuală	Priapism, galactoree, mărire de volum a sânilor, tulburări menstruale		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Simptome de întrerupere ^{1, 9}	Astenie ușoară, edem periferic, iritabilitate, febră		Sindrom neuroleptic malign ¹ , hipotermie		
<i>Investigații diagnostice</i>				Creșteri ale concentrației plasmatice a creatin fosfokinazei ¹⁴		

- (1) Vezi pct. 4.4.
- (2) Poate să apară somnolență, frecvent în primele două săptămâni de tratament care, în general, se remite la continuarea tratamentului cu quetiapină
- (3) S-au observat creșteri asimptomatice (de la valori normale la valori $> 3 \times \text{LSVN}$ la orice moment) ale valorilor transaminazelor serice (AST, ALT) sau ale γ - GT la anumiți pacienți la care s-a administrat quetiapină. Aceste creșteri au fost, în general, reversibile la continuarea tratamentului cu quetiapină.
- (4) Similar altor antipsihotice cu activitate de blocare a receptorilor α_1 adrenergici, quetiapina poate induce frecvent apariția hipotensiunii arteriale ortostatice asociată cu amețeli, tahicardie și, la anumiți pacienți, sincopă, în special în cursul perioadei inițiale de ajustare a dozelor (vezi pct. 4.4.)
- (5) Frecvența acestor reacții adverse a fost calculată exclusiv pe baza datelor din perioada după punerea pe piață pentru quetiapină, forma farmaceutică cu eliberare imediată
- (6) Glicemia în condiții de repaus alimentar $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) sau glicemie postprandială $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) cel puțin o dată.
- (7) S-a observat o creștere a frecvenței de apariție a disfagiei după administrarea de quetiapină față de placebo doar în studiile clinice efectuate la pacienți cu depresie în cadrul tulburării bipolare.
- (8) Pe baza unei creșteri peste 7% a greutateii corporale față de momentul inițial. Survine mai ales în timpul primelor săptămâni de tratament.
- (9) Următoarele simptome ale sindromului de întrerupere au fost observate cel mai frecvent în studiile clinice cu monoterapie, controlate placebo, care au evaluat simptomele sindromului de întrerupere: insomnie, greață, cefalee, diaree, vărsături, amețeli și iritabilitate. Incidența acestor reacții a scăzut semnificativ după 1 săptămână de la întreruperea tratamentului.
- (10) Trigliceridemie $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (pacienți ≥ 18 ani) sau $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (pacienți < 18 ani) cel puțin o dată.
- (11) Colesterolemie $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (pacienți cu vârsta ≥ 18 ani) sau $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (pacienți cu vârsta < 18 ani) cel puțin o dată. O creștere a LDL colesterol $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$) a fost observată frecvent. Modificarea medie la pacienții care prezintă această creștere a fost de $41,7 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).
- (12) A se vedea textul de mai jos
- (13) Trombocite $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$ cel puțin o dată
- (14) Pe baza raportărilor evenimentelor adverse din studiile clinice de creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale creatin fosfokinazemiei neasociate cu sindromul neuroleptic malign
- (15) Concentrații plasmatice de prolactină (la pacienți cu vârsta > 18 ani): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) la bărbați; $> 30 \mu\text{g/l}$ ($> 1304,34 \text{ pmol/l}$) la femei, la oricare dintre determinări.
- (16) Poate duce la căderi din poziția de ortostatism.
- (17) HDL-colesterol: $< 40 \text{ mg/dL}$ ($1,025 \text{ mmol/l}$) la bărbați; $< 50 \text{ mg/dL}$ ($1,282 \text{ mmol/l}$) la femei în orice moment
- (18) Frecvența cazurilor cu prelungire a intervalului QTc de la $< 450 \text{ msec}$ la $\geq 450 \text{ msec}$ cu o variație $\geq 30 \text{ msec}$. În studiile clinice placebo-controlate cu quetiapină, frecvența apariției cazurilor de prelungire a intervalului QTc cu semnificație clinică este similară pentru quetiapină și placebo.
- (19) Modificări de la $> 132 \text{ mmol/l}$ la $\leq 132 \text{ mmol/l}$ la cel puțin o determinare
- (20) Au fost raportate cazuri de ideeație suicidală și comportament suicidal în timpul tratamentului cu quetiapină sau precoce după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.1)
- (21) Vezi pct. 5.1.
- (22) Scădere a valorii hemoglobinei $\leq 13 \text{ g/dl}$ ($8,07 \text{ mmol/l}$) la bărbați și $\leq 12 \text{ g/dl}$ ($7,45 \text{ mmol/l}$) la femei la cel puțin o determinare s-a înregistrat la 11% dintre pacienții cărora li s-a administrat quetiapină, în toate studiile deschise. Pentru acești pacienți, scăderea medie maximă a valorii hemoglobinei a fost de $-1,5 \text{ g/dl}$.
- (23) Aceste raportări au apărut adesea în contextul unor tahicardii, amețeli, hipotensiuni arteriale ortostatice și/sau afecțiuni cardiace/respiratorii preexistente.
- (24) Bazate pe variațiile de la valorile normale de referință la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul studiului. Variațiile semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice ale T4 total, T4 liber, T3 total și T3 liber sunt definite ca $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) și TSH $> 5 \text{ mUI/l}$ la orice determinare.
- (25) Bazată pe creșterea frecvenței episoadelor de vărsături la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani).
- (26) Bazată pe scăderi ale neutrofilelor de la valori inițiale $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ la valori $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ în orice moment al tratamentului și pe cazurile pacienților cu neutropenie severă ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) și infecție în timpul tuturor studiilor clinice cu quetiapină (Vezi pct. 4.4).
- (27) Bazată pe variațiile de la valori normale la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul tuturor studiilor. Creșterea eozinofilelor sunt definite ca $> 1 \times 10^9$ celule/l în orice moment.

