

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

Bemærk:

Dette produktresumé, denne etikettering og indlægsseddel er resultatet af referral-proceduren, som denne afgørelse fra Kommissionen vedrører.

Produktinformationen kan efterfølgende opdateres efter behov af de relevante myndigheder i medlemsstaten i samarbejde med referencemedlemsstaten i henhold til de procedurer, der er fastsat i direktiv 2001/83/EF afsnit III kapitel 4.

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel 25 mg filmoovertrukne tabletter
Seroquel 100 mg filmoovertrukne tabletter
Seroquel 150 mg filmoovertrukne tabletter
Seroquel 200 mg filmoovertrukne tabletter
Seroquel 300 mg filmoovertrukne tabletter
Seroquel 3-dages startpakke (kombineret pakke)
Seroquel 4-dages startpakke

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Seroquel 25 mg indeholder 25 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
Hjælpestof: 18 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

Seroquel 100 mg indeholder 100 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
Hjælpestof: 20 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

Seroquel 150 mg indeholder 150 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
Hjælpestof: 29 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

Seroquel 200 mg indeholder 200 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
Hjælpestof: 39 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

Seroquel 300 mg indeholder 300 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
Hjælpestof: 59 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

Seroquel 3-dages startpakke (kombineret pakke) indeholder 6 Seroquel 25 mg tabletter og 2 Seroquel 100 mg tabletter.

Seroquel 4-dages startpakke indeholder 6 Seroquel 25 mg tabletter, 3 Seroquel 100 mg tabletter og 1 Seroquel 200 mg tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukne tabletter

Seroquel 25 mg tabletter er ferskenfarvede, runde, bikonvekse og præget med SEROQUEL 25 på den ene side.

Seroquel 100 mg tabletter er gule, runde, bikonvekse og præget med SEROQUEL 100 på den ene side.

Seroquel 150 mg tabletter er lysegule, runde, bikonvekse og præget med SEROQUEL 150 på den ene side.

Seroquel 200 mg tabletter er hvide, runde, bikonvekse og præget med SEROQUEL 200 på den ene side.

Seroquel 300 mg tabletter er hvide, kapselformede og præget med SEROQUEL på den ene side og 300 på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Seroquel er indiceret til:

- behandling af skizofreni.
- behandling af bipolar lidelse:
 - o Til behandling af moderate til svære maniske episoder inden for bipolar lidelse.
 - o Til behandling af major depressive episoder inden for bipolar lidelse.
 - o Til forebyggelse af tilbagevenden af maniske eller depressive episoder hos patienter med bipolar lidelse, som tidligere har responderet på quetiapinbehandling.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Der er forskellig dosering for hver indikation. Det er derfor vigtigt, at patienterne får klare oplysninger om den korrekte dosis ved deres sygdom.

Seroquel kan tages med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Voksne

Til behandling af skizofreni

Til behandling af skizofreni bør Seroquel tages to gange dagligt. Den totale daglige dosis de første 4 dage af behandlingen er 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4). Fra dag 4 og frem skal dosis titreres til det normale effektive doseringsniveau mellem 300 - 450 mg/dag. Afhængigt af det kliniske respons og tolerabiliteten hos den enkelte patient kan dosis justeres i intervallet fra 150 - 750 mg/dag.

Til behandling af moderate til svære maniske episoder inden for bipolar lidelse

Til behandling af maniske episoder i forbindelse med bipolar lidelse, bør Seroquel tages to gange dagligt. Den totale daglige dosis de første 4 dage er 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) og 400 mg (dag 4). Yderligere dosisjusteringer op til 800 mg/dag på dag 6 bør ske trinvist med maksimalt 200 mg/dag.

Afhængigt af den enkelte patients kliniske respons og tolerabilitet kan dosis justeres i intervallet 200-800 mg/dag. Normal effektiv dosis er i intervallet 400-800 mg/dag.

Til behandling af major depressive episoder inden for bipolar lidelse

Seroquel bør tages én gang dagligt ved sengetid. Den totale daglige dosis for de første fire dages behandling er 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4). Den anbefalede dosis er 300 mg dagligt. I kliniske studier sås der ingen yderligere fordel i 600 mg gruppen i forhold til 300 mg gruppen (se pkt. 5.1). Enkelte patienter kan have gavn af en dosis på 600 mg. Doser højere end 300 mg bør initieres af læger med erfaring i behandling af bipolar lidelse. Kliniske studier har indikeret, at ved mistanke om toleransudvikling hos enkelte patienter kan en reduktion af dosis til minimum 200 mg overvejes.

Til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder inden for bipolar lidelse

Til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder ved maniske, depressive eller blandede episoder inden for bipolar lidelse bør de patienter, som har responderet på quetiapin ved akut behandling af bipolar lidelse fortsætte behandlingen ved samme dosis. Dosis kan, afhængigt af det kliniske respons og tolerabiliteten hos den enkelte patient, justeres inden for doseringsintervallet mellem 300 mg og 800 mg/dag givet 2 gange dagligt. Det er vigtigt, at der anvendes lavest effektive dosis til vedligeholdelses-behandling.

Ældre

Seroquel bør, som andre antipsykotika anvendes med forsigtighed hos ældre, især i den indledende doseringsperiode. Afhængig af klinisk respons og tolerabilitet hos den enkelte patient, kan dosistitreringsperioden være længere og den daglige terapeutiske dosis lavere end hos yngre patienter.

Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearance var reduceret med 30 %-50 % hos ældre, sammenlignet med yngre patienter.

Sikkerhed og effekt er ikke undersøgt hos patienter over 65 år med depressive episoder inden for bipolar lidelse.

Pædiatrisk population

Seroquel anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år på grund af manglende data til støtte for brugen i denne aldersgruppe. De forhåndenværende beviser fra placebo-kontrollerede kliniske studier er anført i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Nedsat nyrefunktion

Justering af dosis er ikke nødvendigt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Quetiapin metaboliseres i vid udstrækning i leveren. Derfor bør Seroquel, især i den indledende doseringsperiode, anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt leverfunktionsnedsættelse. Patienter med nedsat leverfunktion bør starte med 25 mg/dag. Dosis bør, afhængig af klinisk respons og tolerabilitet hos den enkelte patient, øges trinvist med 25 - 50 mg/dag, indtil effektiv dosis er opnået.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne.

Samtidig administrering af CYP3A4-inhibitorer, såsom hiv-proteaseinhibitorer, svampemidler af azoltypen, erythromycin, clarithromycin og nefazodon er kontraindiceret (se også pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da Seroquel har flere indikationer, skal der tages højde for sikkerhedsprofilen under hensyntagen til den enkelte patients diagnose og den administrerede dosis.

Pædiatrisk population

Quetiapin anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år på grund af manglende data til støtte for brugen i denne aldersgruppe. Kliniske studier med quetiapin har vist, at ud over den kendte sikkerhedsprofil identificeret hos voksne (se pkt. 4.8) indtrådte visse bivirkninger med større hyppighed hos børn og unge sammenlignet med voksne (øget appetit, forhøjet serum prolactin, opkastning, rhinitis og synkope), eller der kan være forskellige implikationer for børn og unge (ekstrapyramidale symptomer og irritabilitet). Der blev identificeret én bivirkning, som ikke tidligere er set i studier med voksne (forhøjet blodtryk). Ændringer i thyroideafunktionstest er også blevet observeret hos børn og unge.

Endvidere er langsigtede sikkerhedskonsekvenser af quetiapinbehandlingen på vækst og modning ikke blevet undersøgt ud over 26 uger. Langsigtede konsekvenser for kognitiv og adfærdsmæssig udvikling kendes ikke.

I placebo-kontrollerede kliniske studier med børn og unge patienter er quetiapin blevet forbundet med en øget forekomst af ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos patienter behandlet for skizofreni, bipolar mani og bipolar depression (se pkt. 4.8).

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forværring

Depression ved bipolar lidelse er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktiv adfærd og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Risikoen varer ved, indtil der forekommer signifikant remission. Da det ikke er sikkert, at der sker en forbedring i de første få til flere uger af

behandlingen, bør patienterne monitoreres tæt indtil bedring. Det er generel klinisk erfaring, at selvmords-risikoen kan stige i restitutionens tidlige stadier.

Desuden bør læger overveje den potentielle risiko for selvmordsrelaterede hændelser efter pludselig ophør af behandling med quetiapin, som følge af de kendte risikofaktorer for den behandlede sygdom.

Andre psykiske lidelser, for hvilke der ordineres quetiapin, er også forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Derudover kan disse lidelser være komorbide ved depressive episoder. De samme forholdsregler, som der tages ved behandling af patienter med depressive episoder, bør derfor tages ved behandling af patienter med andre psykiske lidelser.

Patienter med selvmordsrelaterede hændelser i anamnesen og patienter med hyppige selvmordstanker inden behandlingsstart har en højere risiko for suicidale tanker eller selvmordsforsøg, og disse patienter skal derfor monitoreres grundigt, under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier med antidepressiva hos voksne patienter med psykiske lidelser viste en øget risiko for selvmordsadfærd ved antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.

Tæt supervision af patienterne, og især af patienter i højrisikogruppe, skal ledsage den medicinske behandling, specielt ved behandlingsstart og efter dosisjustering. Patienter (eller patienternes plejere) skal underrettes om nødvendigheden af at monitorere en hvilken som helst forværring i patienternes kliniske tilstand, selvmordsadfærd eller -tanker og usædvanlige ændringer i adfærd og om straks at søge læge, hvis symptomerne optræder.

I placebokontrollerede, kliniske korttidsstudier med patienter med depressive episoder inden for bipolar lidelse sås en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser hos unge, voksne patienter (under 25 år), som blev behandlet med quetiapin sammenlignet med dem, som fik placebo (3,0 % versus 0 %).

Metabolisk risiko

På baggrund af den observerede risiko for forværring af patientens metaboliske profil, herunder ændringer i vægt, blodglucose (se hyperglykæmi) og lipider, der blev set i kliniske studier, skal de metaboliske parametre vurderes ved behandlingsstart, og der skal regelmæssigt kontrolleres for ændringer i disse parametre under behandlingen. Forværring af disse parametre skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis (se også pkt. 4.8).

Ekstrapyramidale symptomer

I placebo-kontrollerede kliniske studier med voksne patienter var quetiapin forbundet med en øget forekomst af ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos patienter, som blev behandlet for depressive episoder inden for bipolar lidelse (se pkt. 4.8 og 5.1).

Anvendelse af quetiapin er blevet forbundet med udvikling af akatisi, som er karakteriseret ved subjektivt ubehagelig eller generende rastløshed med behov for at bevæge sig hyppigt, ledsaget af en manglende evne til at sidde eller stå stille. Sandsynligheden for, at dette opstår, er størst inden for de første par uger af behandlingen. Hos patienter med disse symptomer kan en forøgelse af dosis have en ugunstig virkning.

Tardiv dyskinesi

Hvis der udvises tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, bør det overvejes, om quetiapin skal reduceres eller behandlingen ophøre. Symptomer på tardiv dyskinesi kan forværres eller endda opstå efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

Døsighed og svimmelhed

Quetiapinbehandling er blevet forbundet med døsighed og relaterede symptomer som f.eks. sedation (se pkt. 4.8). I kliniske studier på patienter med bipolar depression indtrådte det sædvanligvis inden for

de første 3 dages behandling og intensiteten var hovedsagelig mild til moderat. Patienter, som får døsigthed i svær grad, kan have brug for hyppigere kontakt i minimum 2 uger fra døsigthed indtræder eller indtil symptomerne forbedres, og der kan være behov for at overveje seponering.

Ortostatisk hypotension

Behandlingen med quetiapin har været forbundet med ortostatisk hypotension ledsaget af svimmelhed (se pkt. 4.8). Ligesom døsigthed indtræder dette sædvanligvis i løbet af den indledende periode med dosistitrering. Det kan øge risikoen for faldulykker, især hos den ældre del af populationen. Derfor skal patienterne rådes til at udøve forsigtighed, indtil de kender medicinens potentielle virkning.

Quetiapin bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, cerebrovaskulær sygdom eller andre tilstande, hvor patienten er disponeret for hypotension. Hvis der opstår ortostatisk hypotension, bør dosisreduktion eller en mere gradvis titrering overvejes, især hos patienter med underliggende kardiovaskulær sygdom

Krampeanfald

I kontrollerede kliniske studier sås ingen forskel i hyppigheden af krampeanfald hos patienter behandlet med quetiapin eller placebo. Der foreligger ingen data om hyppigheden af krampeanfald hos patienter med krampelidelser i anamnesen. Som for andre antipsykotiske stoffer bør forsigtighed udvises ved behandling af patienter, som tidligere har oplevet krampeanfald (se pkt. 4.8).

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom er blevet sat i forbindelse med antipsykotisk behandling, inklusiv quetiapin (se pkt 4.8). Kliniske tegn er bl.a. hypertermi, bevidsthedsændring, muskelstivhed, autonome forstyrrelser og forhøjet kreatininfosfokinase. I sådanne tilfælde bør behandlingen med quetiapin ophøre, og passende medicinsk behandling påbegyndes.

Alvorlig neutropeni og agranulocytose

I kliniske studier med quetiapin er det set alvorlig neutropeni (neutrofil $<0,5 \times 10^9/l$). De fleste alvorlige neutropenitilfælde er sket inden for et par måneder efter quetiapin-behandlingen er startet. Der var tilsyneladende ingen dosissammenhæng. Erfaringer opnået efter markedsføring viser, at nogle tilfælde var fatale. Mulige risikofaktorer for neutropeni er eksisterende lavt antal hvide blodlegemer (WBC) og tidligere medicininduceret neutropeni. Nogle tilfælde forekom imidlertid hos patienter uden eksisterende risikofaktorer. Quetiapin skal seponeres hos patienter med neutrofil $<1,0 \times 10^9/l$. Patienterne skal observeres for tegn og symptomer på infektion, og neutrofil tallene skal følges (indtil de overstiger $1,5 \times 10^9/l$) (se pkt. 5.1).

Neutropeni bør overvejes hos patienter med infektion eller feber, især ved fravær af tydelige prædisponerende faktorer, og bør behandles klinisk hensigtsmæssigt.

Patienter skal informeres om omgående at indberette tegn/symptomer på agranulocytose eller infektion (f.eks. feber, svaghed, letargi eller ondt i halsen) på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med Seroquel. Hos sådanne patienter skal der omgående foretages tælling af hvide blodlegemer og absolut neutrofil tælling, især hvis der ikke er disponerende faktorer.

Interaktioner

Se desuden pkt. 4.5.

Samtidig brug af quetiapin og en stærk leverenzyminducer, som f.eks. carbamazepin eller phenytoin, medfører et betydeligt fald i plasmakoncentrationen af quetiapin, hvilket kan påvirke effekten af quetiapin. Hos patienter, som er i behandling med en leverenzyminducer, bør initiering af quetiapin behandling kun ske, såfremt lægen vurderer, at fordelene ved quetiapin overstiger risici ved at stoppe behandlingen med leverenzyminduceren. Det er vigtigt, at enhver ændring af behandlingen med inducøren sker gradvist og hvis nødvendigt, at erstatte denne med en non-inducer (f.eks. natriumvalproat).

Vægt

Det er blevet rapporteret vægtøgning hos patienter, som er blevet behandlet med quetiapin, og patienterne bør derfor monitoreres og behandles klinisk hensigtsmæssigt i overensstemmelse med de gældende retningslinjer for antipsykotisk behandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

Hyperglykæmi

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, sommetider i forbindelse med ketoacidose eller koma, herunder nogle letale tilfælde (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde blev der rapporteret om en forudgående vægtøgning, hvilket kan være en prædisponerende faktor. Passende klinisk monitorering i overensstemmelse med de gældende retningslinjer for antipsykotisk behandling anbefales. Patienter, der behandles med antipsykotisk medicin, herunder quetiapin, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi og svækkelse), og patienter med diabetes mellitus eller risikofaktorer for diabetes mellitus bør monitoreres regelmæssigt for dårligere glucosekontrol. Vægten skal monitoreres regelmæssigt.