- (28) Bazată pe variațiile de la valori normale la valori cu impact clinic important în orice moment pe parcursul tuturor studiilor. Scăderea numărului de leucocite este definită ca $\leq 3 \times 10^9$ celule/l în orice moment.
- (29) Bazat pe rapoartele de reacții adverse de sindrom metabolic din toate studiile clinice cu quetiapină.
- (30) În studiile clinice, s-a observat la unii pacienți o modificare în sensul agravării a mai mult de un factor metabolic, cum sunt greutatea, glicemia și lipidemia (Vezi pct. 4.4).
- (31) Vezi pct. 4.6.
- (32) Poate apărea la sau la scurt timp după inițierea tratamentului și poate fi asociată cu hipotensiune arterială și/sau sincopă. Frecvență bazată pe raportările de evenimente adverse tip bradicardie și evenimente asociate din toate studiile cu quetiapină.

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

Copii și adolescenți

Aceleași reacții adverse la medicament (RAM) descrise mai sus pentru adulți trebuie avute în vedere și în cazul copiilor și adolescenților. Următorul tabel prezintă pe scurt reacțiile adverse ce apar cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) decât la populația adultă sau RAM ce nu au fost identificate la populația adultă.

Tabelul 2. RAM asociate cu tratamentul cu quetiapină la copii și adolescenți care apar cu o frecvență mai mare decât la adulți sau care nu au fost identificate la populația adultă.

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
<i>Tulburări endocrine</i>	Creștere a prolactinемiei ¹	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creștere a apetitului alimentar	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Simptome extrapiramidale ^{3, 4}	Sincopă
<i>Tulburări vasculare</i>	Creștere a tensiunii arteriale ²	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Rinită
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Vărsături	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Iritabilitate ³

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

În general, semnele și simptomele raportate se datorează exacerbării efectelor farmacologice cunoscute, de exemplu amețeli și sedare, tahicardie și hipotensiune arterială. Supradozajul poate duce la prelungirea intervalului QT, convulsii, status epilepticus, rabdomioliză, depresie respiratorie, retenție urinară, confuzie, delir și/sau agitație, comă și moarte. Pacienții cu boală cardiacă severă pre-existentă pot avea un risc mai mare de apariție al efectelor supradozajului (vezi și pct. 4.4. Hipotensiune arterială ortostatică).

Tratamentul supradozajului

Nu există un antidot specific al quetiapinei. În cazurile de intoxicație severă, trebuie luată în considerare posibilitatea administrării mai multor medicamente și se recomandă tratament de susținere a funcțiilor vitale, eliberarea și menținerea permeabilității căilor respiratorii și asigurarea unei oxigenări și ventilații adecvate și monitorizarea și susținerea sistemului cardiovascular.

Pe baza datelor publicate, pacienții cu delir și agitație și sindrom anticolinergic diagnosticat pot fi tratați cu fisostigmină, 1-2 mg (sub monitorizarea continuă a EKG). Aceasta nu este recomandată ca un tratament standard, din cauza potențialului efect negativ al fisostigminei asupra conductibilității cardiace. Fisostigmina poate fi folosită dacă nu există modificări ale EKG. A nu se utiliza fisostigmina în cazul aritmiilor sau oricărui grad de bloc cardiac sau lărgire a QRS.

Deoarece nu a fost investigat modul de prevenire a absorbției în caz de supradozaj, lavajul gastric poate fi indicat în intoxicația severă, dacă este posibil la maximum o oră după ingestie. Administrarea de cărbune activat trebuie avută în vedere.

În cazul supradozajului cu quetiapină, hipotensiunea arterială refractară trebuie tratată prin măsuri adecvate, cum sunt: administrarea intravenoasă de lichide și/sau medicamente simpatomimetice. Trebuie evitată administrarea de adrenalină și dopamină, întrucât beta stimularea poate agrava hipotensiunea arterială în condițiile alfa blocadei induse de quetiapină.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antipsihotice; Diazepine, oxazepine și tiazepine

Codul ATC: N05AH04.

Mecanism de acțiune:

Quetiapina este un antipsihotic atipic. Quetiapina și metabolitul ei activ plasmatic, norquetiapina, interacționează cu un spectru larg de receptori ai neurotransmițătorilor. Quetiapina și norquetiapina au o afinitate mai mare pentru receptorii serotoninergici (5HT₂) cât și pentru cei dopaminergici (D₁ și D₂), de la nivel central. Se consideră că această acțiune mixtă de antagonism față de receptori, cu selectivitate mai mare pentru receptorii serotoninergici 5HT₂, decât pentru receptorii D₂, stă atât la baza proprietăților antipsihotice ale quetiapinei cât și a manifestării reduse a simptomelor extrapiramidale (SEP) comparativ cu antipsihotice tipice. Quetiapina și norquetiapina nu au afinitate ridicată pentru receptorii benzodiazepinici, însă au o afinitate mare pentru receptorii histaminergici și alfa₁-adrenergici, o afinitate moderată față de receptorii alfa₂-adrenergici și afinitate moderată spre ridicată pentru unii receptori muscarinici. Inhibarea NET și acțiunea parțial agonistă asupra receptorilor 5HT_{1A} a norquetiapinei poate contribui la eficacitatea terapeutică a Seroquel XR ca antidepresiv.

Efecte farmacodinamice:

Quetiapina este activă în testele pentru activitatea antipsihotică, cum ar fi evitarea condiționată. De asemenea, blochează acțiunea agoniștilor dopaminergici, ce poate fi măsurată atât comportamental cât și electrofiziologic, crește concentrația metabolizilor dopaminei, un index neurochimic al blocării receptorilor D₂.

Rezultatele studiilor preclinice la animale, predictive pentru sindromul extrapiramidal (SEP), au arătat că quetiapina este diferită față de antipsihoticele tipice și are un profil atipic. Quetiapina nu determină stimularea excesivă a receptorilor D₂-dopaminergici după administrarea cronică. Quetiapina determină doar o ușoară catalepsie la doze care blochează eficace receptorul dopaminergic D₂. Quetiapina acționează selectiv la nivelul sistemului limbic, determinând blocarea depolarizării neuronilor mezolimbici, dar nu a neuronilor dopaminergici A9 de la nivel nigrostriat, după administrarea pe termen lung. Quetiapina prezintă un potențial minim de apariție a distoniei la maimuțele Cebus cu sensibilitate la haloperidol sau cărora nu li s-a administrat anterior medicamentul, după administrare pe termen scurt și lung. (vezi pct. 4.8)

Eficacitate clinică:

Schizofrenie

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

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

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

Într-un studiu pe termen lung, la pacienți schizofrenici stabiliizați clinic care au urmat un tratament de întreținere cu Seroquel XR timp de 16 săptămâni, s-a dovedit că Seroquel XR a fost mai eficace decât placebo în prevenirea recăderilor. Riscul estimat de recădere după 6 luni de tratament a fost de 14,3%

pentru Seroquel XR, comparativ cu 68,2% pentru placebo. Doza medie a fost de 669 mg. Nu au existat reacții adverse noi asociate tratamentului cu Seroquel XR timp de până la 9 luni (medie de 7 luni). În mod particular, s-au raportat reacții adverse corelate cu SEP și creșterea în greutate, dar acestea nu s-au accentuat cu prelungirea tratamentului cu Seroquel XR.

Tulburare afectivă bipolară

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

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

În alte 4 studii clinice cu durată de 8 săptămâni, la pacienți cu episoade depresive moderate până la severe în cadrul tulburării afective bipolare tip I sau II, Seroquel 300 mg și 600 mg a fost semnificativ superior față de placebo în: îmbunătățirea medie a scorului MADRS total, răspunsul terapeutic definit ca îmbunătățire cu minim 50% a MADRS total, în comparație cu scorul inițial. Nu s-a înregistrat nicio diferență de mărime a efectului la pacienții tratați cu 300 mg Seroquel față de cei tratați cu 600 mg.

În faza de continuare a două dintre aceste studii, a fost demonstrat faptul că tratamentul pe termen lung, la pacienții ce au răspuns la Seroquel 300 mg sau 600 mg a fost eficace, în comparație cu placebo, în cazul simptomelor depresive, dar nu și în cazul simptomelor maniacale.

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

Într-un studiu randomizat cu durată de 6 săptămâni cu litium și SEROQUEL XR versus placebo și SEROQUEL XR la pacienți adulți cu manie acută, diferența în îmbunătățirea medie a YMRS între grupul tratat cu litium și SEROQUEL XR și grupul tratat cu placebo și SEROQUEL XR a fost de 2,8 puncte, iar rata de răspuns terapeutic (definit ca îmbunătățirea cu 50% pe scala YMRS comparativ cu valoarea inițială a fost de 11% (79% în grupul cu terapie asociată cu litium versus 68% în grupul cu terapie asociată cu placebo).

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

Episoade depresive majore în cadrul TDM

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

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

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

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

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

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

Siguranța clinică

În studiile clinice pe termen scurt, placebo-controlate, la pacienți cu schizofrenie și episoade maniacale din tulburarea afectivă bipolară, incidența totală a simptomelor extrapiramidale a fost similară cu cea obținută în cazul administrării de placebo (schizofrenie: 7,8% pentru quetiapină și 8% pentru placebo; episoade maniacale din tulburarea afectivă bipolară: 11,2% pentru quetiapină și 11,4% pentru placebo). În studii clinice de scurtă durată, placebo controlate, efectuate la pacienți cu TMD și depresie bipolară, au fost observate incidențe mai mari ale simptomelor extrapiramidale la pacienții tratați cu quetiapină, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice pe termen scurt, placebo-controlate

la pacienți cu episoade depresive din tulburarea afectivă bipolară, incidența totală a simptomelor extrapiramidale a fost de 8,9% pentru quetiapină comparativ cu 3,8% pentru placebo. În studiile clinice de scurtă durată, controlate placebo, cu monoterapie, efectuate la pacienți cu tulburare depresivă majoră, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 5,4% în cazul Seroquel XR și de 3,2% în cazul placebo. În cadrul unui studiu clinic de scurtă durată, controlat placebo, cu monoterapie, efectuat la pacienți vârstnici cu tulburare depresivă majoră, incidența cumulată a simptomelor extrapiramidale a fost de 9,0% în cazul Seroquel XR și 2,3% în cazul placebo. Atât în cazul depresiei bipolare, cât și în cazul TDM incidența reacțiilor adverse individuale (de exemplu acatizie, tulburări extrapiramidale, tremor, diskinezie, distonie, neliniște, contracții musculare involuntare, hiperactivitate psihomotorie și rigiditate musculară) nu a depășit 4% în nici un grup de tratament.