Lipider

I kliniske studier med quetiapin er der set stigninger i triglycerider, LDL - og totalcholesterol, og fald i HDL-cholesterol (se pkt. 4.8). Lipidændringer skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis.

QT-forlængelse

Quetiapin blev i kliniske studier og ved anvendelse i henhold til produktresuméet ikke forbundet med vedvarende forlængelse af absolutte QT-intervaller. Efter markedsføring er der rapporteret QT forlængelse for quetiapin ved de terapeutiske doser (se pkt. 4.9) og ved overdosering (se pkt. 4.9). Som med ethvert andet antipsykotisk middel skal der udvises forsigtighed når quetiapin ordineres hos patienter med kardiovaskulær sygdom eller familiær disponering for QT forlængelse. Forsigtighed bør også udvises, når quetiapin ordineres enten sammen med lægemidler, der er kendt for at øge QT-intervallet eller med samtidig neuroleptika, specielt hos ældre, hos patienter med medfødt lang QT syndrom, hjertheinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokalæmi eller hypomagnesi (se pkt. 4.5).

Kardiomyopati og myokarditis

Der er rapporteret om kardiomyopati og myokarditis i kliniske studier og efter markedsføringen. Der er dog ikke fastlagt nogen kausal sammenhæng med quetiapin. Behandlingen med quetiapin skal revurderes hos patienter med mistænkt kardiomyopati eller myokarditis.

Seponering

Der er beskrevet akutte seponeringssymptomer såsom søvnløshed, kvalme, hovedpine, diarré, opkastning, svimmelhed og irritabilitet efter pludseligt ophør af quetiapin. Gradvis seponering over en periode på mindst 1 til 2 uger anbefales (se pkt. 4.8).

Ældre patienter med demensrelateret psykose

Quetiapin er ikke godkendt til behandling af demensrelateret psykose.

For nogle atypiske antipsykotika er der i randomiserede placebo-kontrollerede studier set en ca. 3-dobbelt øget risiko for cerebrovaskulære bivirkninger i demenspopulationen. Mekanismen bag denne øgede risiko kendes ikke. Det kan ikke udelukkes at der er en øget risiko for andre antipsykotika eller andre patientpopulationer. Quetiapin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for slagtilfælde.

I en metaanalyse af atypiske antipsykotika er det blevet rapporteret, at ældre patienter med demensrelateret psykose er i øget risiko for at dø sammenlignet med placebo. Dog var mortalitetshyppigheden hos quetiapinbehandlede patienter i to 10 ugers placebo-kontrollerede quetiapinstudier i samme patientpopulation (n=710; gennemsnitsalder: 83 år, interval: 56-99 år) 5,5 % mod 3,2 % i placebogruppen. Patienterne i disse studier døde af en række forskellige årsager, som var

i henhold til det forventede i denne population. Disse data viser ikke en kausal sammenhæng mellem quetiapinbehandling og død hos ældre demenspatienter.

Dysfagi

Der er rapporteret dysfagi med quetiapin (se pkt. 4.8). Quetiapin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Forstoppelse og intestinal obstruktion

Forstoppelse udgør en risikofaktor for intestinal obstruktion. Forstoppelse og intestinal obstruktion er set med quetiapin (se pkt 4.8). Der er rapporteret om dødelige tilfælde hos patienter med en højere risiko for intestinal obstruktion, herunder patienter i samtidig behandling med flere lægemidler, som nedsætter den intestinale motilitet, og /eller patienter, der ikke rapporterede symptomer på forstoppelse. Patienter med intestinal obstruktion/ileus skal monitoreres tæt og have øjeblikkelig behandling.

Venøs tromboemboli (VTE)

Ved anvendelse af antipsykotiske lægemidler er der blevet rapporteret tilfælde af venøs tromboemboli. Patienter behandlet med antipsykotiske lægemidler udviser ofte risikofaktorer for VTE, derfor skal alle risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med quetiapin og forebyggende foranstaltninger skal foretages.

Pancreatitis

Pancreatitis er blevet rapporteret ved kliniske studier og efter markedsføring. Selvom ikke alle tilfældene var påvirket af disse risikofaktorer, havde mange af patienterne blandt de indberettede tilfælde efter markedsføring faktorer, som vides at være forbundet med pancreatitis, herunder forhøjede triglycerider (se pkt. 4.4), galdesten og alkoholindtagelse.

Yderligere information

Der er begrænsede data for quetiapin i kombination med divalproex eller lithium til behandling af moderate til svære maniske episoder, men ikke desto mindre var kombinationsbehandlingen veltolereret (se pkt. 4.8 og 5.1). Data viste en additiv effekt ved uge 3.

Lactose

Seroquel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da quetiapin primært virker på centralnervesystemet, bør quetiapin anvendes med forsigtighed, når det kombineres med andre centralt virkende lægemidler og alkohol.

CYP3A4 er det primære enzym ved CYP-medieret metabolisme af quetiapin. I et interaktionsstudie hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administrering af quetiapin (25 mg) og ketoconazol (CYP3A4-inhibitor) en faktor 5 til 8 stigning i quetiapins AUC. På baggrund heraf er samtidig brug af quetiapin og CYP3A4-inhibitorer kontraindiceret. Det anbefales ligeledes ikke at indtage grapefrugtjuice, når man er i behandling med quetiapin.

I et multidosis-studie til bestemmelse af quetiapins farmakokinetik når det administreres hhv. før og samtidig med carbamazepin (en kendt leverenzyminducer), gav samtidig behandling med carbamazepin en signifikant øget quetiapin clearance. Denne øgede clearance reducerede den systemiske eksponering af quetiapin (målt som AUC) til gennemsnitlig 13 % af eksponeringen ved quetiapin administreret alene, selvom en større effekt blev observeret hos nogle patienter. Som en konsekvens af denne interaktion, kan lavere plasmakoncentrationer forekomme, hvilket kan påvirke effekten af quetiapin. Samtidig indgift af quetiapin og phenytoin (en anden mikrosomal enzyminducer) medførte en mærkbar stigning i clearance af quetiapin på ca. 450 %. Hos patienter,

som er i behandling med en leverenzyminducer, bør initiering af behandling kun ske, såfremt lægen vurderer, at fordelene ved quetiapin overstiger risici ved at stoppe behandlingen med leverenzyminduceren. Det er vigtigt, at enhver ændring af behandlingen med induceren sker gradvist og hvis nødvendigt, at erstatte denne med en non-inducer (f.eks. natriumvalproat) (se pkt. 4.4).

Quetiapins farmakokinetik blev ikke ændret signifikant som følge af samtidig administration af de antidepressive midler imipramin (en kendt CYP2D6-inhibitor) eller fluoxetin (en kendt CYP3A4- og CYP2D6-inhibitor).

Quetiapins farmakokinetik blev ikke ændret signifikant efter samtidig administration af de antipsykotiske stoffer risperidon eller haloperidol. Samtidig indgift af quetiapin og thioridazin medførte forøget clearance af quetiapin på omkring 70 %.

Quetiapins farmakokinetik ændredes ikke ved samtidig administrering af cimetidin.

Lithiums farmakokinetik ændredes ikke ved samtidig administrering af quetiapin.

I et 6-ugers randomiseret studie med lithium og Seroquel Prolong versus placebo og Seroquel Prolong hos voksne patienter med akut mani, blev der observeret en højere forekomst af ekstrapyramidale relaterede hændelser (især tremor), døsigthed og vægtøgning hos gruppen med lithium som tillægsbehandling sammenlignet med gruppen med placebo som tillægsbehandling (se pkt. 5.1).

Ved samtidig administrering af natriumvalproat og quetiapin sås ingen klinisk relevant ændring af farmakokinetikken. I en retrospektiv studie med børn og unge, som modtog valproat, quetiapin eller begge dele, blev der observeret en højere forekomst af leukopeni og neutropeni i kombinationsgruppen i forhold til i monoterapigrupperne.

Formelle interaktionsstudier med almindeligt anvendte kardiovaskulære lægemidler er ikke udført.

Der bør udvises forsigtighed, når quetiapin anvendes samtidig med lægemidler, som er kendt for at medføre elektrolyt ubalance eller øge QT-intervallet.

Der er blevet indberettet falsk-positive resultater i forbindelse med enzym-immunanalyser af metadon og tricykliske antidepressiva hos patienter, som har taget quetiapin. Det anbefales, at man screener tvivlsomme immunanalyseresultater med en passende kromatografisk metode.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Første trimester

De begrænsede offentliggjorte data fra anvendelse af quetiapin til gravide kvinder (mellem 300 og 1.000 graviditetsudfald), herunder individuelle rapporter og visse observationsstudier, antyder ingen øget risiko for misdannelser som følge af behandling. Der kan dog ikke drages nogen endelig konklusion på baggrund af de tilgængelige data. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Derfor må quetiapin kun bruges under graviditet, hvis fordelene opvejer de potentielle risici.

Tredje trimester

Nyfødte, der er blevet udsat for antipsykotika, (herunder quetiapin) i løbet af graviditetens tredje trimester har risiko for bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenser af varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet indberettet agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed, åndedrætsbesvær og problemer med at tage føde til sig. Nyfødte bør som følge heraf overvåges nøje.

Amning

Baseret på meget begrænsede data fra offentliggjorte rapporter om udskillelse af quetiapin i human mælk er udskillelsen af quetiapin ved brug af terapeutiske doser tilsyneladende inkonsistent. Grundet manglen på robuste data skal det besluttes, om amning eller behandling med Seroquel skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Quetiapins virkninger på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet vurderet. Hos rotter blev der set virkninger relateret til forhøjede prolaktinniveauer, men disse er ikke direkte relevante for mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Da effekten primært ses i centralnervesystemet, kan quetiapin påvirke aktiviteter, der nødvendiggør mental bevågenhed. Derfor bør patienter advares mod at køre bil og betjene maskiner, indtil den enkeltes påvirkelighed er kendt.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst indrapporterede bivirkninger for quetiapin ($\geq 1/10$ %) er døsighed, svimmelhed, hovedpine, mundtørhed, abstinenssymptomer (ved afbrydelse af behandling), forhøjede serumtriglyceridniveauer, forhøjet total-kolesterol (hovedsagelig LDL-kolesterol), fald i HDL-kolesterol, vægtøgning, nedsat hæmoglobin og ekstrapyramidale symptomer. Forekomsten af bivirkninger i forbindelse med quetiapin-behandling er gengivet nedenfor (tabel 1) i tabelformat som anbefalet af Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

Tabel 1: Bivirkninger i forbindelse med quetiapinbehandling

Bivirkningshyppighederne er inddelt som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Nedsat hæmoglobin ²²	Leukopeni ¹ , ²⁸ , nedsat neutrofiltal, forhøjede eosinofiler ²⁷	Trombocytopeni, anæmi, nedsat antal trombocytter ¹³	Agranulocytose ²⁶		Neutropeni ¹
Immunsystemet			Overfølsomhed (inklusive allergiske hudreaktioner)		Anafylaktisk reaktion ⁵	
Det endokrine system		Hyperprolaktinæmi ¹⁵ , fald i totalt T ₄ ²⁴ , fald i frit T ₄ ²⁴ , fald i totalt T ₃ ²⁴ , stigning i TSH ²⁴	Fald i frit T ₃ ²⁴ , hypothyreoidisme ²¹		Uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon	

Systemorgan klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Stigning i serumtriglycer ider ^{10,30} Stigning i totalkolesterol (primært LDL- kolesterol) ^{11,30} Fald i HDL- kolesterol ^{17,30} , Vægtstigning ^{8,30}	Øget appetit, blodglucosesti gning til hyperglykæmi sk niveau ^{6,30}	Hyponatriæmi a ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5}	Metabolisk syndrom ²⁹	Forværring af eksisterende diabetes	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>		Usædvanlige drømme og mareridt. Selvmordstan ker og selvmordsadf ærd ²⁰		Søvngænger og relaterede reaktioner, såsom at tale i søvn og søvnrelaterede spiseforstyrrel ser		
<i>Nervesystemet</i>	Svimmelhed ⁴ , ¹⁶ , dødsghed ^{2,16} , hovedpine, ekstrapyramid ale symptomer ^{1, 21}	Dysartri	Krampeanfald ¹ , <i>restless legs</i> -syndrom, tardiv dyskinesi ^{1,5} , synkope ^{4,16}			
<i>Hjerte</i>		Takykardi ⁴ , palpitationer ²³	QT- forlængelse ^{1,12, 18} bradykardi ³²			
<i>Øjne</i>		Sløret syn				
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Ortostatisk hypotension ^{4,1} ⁶		Venøs tromboemboli ¹		
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		Dyspnø ²³	Rhinitis			
<i>Mave-tarm- kanalen</i>	Mundtørhed	Obstipation, dyspepsi, opkastning ²⁵	Dysfagi ⁷	Pancreatitis ¹ , intestinal obstruktion/ile us		

Systemorgan klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Lever og galdeveje		Stigning i serumalaninaminotransferaser (ALAT) ³ , stigning i gamma-GT-niveauer ³	Stigning i serumaspartataminotransferaser (ASAT) ³	Gulsot ⁵ , hepatitis		
Hud og subkutane væv					Angioødem ⁵ , Stevens-Johnsons syndrom ⁵	Toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv					Rabdomyolys	e
Nyrer og urinveje			Urinretention			
Graviditet, puerperium og den perinatale periode						Seponeringssyndrom hos nyfødte ³¹
Det reproduktive system og mammae			Seksuel dysfunktion	Priapisme, galaktoré, brysthævelse, menstruationsforstyrrelser		
Almene symptomer og reaktioner på administration sstedet	Seponeringssymptomer (abstinenser) ^{1,9}	Let asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi		Malignt neuroleptikasyndrom ¹ , hypotermi		
Undersøgelser				Stigning i blodkreatinfosfokinase ¹⁴		

- (1) Se pkt. 4.4.
- (2) Døsighed kan forekomme – oftest i de første 2 uger af behandlingen og ophører normalt ved fortsat administration af quetiapin.
- (3) Asymptomatiske stigninger (ændringer fra normal til > 3X ULN når som helst) i serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT niveauer er observeret hos nogle patienter i quetiapinbehandling. Stigningerne var normalt reversible ved fortsat quetiapinbehandling.
- (4) Som for andre antipsykotika med α_1 blokerende adrenerg aktivitet kan quetiapin specielt i den indledende dosis titreringsperiode inducere ortostatisk hypotension forbundet med svimmelhed, takykardi, og hos nogle patienter besvimelse (se pkt. 4.4).
- (5) Udregning af bivirkningsfrekvens stammer udelukkende fra postmarketing data.
- (6) Mindst ét tilfælde af fastende blodglucose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller ikke fastende blodglucose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).
- (7) Det var kun i de kliniske studier i bipolar depression, at der sås en øgning i forekomsten af dysfagi med quetiapin versus placebo.
- (8) Baseret på >7 % øgning i kropsvægt fra *baseline*. Forekommer hovedsagelig i de første uger af behandlingen hos voksne.