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

Un studiu randomizat cu durată de 6 săptămâni care a comparat utilizarea asociată de litu și SEROQUEL XR cu administrarea de placebo și SEROQUEL XR, efectuat la pacienți adulți cu manie acută, a arătat că asocierea SEROQUEL XR cu litu determină mai multe reacții adverse (63% comparative cu 48% în cazul administrării de SEROQUEL XR și placebo). Rezultatele referitoare la siguranță au arătat o incidență mai mare a simptomelor extrapiramidale, raportate la 16,8% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu litu și la 6,6% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo, majoritatea constând în tremor, raportat la 15,6% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu litu și la 4,9% dintre pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo. Incidența somnolenței a fost mai mare în grupul cu terapie asociată Seroquel XR cu litu (12,7%) comparativ cu grupul cu terapie asociată Seroquel XR cu placebo (5,5%). În plus, un procent mai mare de pacienți tratați în grupul cu terapie asociată cu litu (8,0%) au prezentat creștere ponderală ($\geq 7\%$) la sfârșitul tratamentului, comparativ cu pacienții din grupul cu terapie asociată cu placebo (4,7%).

Studiile de lungă durată referitoare la prevenția recăderii au avut o perioadă deschisă (de la 4 la 36 de săptămâni) pe durata căreia pacienții au fost tratați cu quetiapină, urmată de o perioadă randomizată pe durata căreia pacienții au fost alocați în grupul de tratament cu quetiapină sau grupul cu administrare de placebo. În cazul pacienților randomizați în grupul de tratament cu quetiapină, creșterea în greutate medie pe durata perioadei deschise a fost de 2,56 kg și, la săptămâna 48 a perioadei randomizate, creșterea în greutate medie a fost de 3,22 kg, comparativ cu valorile inițiale din perioada deschisă. În cazul pacienților randomizați în grupul cu administrare de placebo, creșterea în greutate medie pe durata perioadei deschise a fost de 2,39 kg, iar la săptămâna 48 a perioadei randomizate, creșterea în greutate medie a fost de 0,89 kg, comparativ cu valorile inițiale din perioada deschisă.

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

În toate studiile clinice de scurtă durată, placebo-controlate, cu monoterapie, efectuate la pacienții cu număr de neutrofile la intrarea în studiu $\geq 1,5 \times 10^9/l$, incidența de apariție a cel puțin unei determinări de neutrofile $<1,5 \times 10^9/l$ a fost de 1,9% la pacienții tratați cu quetiapină față de 1,5% la pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența unui număr de neutrofile $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/l$ a fost aceeași (de 0,2%) la

pacienții tratați cu quetiapină și la pacienții la care s-a administrat placebo. În toate studiile clinice (placebo-controlate, deschise, cu comparator activ la pacienții cu un număr de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$ la intrarea în studiu), incidența de apariție a cel puțin unei determinări de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/L$ a fost de 2,9% iar pentru valori de $< 0,5 \times 10^9/l$ a fost de 0,21% la pacienții tratați cu quetiapină.

Tratamentul cu quetiapină a fost asociat cu scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale hormonilor tiroidieni, dependente de doză. Incidența modificărilor TSH a fost de 3,2% pentru quetiapină, față de 2,7% pentru placebo. Incidența scăderilor reciproce potențial semnificative clinic ale T_3 sau T_4 și TSH în aceste studii clinice a fost foarte redusă, iar modificările observate ale concentrațiile plasmatice ale hormonilor tiroidieni nu au fost asociate cu hipotiroidism clinic simptomatic. Reducerea concentrațiilor plasmatice ale T_4 total și T_4 liber a fost maximă în primele șase săptămâni ale tratamentului cu quetiapină, fără alte scăderi în timpul tratamentului de lungă durată. În 2/3 din toate cazurile, întreruperea tratamentului cu quetiapină a fost asociată cu reversibilitatea efectului asupra concentrațiilor plasmatice ale T_4 total și T_4 liber indiferent de durata terapiei.

Cataractă/opacifiere a cristalinului

Într-un studiu clinic destinat evaluării potențialului cataractogen al Seroquel (200 – 800 mg pe zi) versus risperidonă (2-8 mg pe zi) efectuat la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă, procentul de pacienți ce au prezentat creștere a gradului de opacifiere a cristalinului nu a fost mai mare în cazul Seroquel (4%), comparativ cu risperidona (10%) la pacienții cu cel puțin 21 de luni de expunere.

Copii și adolescenți

Eficacitate clinică

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

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

Într-un studiu efectuat la pacienți cu schizofrenie, variația medie a scorului PANSS total la finalul studiului față de valorile inițiale (tratament cu substanță activă comparativ cu administrare de placebo) a fost de -8,16 pentru Seroquel 400 mg pe zi și de -9,29 pentru Seroquel 800 mg pe zi. Nici schema terapeutică cu quetiapină utilizată în doză mică (400 mg pe zi), nici cea cu doză mare (800 mg pe zi) nu au fost superioare față de administrarea de placebo în ceea ce privește procentul de pacienți care au obținut un răspuns, definit drept o reducere $\geq 30\%$ din valoarea de la debut a scorului total PANSS. Atât în manie, cât și în schizofrenie, dozele mai mari au determinat rate de răspuns mai reduse.