- (9) I akutte placebo-kontrollerede monoterapistudier, hvor seponeringssymptomer blev evalueret, blev følgende seponeringssymptomer hyppigst observeret: Søvnløshed, kvalme, hovedpine, diarré, opkastning, svimmelhed og irritabilitet. Hyppigheden faldt signifikant 1 uge efter seponering.
- (10) Mindst ét tilfælde af triglycerider ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patienter < 18 år).
- (11) Mindst ét tilfælde af kolesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patienter < 18 år). Det er meget almindeligt, at der ses en stigning i LDL-kolesterol på ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Gennemsnitsændringen blandt patienter med denne stigning var 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Se tekst nedenfor.
- (13) Mindst ét tilfælde af blodplader $\leq 100 \times 10^9/l$.
- (14) Er baseret på bivirkningsrapporter fra kliniske studier vedrørende forhøjet blod kreatin phosphokinase, som ikke var relateret til malignt neuroleptikasyndrom.
- (15) Prolaktinniveauer (patienter > 18 år): $> 20 \mu l$ ($> 869,56$ pmol/l) hankøn: $> 30 \mu l$ ($> 1304,34$ pmol/l) hunkøn ved ethvert tidspunkt.
- (16) Kan medføre fald.
- (17) HDL-kolesterol: < 40 mg/dl ($\geq 1,025$ mmol/l) hankøn; < 50 mg/dl ($\geq 1,282$ mmol/l) hunkøn ved ethvert tidspunkt.
- (18) Hyppigheden af patienter med et QTc skift fra < 450 msek. til ≥ 450 msek. med en stigning på ≥ 30 msek. I placebo-kontrollerede quetiapinstudier var gennemsnitsændringen og hyppigheden af patienter, som har et skift til et klinisk signifikant niveau ens mellem quetiapin og placebo.
- (19) Skift fra > 132 mmol/l til ≤ 132 mmol/l ved mindst ét tilfælde.
- (20) Der er blevet rapporteret om selvmordstanker og selvmordsadfærd under behandlingen med quetiapin samt efter behandlingsophør (se pkt. 4.4 og 5.1).
- (21) Se pkt. 5.1
- (22) Nedsat hæmoglobin til ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) hos mænd, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) hos kvinder ved mindst en lejlighed blev observeret hos 11 % af quetiapin-patienterne i alle studier, herunder open-label-forlængelserne. Hos disse patienter var den gennemsnitlige maksimale reduktion i hæmoglobin på et hvilket som helst tidspunkt -1,50 g/dl.
- (23) Disse indberetninger optrådte hyppigt sammen med takykardi, svimmelhed, ortostatisk hypotension og/eller underliggende hjerte-/åndedrætssygdomme.
- (24) Baseret på ændringer fra normal *baseline* til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter *baseline* i alle studier. Ændringer i total T_4 , fri T_4 , total T_3 og fri T_3 defineres som $< 0,8 \times LLN$ (pmol/l) og ændringer i TSH er > 5 mIU/l når som helst.
- (25) Baseret på en øget forekomst af opkastninger hos ældre patienter (≥ 65 år).
- (26) Baseret på ændring i neutrofiler fra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ved *baseline* til $< 0,5 \times 10^9/l$ når som helst under behandlingen og baseret på patienter med alvorlig neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$) og infektion under alle kliniske studier med quetiapin (se pkt 4.4).
- (27) Baseret på ændringer fra normal *baseline* til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter *baseline* i alle studier. Ændringer i eosinofiler defineres som $> 1 \times 10^9$ celler/l når som helst.
- (28) Baseret på ændringer fra normal *baseline* til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter *baseline* i alle studier. Ændringer i WBC'er defineres som $\leq 3 \times 10^9$ celler/l når som helst.
- (29) Baseret på rapporter om hændelser med metabolisk syndrom i alle studier med quetiapin.
- (30) I kliniske studier blev der observeret en forværring hos nogle patienter af mere end en af de metaboliske faktorer, dvs. vægt blodglucose og lipider (se pkt. 4.4).
- (31) Se pkt. 4.6.
- (32) Kan forekomme ved eller omkring behandlingsstart og kan være forbundet med hypotension og/eller synkope. Hyppigheden er baseret på bivirkningsrapporter om bradykardi og relaterede hændelser i alle kliniske studier med quetiapin.

Ved anvendelse af neuroleptika er der rapporteret QT-forlængelse, ventrikulær arytmi, pludselig uforklarlig død, hjertestop og torsades de pointes, disse betragtes som klasseeffekter.

Pædiatrisk population

De samme bivirkninger, som er beskrevet ovenfor for voksne, bør forventes hos børn og unge. Følgende tabel opsummerer bivirkninger, som indtræder med større hyppighed hos børn og unge patienter (10-17 år) end hos voksenpopulationen, eller bivirkninger, som ikke er blevet identificeret hos voksenpopulationen.

Tabel 2: Quetiapinbehandling hos børn og unge. Bivirkninger, der forekommer med en højere frekvens end hos voksne, eller som ikke er identificeret hos den voksne population

Bivirkningshyppighederne er inddelt som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Det endokrine system	Stigning i prolaktin ¹	
Metabolisme og ernæring	Øget appetit	
Nervesystemet	Ekstrapyramidale symptomer ^{3,4}	Synkope
Vaskulære sygdomme	Blodtrykstigning ²	
Luftveje, thorax og mediastinum		Rhinitis
Mave-tarm-kanalen	Opkastning	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Irritabilitet ³

1. Prolaktinniveauer (patienter < 18 år): >20 ug/l ($>869,56$ pmol/l) hankøn; >26 ug/l ($>1130,428$ pmol/l) hunkøn ved ethvert tidspunkt. Mindre end 1% af patienter havde en stigning til et prolaktinniveau på >100 ug/l.
2. Baseret på ændringer over klinisk signifikante tærskler (tilpasset fra National Institutes of Healths kriterier) eller stigninger på >20 mmHg for systolisk eller >10 mmHg for diastolisk blodtryk ved ethvert tidspunkt i to akutte (3-6 uger) placebo-kontrollerede studier med børn og unge.
3. Bemærk: Hyppigheden svarer til den, der er set hos voksne, men kan være forbundet med andre kliniske konsekvenser hos børn og unge sammenlignet med voksne.
4. Se pkt. 5.1

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Generelt var de rapporterede tegn og symptomer resultatet af en forstærkning af det aktive stofs kendte farmakologiske effekter dvs. søvnighed og sedation, takykardi og hypotension. Overdosering kan medføre QT-forlængelse, krampeanfald, status epilepticus, rhabdomyolyse, åndedrætsdepression, urinretention, konfusion, delirium og/eller agitation, koma og død. Der kan være en øget risiko for overdosering hos patienter med kendt alvorlig kardiovaskulær sygdom (se pkt. 4.4. Ortostatisk hypotension).

Behandling af overdosering

Der er ingen specifik modgift mod quetiapin. I tilfælde af svære symptomer bør det overvejes, om der er tale om indtagelse af flere slags medicin. Intensiv behandling anbefales, deriblandt sikring og vedligeholdelse af åbne luftveje, sikring af tilstrækkelig ilttilførsel og ventilation, samt overvågning og understøttelse af det kardiovaskulære system.

Baseret på publiceret litteratur kan patienter med delirium og agitation samt et tydeligt antikolinergt syndrom behandles med 1-2 mg physostigmin under kontinuerligt EKG monitorering. Dette anbefales ikke som standardbehandling på grund af en potentiel negativ virkning af physostigmin på hjertets

ledningsevne. Physostigmin kan anvendes, hvis der ikke er nogen EKG afvigelser. Brug ikke physostigmin i tilfælde af dysarytmier, alle former for hjerteblok eller QRS-udvidelser.

Selvom hæmning af absorption ved overdosis ikke er undersøgt, kan maveudskylning være indiceret ved alvorlig forgiftning og bør så vidt muligt udføres inden for en time efter indtagelsen. Administration af aktivt kul bør overvejes.

I tilfælde af en quetiapin-overdosis skal refraktær hypotension behandles efter standardforskrifter, herunder med intravenøs væske og/eller sympatomimetika. Epinefrin og dopamin skal undgås, da betastimulering kan forværre hypotension i et regi med en quetiapin-fremkaldt alfablokade.

Tæt medicinsk overvågning og monitorering bør fortsætte, indtil patienten kommer sig.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsykotika
ATC-kode: N 05 AH 04

Virkningsmekanisme

Quetiapin er et atypisk antipsykotisk middel. Quetiapin og den aktive humane plasma metabolit, norquetiapin indvirker på en bred vifte af neurotransmitterreceptorer. Quetiapin og norquetiapin udviser affinitet for serotonin (5HT₂)-receptorer og for dopamin D₁- og D₂-receptorer i hjernen. Det er denne kombination af receptorantagonisme med en højere selektivitet til 5HT₂-receptorer i forhold til D₂-receptorer, som menes at medvirke til de kliniske antipsykotiske egenskaber og den lave tilbøjelighed til at udløse ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) for Seroquel sammenlignet med typiske antipsykotika. Quetiapin og norquetiapin har ingen væsentlig affinitet til benzodiazepinreceptorer, men høj affinitet til histaminerge og adrenerge alfa₁-receptorer, moderat affinitet til adrenerge alfa₂-receptorer og moderat til høj affinitet til adskillige muskarinreceptorer. Norquetiapins hæmning af NET og delvise agonistvirkning på 5HT_{1A}-stederne kan medvirke til Seroquels terapeutiske virkning som et antidepressivum.

Farmakodynamisk virkning

Quetiapin er aktiv i tests for antipsykotisk aktivitet så som i betingede undvigereaktioner (conditioned avoidance). Det blokerer også virkningen af dopamin-agonister, enten målt adfærdsmæssigt eller elektrofysiologisk og forhøjer dopamins metabolit-koncentrationer, et neurokemisk udtryk for D₂-receptorblokering.

I prækliniske tests, hvor der undersøges for EPS-tilbøjeligheden, adskiller quetiapin sig fra de typiske antipsykotiske lægemidler og har en atypisk profil. Ved kronisk administrering forårsager quetiapin ikke supersensitivitet overfor dopamin D₂-receptorer. Quetiapin forårsager kun svag katalepsi ved effektive dopamin D₂-receptorblokerende doser. Quetiapin udviser ved kronisk administrering selektivitet for det limbiske system, idet der forekommer en depolariserende blokade af de mesolimbiske, men ikke af de nigrostriale dopamin-holdige neuroner. Quetiapin udviser efter akut og kronisk indgift minimal tilbøjelighed for dystoni hos haloperidol-følsomme Cebus-aber eller Cebus-aber, der ikke tidligere er testet med quetiapin (se pkt. 4.8).

Klinisk virkning

Skizofreni

I tre placebo-kontrollerede kliniske studier med skizofrene patienter sås ved brug af variable doser af quetiapin ingen forskelle mellem Seroquel- og placebo-grupperne i forekomsten af EPS eller samtidig anvendelse af anticholinerge stoffer. Et placebo-kontrolleret studie, som undersøgte fastsatte doser af quetiapin i intervallet 75-750 mg/dag, viste ingen tegn på en stigning i EPS eller samtidig anvendelse

af anticholinerge stoffer. Den langsigtede effekt af Seroquel til forebyggelse af recidiv hos skizofrene patienter er ikke blevet kontrolleret i blindede kliniske studier. I open-label-studier med skizofrene patienter var quetiapin effektiv til opretholdelse af den kliniske forbedring under kontinuerlig behandling af patienter, som indledningsvist responderede på behandlingen, hvilket peger på en langsigtet effekt.

Bipolar lidelse

I fire placebo-kontrollerede kliniske studier med doser af Seroquel på op til 800 mg/dag til behandling af moderate til svære maniske episoder (to som monoterapi og to som supplement til lithium eller divalproex) var der ingen forskelle mellem Seroquel og placebogrupperne i forekomsten af EPS eller samtidig anvendelse af anticholinerge stoffer.

Til behandling af moderate til svære maniske episoder har Seroquel, i to monoterapi-studier, vist bedre effekt end placebo på reduktion af maniske symptomer ved uge 3 og uge 12. Der findes ingen data fra langtidsstudier, der viser Seroquels evne til at forebygge senere maniske eller depressive episoder. Der er begrænsede data for Seroquel i kombination med divalproex eller lithium i moderate til svære maniske episoder ved 3 og 6 uger, dog var kombinationsbehandlingen veltolereret. Data viste en additiv effekt ved uge 3. Et andet studie viste ikke en additiv effekt ved uge 6.

Den gennemsnitlige mediansdosering hos responderende patienter sidste uge i behandlingen var cirka 600 mg dagligt, og ca. 85 % af de responderende lå i et dosisinterval mellem 400 og 800 mg/dag.

I 4 kliniske studier med quetiapin, med en varighed på 8 uger hos patienter med moderate til svære depressive episoder inden for bipolar I og bipolar II lidelse, var Seroquel 300 mg og 600 mg signifikant bedre end placebobehandlede patienter for de relevante effektmål:

MADRS gennemsnitsforbedring og for respons defineret som mindst en 50 % forbedring i MADRS totalscore fra *baseline*. Der sås ingen forskel i effektens størrelse mellem de patienter, der fik Seroquel 300 mg og dem der fik 600 mg.

I opfølgingsfasen i to af disse kliniske studier blev det vist, at langtidsbehandling af patienter, som responderede på Seroquel 300 eller 600 mg var effektivt sammenlignet med placebobehandling med hensyn til depressive symptomer, men ikke hvad angår maniske symptomer.

I to kliniske studier til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder hvor Seroquel blev evalueret i kombination med stemningsstabiliserende behandling hos patienter med maniske, depressive eller blandede sygdomsepisoder var kombinationen med Seroquel bedre end stemningsstabiliserende monoterapi med hensyn til at øge tiden til tilbagevendende sygdomsepisoder (manisk, blandet eller depressiv). Seroquel blev givet to gange dagligt totalt 400 til 800 mg pr. dag som kombinationsbehandling med litium eller valproat.

I et 6-ugers randomiseret studie med lithium og Seroquel Prolong versus placebo og Seroquel Prolong hos voksne patienter med akut mani, var forskellen mellem den gennemsnitlige forbedring på YMRS mellem gruppen med lithium som tillægsbehandling og gruppen med placebo som tillægsbehandling 2,8 point, og forskellen i % respondenter (defineret som 50 % forbedring fra *baseline* på YMRS) var 11 % (79 % i gruppen med lithium som tillægsbehandling versus 68 % i gruppen med placebo som tillægsbehandling).

I et langtidsstudie (op til 2 års behandling) hvor man evaluerede forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder hos patienter med maniske, deprimerede eller blandede stemningsepisoder var quetiapin bedre end placebo til at øge tiden til tilbagevendende sygdomsepisoder for enhver stemningshændelse (manisk, blandet eller deprimeret) hos patienter med bipolar I lidelse. Antallet af patienter med en stemningshændelse var henholdsvis 91 (22,5 %) i quetiapingruppen, 208 (51,5 %) i placebogruppen og 95 (26,1 %) i de lithiumbehandlede grupper. Hvis man sammenligner fortsat behandling med quetiapin med skift til lithium hos patienter, som har responderet på quetiapin, så

indikerer resultaterne, at et skift til lithiumbehandling ikke ser ud til at være forbundet med en øget tid til en tilbagevendende stemningshændelse.

Kliniske studier har vist effekt af Seroquel ved skizofreni og mani ved administration to gange dagligt, selvom quetiapin har en halveringstid på ca. 7 timer. Dette understøttes yderligere af data fra et positronemissionstomografi (PET)-studie, som for quetiapin, 5HT₂ og D₂ viste, at besættelsen af receptorer er opretholdt i op til 12 timer. Sikkerhed og effekt af doser større end 800 mg/dag er ikke undersøgt.