Într-un al treilea studiu pe termen scurt, placebo-controlat, în cadrul căruia s-a utilizat monoterapie cu Seroquel XR, la pacienții copii și adolescenți (10 - 17 ani) cu depresie bipolară, eficacitatea nu a fost demonstrată.

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

Eficacitate clinică

La copii și adolescenți, în studiile cu quetiapină pe termen scurt, descrise mai sus, procentul SEP în brațul de tratament cu substanță activă comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo a fost de 12,9% comparativ cu 5,3% în studiul efectuat la pacienții cu schizofrenie, de 3,6% comparativ cu 1,1% în studiul efectuat la pacienții cu manie bipolară și de 1,1% comparativ cu 0% în studiul efectuat la pacienții cu depresie bipolară. Rata creșterii în greutate $\geq 7\%$ față de valorile inițiale în brațul de tratament cu substanță activă comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo a fost de 17% comparativ cu 2,5% în studiul efectuat la pacienți cu schizofrenie și manie bipolară, și de 12,5% comparativ cu 6% în studiul efectuat la pacienții cu depresie bipolară. Incidența evenimentelor asociate suicidului în de tratament cu substanță activă comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo a fost de 1,4% comparativ cu 1,3% în studiul efectuat la pacienții cu schizofrenie, de 1,0% comparativ cu 0% în studiul efectuat la pacienții cu manie bipolară și de 1,1% comparativ cu 0% în studiul efectuat la pacienții cu depresie bipolară. În timpul fazei extinse de monitorizare post-tratament a studiului la pacienții cu depresie bipolară, au apărut două evenimente asociate suicidului la doi pacienți; unul dintre pacienți urma tratament cu quetiapină la producerea evenimentului.

Siguranța pe termen lung

Un studiu deschis, cu durata de 26 săptămâni, extensie a studiilor pe termen scurt ($n = 380$ pacienți), cu Seroquel în doze variabile cuprinse între 400 și 800 mg pe zi, a oferit date de siguranță suplimentare. Creșterea tensiunii arteriale a fost raportată la copii și adolescenți în timp ce creșterea apetitului alimentar, simptomele extrapiramidale și creșterea prolactinei serice, au fost raportate cu o frecvență mai mare la copii și adolescenți față de adulți (vezi pct. 4.4 și 4.8). În legătură cu creșterea în greutate, după efectuarea ajustării variațiilor greutății cu ritmul normal de creștere pe termen lung s-a considerat că variația greutății cu cel puțin 0,5 deviație standard față de valoarea inițială a IMC (indicele de masă corporală) reprezintă o creștere semnificativă clinic a greutății; 18,3% din pacienții tratați cu quetiapină au întrunit acest criteriu după cel puțin 26 săptămâni de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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

Seroquel XR poate fi și mai mare. În schimb, mesele ușoare nu au un efect semnificativ asupra C_{max} sau ASC al quetiapinei. Se recomandă ca Seroquel XR să se administreze o dată pe zi, fără alimente.

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

Quetiapina și mai mulți dintre metaboliții săi (inclusiv norquetiapina) s-au dovedit a fi inhibitori slabi ai activității *in vitro* a izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4 ale citocromului P450. Inhibarea *in vitro* a citocromului P450 se observă doar la concentrații de aproximativ 5 până la 50 ori mai mari decât cele observate în urma administrării unor doze terapeutice între 300 și 800 mg pe zi la oameni. Pe baza acestor rezultate *in vitro*, este puțin probabil că în urma administrării quetiapinei concomitent cu alte medicamente să rezulte o inhibare semnificativă din punct de vedere clinic a citocromului P450, care să afecteze metabolizarea celui alt medicament. În urma studiilor efectuate la animale, se pare că quetiapina poate induce enzimele citocromului P450. Într-un studiu de interacțiune specifică, efectuat la pacienți psihotici, nu s-a înregistrat, însă, nicio creștere a activității citocromului P450 după administrarea de quetiapină.

Eliminare

Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare ai quetiapinei și norquetiapinei sunt de aproximativ 7 ore, respectiv 12 ore. Aproximativ 73% din substanța activă marcată radioactiv se excretă în urină și 21% în materiile fecale; mai puțin de 5% din totalul substanței active marcate radioactiv se elimină sub formă nemodificată. Frația molară medie de quetiapină liberă și metabolitul plasmatic activ la om, norquetiapina, se excretă în proporție de < 5% în urină.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Farmacocinetica quetiapinei nu diferă între bărbați și femei.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei a fost mai mic cu aproximativ 25% la subiecții cu insuficiență renală severă (cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min și 1,73m²), dar valorile clearance-ului individual au fost în limite normale pentru subiecții fără această afecțiune.

Insuficiență hepatică

Clearance-ul plasmatic mediu al quetiapinei scade cu aproximativ 25% în cazul persoanelor cu insuficiență hepatică cunoscută (ciroză hepatică alcoolică compensată). Deoarece quetiapina are o metabolizare hepatică intensă, la pacienții cu insuficiență hepatică este de așteptat să apară concentrații

plasmatică crescute ale acesteia. Pot fi necesare ajustări ale dozelor în cazul acestor pacienți (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

În urma unor studii de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo* nu s-a evidențiat efect genotoxic. În studiile efectuate la animale de laborator care au fost expuse la valori clinic relevante s-au observat următoarele reacții adverse, care nu au fost încă confirmate și de studiile pe termen lung: la șobolani, s-a observat depunerea de pigment la nivelul glandei tiroide; la maimuțele *Cynomolgus* s-a observat hipertrofia celulelor foliculare tiroidiene, o scădere a valorii plasmatică a T_3 , scăderea valorii hemoglobinei și scăderea numărului de eritrocite și leucocite; iar la câini s-a observat opacifierea cristalinului și cataractă. (Pentru cataractă/ opacifierea cristalinului vezi pct. 5.1).

Într-un studiu privind toxicitatea embriofetală la iepuri, incidența flexurii carpo/tarsale a fost crescută. Acest efect a apărut concomitent cu efecte materne evidente, precum o creștere redusă a greutateii corporale. Aceste efecte au apărut la valori de expunere similare sau ușor mai mari decât cele obținute după administrarea dozei terapeutice maxime la om. La om, relevanța acestei constatări nu este ecunoscută.

Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolani, s-au observat reducere limitată a fertilității la masculi și sarcini false, durată prelungită a stresului, creștere a intervalului precoital, reducere a frecvenței perioadelor de gestație. Aceste efecte sunt asociate prolactinemiei crescute și nu sunt relevante în mod direct pentru om, datorită diferențelor interspecii în controlul hormonal al reproducerii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Citrat de sodiu
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Hipromeloză 2208

Film

Hipromeloză 2910
Macrogol 400
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172) (comprimate de 50, 200 și 300 mg)

Oxid roșu de fer (E 172) (comprimate de 50 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din policlorotrifluoroetilenă și clorură de polivinil cu aluminiu

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ETICHETAREA

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

Seroquel XR 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
quetiapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Seroquel XR 50 mg

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

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel XR 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
quetiapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Seroquel XR 150 mg comprimate cu eliberare prelungită
quetiapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

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

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Seroquel XR 150 mg

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

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel XR 150 mg comprimate cu eliberare prelungită
quetiapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Seroquel XR 200 mg comprimate cu eliberare prelungită
quetiapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Seroquel XR 200 mg

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

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel XR 200 mg comprimate cu eliberare prelungită
quetiapină

NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Seroquel XR 300 mg comprimate cu eliberare prelungită
quetiapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Seroquel XR 300 mg

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

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel XR 300 mg comprimate cu eliberare prelungită
quetiapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Seroquel XR 400 mg comprimate cu eliberare prelungită
quetiapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Seroquel XR 400 mg

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

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seroquel XR 400 mg comprimate cu eliberare prelungită
quetiapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

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

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Seroquel XR și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Seroquel XR
3. Cum să utilizați Seroquel XR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Seroquel XR
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Seroquel XR și pentru ce se utilizează

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

- Depresie bipolară și episoadele depresive majore din tulburarea depresivă majoră: când vă simțiți trist. Puteți observa că vă simțiți deprimat, vinovat, fără energie, fără poftă de mâncare sau că nu puteți dormi.
- Manie: când vă puteți simți foarte agitat, aveți o stare de plutare, sunteți entuziast sau hiperactiv sau puteți avea tulburări de judecată; puteți prezenta, de asemenea, comportament agresiv sau distructiv.
- Schizofrenie: când puteți auzi sau simți lucruri care nu există în realitate, crede lucruri care nu sunt adevărate sau vă puteți simți neobișnuit de suspicios, anxios, confuz, vinovat, tensionat sau deprimat.

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Seroquel XR

Nu luați Seroquel XR

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la quetiapină sau la oricare dintre celelalte componente ale Seroquel XR (enumerate la pct. 6 Informații suplimentare);

- Dacă folosiți anumite medicamente cum ar fi:
 - unele medicamente pentru HIV
 - medicamente cu structură azolică (pentru infecții fungice)
 - eritromicină sau claritromicină (pentru infecții)
 - nefazodonă (pentru depresie)

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

Atenționări și precauții

Înainte de a începe să luați Seroquel XR, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă:

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

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă, după ce luați Seroquel XR, aveți:

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

Aceste modificări pot fi datorate acestui tip de medicament.

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți:

- Simptome asemănătoare gripei, febră, durere în gât sau orice altă infecție, întrucât acestea pot fi rezultatul unui număr foarte mic de celule albe, și pot necesita oprirea tratamentului cu Seroquel XR și, în anumite situații, chiar administrarea de alte tratamente.
- Constipație și durere abdominală persistentă sau constipație care nu a răspuns la tratament, întrucât acest lucru poate duce la un blocaj mai grav al intestinului.

Gânduri de sinucidere și înrăutățirea depresiei

Dacă sunteți depresiv(ă), puteți să aveți gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide. Acestea se pot înrăutăți atunci când începeți tratamentul, deoarece aceste medicamente au nevoie de timp pentru a

acționa, în general timp de 2 săptămâni sau mai mult. Aceste gânduri pot apărea dacă întrerupeți brusc administrarea tratamentului. Este mai probabil să aveți aceste gânduri dacă sunteți adult tânăr. Informațiile din studiile clinice au arătat o creștere a riscului de gânduri suicidare și/sau comportament suicidar la adulții tineri cu vârsta mai mică de 25 ani cu depresie.

Dacă aveți gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la spital imediat. Puteți să spuneți unui prieten sau rudă că sunteți depresiv(ă) și să-l rugați să citească acest prospect. Puteți să-l rugați să vă spună dacă crede că depresia s-a agravat, sau dacă îl îngrijorează orice altă modificare în comportamentul dumneavoastră.