Klinisk sikkerhed

I placebokontrollerede, kliniske korttidsstudier med skizofreni og bipolær mani svarede den samlede hyppighed af ekstrapyramidale symptomer til hyppigheden ved placebo (skizofreni: 7,8 % for quetiapin og 8,0 % for placebo; bipolær mani: 11,2 % for quetiapin og 11,4 % for placebo). I placebokontrollerede, kliniske korttidsstudier med unipolar depression og bipolar depression blev der observeret en højere forekomst af ekstrapyramidale symptomer hos quetiapin-behandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede patienter. Placebokontrollerede korttidsstudier med bipolar depression viste en samlet hyppighed af ekstrapyramidale symptomer på 8,9 % for quetiapin sammenlignet med 3,8 % for placebo. I placebokontrollerede, kliniske korttids-monoterapistudier med patienter med unipolar depression var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for Seroquel Prolong og 3,2 % for placebo. I et placebokontrolleret korttids-monoterapistudie med ældre patienter med unipolar depression var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 9,0 % for Seroquel Prolong og 2,3 % for placebo. Ved såvel bipolar depression som ved unipolar depression var forekomsten af de enkelte bivirkninger (f.eks. akatisi, ekstrapyramidale symptomer, tremor, dyskinesi, dystoni, rastløshed, ufrivillige muskelsammentrækninger, psykomotorisk hyperaktivitet og muskelstivhed) ikke over 4 % i nogen af behandlingsgrupperne.

I placebokontrollerede korttidsstudie (over 3 til 8 uger) med en fast dosis (50 mg/dag til 800 mg/dag) viste en gennemsnitlig vægtøgning hos quetiapinbehandlede patienter på 0,8 kg ved en daglig dosis på 50 mg til 1,4 kg ved 600 mg/dag (hvor den laveste vægtøgning forekom ved 800 mg/dag) sammenlignet med 0,2 kg hos placebobehandlede patienter. Procenten af quetiapinbehandlede patienter, hvis vægt steg med ≥ 7 % af legemsvægten varierede fra 5,3 % ved 50 mg/dag til 15,5 % ved 400 mg/dag (hvor den laveste vægtøgning forekom ved daglige doser på 600 og 800 mg) sammenlignet med 3,7 % af de placebobehandlede patienter.

Et randomiseret 6-ugers studie med lithium og Seroquel Prolong versus placebo og Seroquel Prolong hos voksne patienter med akut mani indikerede, at kombinationen af Seroquel Prolong og lithium medfører flere bivirkninger (63 % versus 48 % ved Seroquel Prolong i kombination med placebo). Resultaterne for sikkerhed viste en højere forekomst af ekstrapyramidale symptomer, der blev rapporteret hos 16,8 % af patienterne i gruppen med lithium som tillægsbehandling og hos 6,6 % i gruppen med placebo som tillægsbehandling, hvor størstedelen bestod af tremor, som blev rapporteret hos 15,6 % af patienterne i gruppen med lithium som tillægsbehandling og hos 4,9 % af gruppen med placebo som tillægsbehandling. Forekomsten af dødsghed var højere i gruppen med Seroquel Prolong og lithium som tillægsbehandling (12,7 %) sammenlignet med Seroquel Prolong og placebo som tillægsbehandling (5,5 %). Derudover oplevede en højere procentdel af de patienter, der blev behandlet i gruppen med lithium som tillægsbehandling (8,0 %) vægtøgning (≥ 7 %) ved afslutning af behandlingen sammenlignet med patienterne i gruppen med placebo som tillægsbehandling (4,7 %).

Recidivforebyggende langtidsstudier havde en open label-periode (fra 4 til 36 uger), hvor patienterne blev behandlet med quetiapin, efterfulgt af en randomiseret afvænningsperiode, hvor patienterne blev randomiseret til quetiapin eller placebo. Hos de patienter, der blev randomiseret til quetiapin, sås en gennemsnitlig vægtøgning på 2,56 kg i open label-perioden, og i uge 48 i den randomiserede periode var den gennemsnitlige vægtøgning 3,22 kg sammenlignet med open-label *baseline*. Hos de patienter, der blev randomiseret til placebo, sås en gennemsnitlig vægtøgning på 2,39 kg i open label-perioden, og i uge 48 i den randomiserede periode var vægtøgningen 0,89 kg sammenlignet med open-label *baseline*.

I placebo-kontrollerede studier med ældre patienter med demensrelateret psykose var hyppigheden af cerebrovaskulære bivirkninger pr. 100 patientår ikke højere hos quetiapin-behandlede patienter end hos placebo-behandlede patienter.

I alle placebokontrollerede korttidsstudier med monoterapi til patienter med et *baseline* neutrofiltal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$ var hyppigheden af mindst ét tilfælde af ændring i neutrofiltallet til $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % blandt de patienter, som fik quetiapin, sammenlignet med 1,5 % hos patienter, som fik placebo. Hyppigheden af ændringer til $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ var den samme (0,2 %) hos de patienter, der fik quetiapin, som hos patienter, der fik placebo. I alle kliniske studier (placebokontrollerede, open-label, aktiv komparator) med patienter med et *baseline*-neutrofiltal $\geq 1,5 \times 10^9/l$, lå hyppigheden af mindst ét tilfælde af ændring i neutrofiltallet til $< 1,5 \times 10^9/l$ på 2,9 % og til $0,5 \times 10^9/l$ på 0,21 % hos patienter, der blev behandlet med quetiapin.

Behandlingen med quetiapin var forbundet med dosisrelaterede fald i thyroideahormonniveauerne. Hyppigheden af ændringer i TSH var 3,2 % for quetiapin over for 2,7 % for placebo. Hyppigheden af gensidige, potentielt klinisk signifikante ændringer i både T_3 eller T_4 og TSH i disse studier var sjældne, og de observerede ændringer i thyroideahormon-niveauerne var ikke forbundne med klinisk symptomatisk hypothyroidisme. Reduktionen i total og fri T_4 var maksimal inden for de første seks uger af quetiapinbehandlingen uden yderligere reduktion under langtidsbehandlingen. I 2 ud af 3 tilfælde var ophør med quetiapinbehandlingen forbundet med en reversering af virkningen på det totale og frie T_4 , uanset behandlingens varighed.

Katarakt/linseuklarhed

I et klinisk studie, der skulle evaluere det kataraktogene potentiale ved Seroquel (200-800 mg/dag) over for risperidon (2-8 mg/dag) hos til patienter med skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse var procentdelen af patienter med øget linseuklarhed ikke højere for Seroquel (4 %) sammenlignet med risperidon (10 %), hos patienter, der var blevet udsat for lægemidlet i mindst 21 måneder.

Pædiatrisk population

Klinisk virkning

Seroquels effekt og sikkerhed blev undersøgt i et 3-ugers placebo-kontrolleret studie vedrørende behandling af mani (n=284 patienter fra USA i alderen 10-17). Ca. 45 % af patientpopulationen havde en yderligere diagnose af ADHD. Endvidere blev der udført et 6-ugers placebo-kontrolleret studie vedrørende behandling af skizofreni (n=222 patienter i alderen 13-17). I begge studier blev patienter med kendt manglende respons på Seroquel ekskluderet. Behandlingen med Seroquel blev begyndt med 50 mg/dag og blev dag 2 øget til 100 mg/dag; derefter blev dosis titreret til en måldosis (mani 400-600 mg/dag; skizofreni 400-800 mg/dag) i trin på 100 mg/dag givet to eller tre gange daglig.

I manistudiet var forskellen i LS-gennemsnitsændringen fra *baseline* i YMRS totalscore (aktiv minus placebo) -5,21 for Seroquel 400 mg/dag og -6,56 for Seroquel 600 mg/dag. Responsrater (YMRS forbedring ≥ 50 %) var 64 % for Seroquel 400 mg/dag, 58 % for 600 mg/dag og 37 % i placebogruppen.

I skizofrenistudiet var forskellen i LS-gennemsnitsændring fra *baseline* i PANSS totalscore (aktiv minus placebo) -8,16 for Seroquel 400 mg/dag og -9,29 for Seroquel 800 mg/dag. I hverken lavdosis- (400 mg/dag) eller højdosis-regimet (800 mg/dag) var quetiapin bedre end placebo med hensyn til procentdelen af patienter, der fik respons, defineret som ≥ 30 % reduktion fra *baseline* i PANSS totalscore. Både i mani og skizofreni resulterede højere doser i numerisk lavere responsrater.