Creșterea în greutate

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

Copii și adolescenți

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

Seroquel XR împreună cu alte medicamente Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Nu luați Seroquel XR dacă luați oricare din următoarele medicamente:

- Unele medicamente pentru HIV.
- Medicamente cu structură azolică (pentru infecții fungice).
- Eritromicină sau claritromicină (pentru infecții).
- Nefazodonă (pentru depresie).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare din următoarele medicamente:

- Pentru tratamentul epilepsiei (fenitoină sau carbamazepină).
- Medicamente pentru tensiune arterială mare.
- Barbiturice (pentru insomnie).
- Tioridazină sau litiu (alte medicamente antipsihotice).
- Medicamente care influențează modul în care vă bate inima, de exemplu medicamente care determină dezechilibre electrolitice (concentrații scăzute de potasiu sau magneziu în sânge) cum sunt diureticele (comprimate utilizate pentru eliminarea excesului de apă din corp) sau anumite antibiotice (medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor).
- Medicamente care pot cauza constipație.

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

Seroquel XR împreună cu alimente, băuturi și alcool

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

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua Seroquel XR. Nu trebuie să luați Seroquel XR în timpul sarcinii, dacă nu ați discutat cu medicul asupra acestui lucru. Seroquel XR nu trebuie administrat în timpul alăptării.

Următoarele simptome care pot reprezenta sindromul de sevraj pot apărea la bebelușii nou-născuți ai mamelor care au folosit Seroquel în ultimul trimestru de sarcină (ultimele trei luni de sarcină): tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme respiratorii și dificultăți în alimentare. Dacă bebelușul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, contactați-vă medicul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Seroquel XR conține lactoză.

Seroquel XR conține lactoză care este un tip de zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Screeningul pentru determinarea drogurilor în urină

În cazul screeningului prezenței drogurilor în urină, administrarea de Seroquel poate produce rezultate pozitive pentru metadonă sau pentru anumite medicamente folosite în tratamentul depresiei numite antidepressiv traciciclic (ATC), atunci când se folosesc anumite metode de determinare, chiar dacă nu ați luat metadonă sau ATC. Se recomandă confirmarea rezultatelor cu metode mai specifice.

3. Cum să luați Seroquel XR

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

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

Afecțiuni ale ficatului

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

Pacienți vârstnici

Dacă sunteți vârstnic, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

Copii și adolescenți

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

Dacă luați mai mult decât trebuie din Seroquel XR

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

Dacă uitați să luați Seroquel XR

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

Dacă încetați să luați Seroquel XR

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

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Seroquel XR poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Amețeli (pot duce la cădere), dureri de cap, uscăciune a gurii.
- Somnolență (poate să dispară în timp, dacă luați în continuare Seroquel) (poate duce la cădere).
- Simptome ale sindromului de întrerupere a tratamentului (apar la întreruperea tratamentului cu Seroquel) și includ: imposibilitate de a dormi (insomnie), senzație de rău (greață), durere de cap, diaree, stare de rău (vărsături), amețeli și iritabilitate. Este recomandată întreruperea treptată, pe o perioadă de cel puțin 1-2 săptămâni.
- Creștere în greutate.
- Mișcări musculare anormale. Acestea includ o dificultate în a începe mișcarea musculară, tremurături, agitație sau rigiditate musculară neînsoțită de durere.
- Creștere a cantității unor grăsimi din sânge (trigliceride și colesterolul total)

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane):

- Bătăi rapide ale inimii.
- Senzație că inima bate puternic, palpitații.
- Constipație, indigestie.
- Stare de slăbiciune
- Umflare a brațelor sau picioarelor.
- Scădere a tensiunii arteriale când vă ridicați în picioare. Aceasta poate să vă dea amețeli sau leșin (poate duce la cădere).
- Creștere a concentrației de zahăr din sânge.
- Vedere încețoșată.

- Vise anormale și coșmaruri.
- Senzație de foame mai mare, creștere a poftei de mâncare.
- Iritabilitate.
- Tulburări ale vorbirii și limbajului.
- Gânduri de sinucidere și agravare a depresiei.
- Scurtare a respirației.
- Vărsături (mai ales la vârstnici).
- Febră.
- Modificare a valorilor hormonilor tiroidieni din sânge
- Scădere a numărului unor tipuri de celule din sânge
- Creștere a valorilor enzimelor hepatice măsurate în sânge
- Creștere a concentrației hormonului prolactină în sânge. Creșterea concentrației hormonului prolactină poate avea, în cazuri rare, următoarele consecințe:
 - La bărbați și femei – umflare a sânilor și secreție lactată neașteptată
 - La femei poate să nu apară menstruația sau să apară menstruații neregulate.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

- Convulsii.
- Reacții alergice care pot include apariția de umflături pe piele, tumefacție a pielii și tumefacție în jurul gurii.
- Senzație neplăcută la nivelul picioarelor (numită și sindromul picioarelor neliniștite).
- Dificultate la înghițire.
- Mișcări care nu pot fi controlate, în special ale feței sau limbii.
- Disfuncție sexuală.
- Diabet zaharat.
- Modificări în activitatea electrică a inimii vazute pe EKG (prelungire a intervalului QT)
- O frecvență a bătailor inimii mai mică decât cea normală care poate apărea la începerea tratamentului și care poate fi asociată cu o tensiune arterială mică și cu leșin.
- Dificultăți la urinare
- Leșin (poate duce la cădere).
- Nas înfundat.
- Scădere a numărului de celule roșii din sânge
- Scădere a cantității de sodiu din sânge

Reacții adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

- O combinație de temperatură mare (febră), transpirații, rigiditate musculară, stare de slăbiciune marcată sau leșin (o afecțiune numită ‘sindrom neuroleptic malign’).
- Îngălbenire a pielii și a albului ochilor (icter).
- Inflamare a ficatului (hepatită).
- O erecție de lungă durată și dureroasă (priapism).
- Umflare a sânilor și secreție lactată neașteptată (galactoree).
- Tulburări menstruale.
- Cheaguri de sânge, în special în venele de la nivelul membrelor inferioare (simptomele includ umflături, durere și înroșire la nivelul membrelor inferioare); aceste cheaguri de sânge se pot deplasa prin vasele de sânge până la plămâni, unde pot determina simptome ca durere în piept și dificultate la respirație. Dacă observați oricare din aceste simptome adresați-vă imediat medicului.
- Mers, vorbit, mâncat sau alte activități în timpul somnului (somnambulism).
- Scădere a temperaturii corpului (hipotermie).
- Inflamare a pancreasului.

- O afecțiune (numită sindrom metabolic), când puteți prezenta o combinație de 3 sau mai multe semne ca: o creștere a grăsimii din jurul abdomenului, o scădere a valorii ‘colesterolului bun’ (HDL-colesterol), o creștere a valorii unui tip de grăsime din sânge – trigliceride, tensiune arterială mare și o creștere a concentrației zahărului/glucozei din sânge.
- Combinație de febră, simptome asemănătoare gripei, durere în gât sau orice altă infecție, cu număr foarte scăzut de celule albe din sânge, afecțiune numită agranulocitoză.
- Obstrucție intestinală
- Creștere a valorilor creatin-fosfokinazei (o substanță din mușchi)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta mai puțin de 1 din 10000 de persoane):

- Înroșire severă a pielii, bășici sau pete roșii pe piele.
- O reacție adversă severă (numită anafilaxie) ce determină dificultate la respirație sau șoc.
- Umflare rapidă a pielii, mai ales în jurul ochilor, buzelor și gâtului (angioedem).
- O afecțiune gravă caracterizată prin apariția de bășici la nivelul pielii, gurii, ochilor și organelor genitale (sindrom Stevens-Johnson)
- Secreția neadecvată a hormonului care controlează volumul de urină.
- Deteriorare a fibrelor musculare și durere în mușchi (rabdomioliză).
- Înăutățire a unui diabet zaharat preexistent.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Erupție pe piele cu pete neregulate roșii (eritem polimorf)
- Reacție alergică gravă, apărută brusc, cu simptome cum sunt febră și bășici pe piele și exfoliere a pielii (necroliză epidermică toxică).
- Simptome de sevraj pot apărea la bebelușii nou-născuți ai mamelor care au luat Seroquel XR în timpul sarcinii.

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

Unele reacții adverse pot fi constatate numai la analizele de sânge. Acestea includ creșterea cantității unor grăsimi din sânge (trigliceride și colesterol total) sau a cantității de zahăr din sânge, modificare a valorilor hormonilor tiroidieni din sânge, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, scădere a numărului unor tipuri de celule din sânge, creștere a cantității de fosfokinază (o substanță din mușchi), scădere a cantității de sodiu din sânge și creștere a concentrației hormonului prolactină, care poate avea, în cazuri rare, următoarele consecințe:

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

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să faceți o analiză a sângelui din când în când.

Reacții adverse la copii și adolescenți

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

Următoarele reacții adverse au fost observate mai des la copii și adolescenți sau nu au fost observate la adulți:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Creșterea cantității unui hormon, numit prolactină, în sânge. Creștere a cantității de prolactină poate duce rar la:

- o Mărirea volumului sânilor și secreție neașteptată de lapte la băieți și fete
- o Absența ciclului menstrual sau ciclu menstrual neregulat la fete
- Creștere a poftei de mâncare
- Vărsături
- Mișcări musculare anormale. Acestea includ o dificultate în a începe mișcarea musculară, tremurături, agitație sau rigiditate musculară neînsoțită de durere.
- Creștere a tensiunii arteriale

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane)

- Stare de slăbiciune, leșin (poate duce la cădere).
- Nas înfundat.
- Iritabilitate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Seroquel XR

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați Seroquel XR după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Seroquel XR nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Seroquel XR

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

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

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

Cum arată Seroquel XR și conținutul ambalajului

Seroquel XR se prezintă sub formă de comprimate filmate în formă de capsulă, imprimate cu „XR” și concentrația. Comprimatele de 50 mg sunt de culoarea piersicii; cele de 150 mg sunt de culoare albă, cele

de 200 mg sunt de culoare galbenă, cele de 300 mg sunt de culoare galben-pal, cele de 400 mg sunt de culoare albă.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

<[A se completa la nivel național]>

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în statele membre ale Spațiului Economic European, sub următoarele denumiri comerciale:

ȚARA	DENUMIREA ÎNREGISTRATĂ
Austria	Seroquel XR
Belgia	Seroquel XR
Cipru	Seroquel XR
Republica Cehă	Seroquel Prolong
Danemarca	Seroquel Prolong
Estonia	Seroquel XR
Finlanda	Seroquel Prolong
Germania	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten
Grecia	Seroquel XR
Ungaria	Seroquel XR
Islanda	Seroquel Prolong
Irlanda	Seroquel XR
Italia	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Letonia	Seroquel XR
Lituania	Seroquel XR
Luxemburg	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Olanda	Seroquel XR
Norvegia	Seroquel Depot
Portugalia	Seroquel SR
România	Seroquel XR
Slovacia	Seroquel XR
Slovenia	Seroquel SR
Spania	Seroquel Prolong
Suedia	Seroquel Depot

Marea Britanie

Seroquel XL

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