I et tredje kortvarigt placebokontrolleret monoterapistudie med Seroquel Prolong til børn og unge patienter (10-17 år) med bipolar depression blev der ikke påvist nogen effekt.

Der foreligger ingen data om vedligeholdelse af effekt eller forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder i denne aldersgruppe.

Klinisk sikkerhed

I de pædiatriske studier af kort varighed med quetiapin, som er beskrevet ovenfor, var hyppigheden af EPS i den aktive arm versus placebo 12,9 % hhv. 5,3 % i skizofrenistudiet, 3,6 % hhv. 1,1 % i studiet med bipolar mani og 1,1 % hhv. 0 % i studiet med bipolar depression. Hyppigheden af vægtøgning ≥ 7 % af *baseline*-legemsvægt i den aktive arm versus placebo var 17 % hhv. 2,5 % i studierne med skizofreni og bipolar mani, og 12,5 % hhv. 6 % i studiet med bipolar depression. Hyppigheden af selvmordsrelaterede hændelser i den aktive arm versus placebo var 1,4 % hhv. 1,3 % i skizofrenistudiet, 1,0 % hhv. 0 % i studiet med bipolar mani, og 1,1 % hhv. 0 % i studiet med bipolar depression. I løbet af en udvidet opfølgende postbehandlingsfase i studiet med bipolar depression, var der yderligere to selvmordsrelaterede hændelser hos to patienter; en af disse patienter var i behandling med quetiapin på tidspunktet for hændelsen.

Sikkerhed på langtidsstudier

En 26-ugers open-label-forlængelse af de akutte studier (n=380 patienter) med Seroquel med en fleksibel dosis på 400-800 mg/dag gav yderligere sikkerhedsdata. Der blev rapporteret blodtryksstigninger hos børn og unge, og øget appetit, ekstrapyramidale symptomer og forhøjet serumprolaktin blev rapporteret med større hyppighed hos børn og unge end hos voksne patienter (se pkt. 4.4 og 4.8). Med hensyn til vægtøgning blev der anvendt en stigning på mindst 0,5 standardafvigelse fra *baseline* i Body Mass Index (BMI), med justering for normal vækst over længere tid, som mål for klinisk signifikant ændring; 18,3 % af patienterne, som blev behandlet med quetiapin i mindst 26 uger, opfyldte dette kriterium.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Quetiapin bliver velabsorberet og metaboliseres i udstrakt grad efter oral administration. Biotilgængeligheden af quetiapin påvirkes ikke signifikant af samtidig fødeindtagelse. Steady-state peak molære koncentrationer af den aktive metabolit norquetiapin er 35 % af den, der er set for quetiapin.

Farmakokinetikken af quetiapin og norquetiapin er lineær indenfor det godkendte doseringsinterval.

Fordeling

Quetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Quetiapin metaboliseres i vid udstrækning i leveren, hvor umetaboliseret quetiapin udgør mindre end 5 % af uomdannet lægemiddel-relateret stof i urinen eller afføringen efter indgift af radioaktivt mærket quetiapin.

In vitro-studier påviste, at CYP3A4 er det primære enzym, ansvarligt for cytochrom P450-medieret metabolisme af quetiapin. Norquetiapin er primært dannet og elimineret via CYP3A4.

Ca. 73 % af radioaktiviteten udskilles i urinen og 21 % i afføringen.

Quetiapin og flere af stoffets metabolitter (inkl. norquetiapin) er svage inhibitorer af human cytochrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 aktiviteter i *in vitro*. *In vitro* CYP-inhibering ses kun ved koncentrationer, ca. 5 - 50 gange højere end de, der ses ved et doseringsinterval hos mennesker på 300 - 800 mg/dag. På basis af disse *in vitro* resultater, er det usandsynligt, at samtidig indgift af quetiapin og anden medicin, vil resultere i klinisk signifikant lægemiddel inhibering af cytochrom P450 medieret metabolisme af det andet stof. Fra dyrestudier forekommer det, at quetiapin kan inducere cytochrom P450 enzymer. I et specifikt interaktionsstudie hos psykotiske patienter sås dog ingen stigning i cytochrom P450 aktiviteten efter administration af quetiapin.

Elimination

Halveringstiden for elimination af quetiapin og norquetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Den gennemsnitlige molære dosisfraktion af fri quetiapin og den aktive humane plasmametabolit norquetiapin er <5 %, udskilt i urinen.

Køn

Der er ingen forskel mellem mænd og kvinder hvad angår kinetikken for quetiapin.

Ældre

Den gennemsnitlige clearance af quetiapin hos ældre er ca. 30 – 50 % lavere end hos voksne mellem 18 og 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Middelværdien af plasmaclearance af quetiapin blev reduceret med ca. 25 % hos individer med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min/1,73 m²), men de individuelle clearanceværdier ligger inden for normalområdet.

Nedsat leverfunktion

Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearance er reduceret med ca. 25 % hos individer med nedsat leverfunktion (stabil alkoholisk cirrhosis). Da quetiapin metaboliseres i udstrakt grad i leveren forventes højere plasmaværdier hos individer med nedsat leverfunktion, og dosisjustering kan være nødvendig i denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data blev undersøgt hos 9 børn i alderen 10-12 år og 12 unge, som var på steady-state-behandling med 400 mg quetiapin to gange daglig. Ved steady-state lignede de dosisnormaliserede plasmaniveauer af moderstoffet, quetiapin, hos børn og unge (10-17 år) generelt voksnes, selvom C_{max} hos børn var i den højere ende af det område, som blev observeret hos voksne. AUC og C_{max} for den aktive metabolit, norquetiapin, var højere, ca. hhv. 62 % og 49 % hos børn (10-12 år) og hhv. 28 % og 14 % hos unge (13-17 år) sammenlignet med voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der sås ingen evidens for genotoksicitet i en serie af in vitro og in vivo genotoksicitetsstudier. Hos laboratoriedyr sås i klinisk relevante eksponeringsniveauer følgende afvigelser, som indtil videre ikke er bekræftet i længere varende klinisk forskning: Der er set pigmentaflejringer i skjoldbruskkirtlen hos rotter. Der er observeret hypertropi af skjoldbruskkirtlens follikelceller, en nedsættelse af T3 plasmaniveauet, fald i hæmoglobinkoncentrationen samt et fald i antallet af røde og hvide blodlegemer hos cynomolgus aber og linseuklaheder og katarakt hos hunde. (Angående katarakter/linseuklaheder, se pkt. 5.1)

I et embryoføtal toksicitetsstudie hos kaniner var den føtale incidens af carpal/tarsal bøjning øget. Denne virkning forekom i tilfælde af tydelige maternelle påvirkninger, som f.eks. reduceret vægtøgning. Disse påvirkninger var tydelige ved maternelle ekspositions-niveauer, der svarede til eller var lidt højere end niveauerne hos mennesker ved maksimal terapeutisk dosis. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

I et fertilitetsstudie hos rotter så man marginal reduktion i fertilitet hos hanrotter og pseudodrægtighed, langvarige perioder med diestrus, øget precoat interval og nedsat drægtighedsrate. Disse virkninger er relateret til forhøjet prolaktinniveauer og ikke direkte relevant for mennesker på grund af artsforskelle i den hormonelle reproduktionskontrol.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kerne

Povidon

Calciumhydrogenfosfatdihydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Natriumstivelseglycolat Type A

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Overtræk

Hypromellose 2910

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

Jernoxid, gul (E 172) (25 mg, 100 og 150 mg tabletter)

Jernoxid, rød (E 172) (25 mg tabletter)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30° C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

PVC/aluminium-blisterkort.

Pakningsstørrelser

Blisterkort:

Tabletstyrke	Kartonindhold	Blisterkort
25 mg tabletter	6 tabletter	1 blisterkort a 6 tabletter
	20 tabletter	2 blisterkort a 10 tabletter
	30 tabletter	3 blisterkort a 10 tabletter
	50 tabletter	5 blisterkort a 10 tabletter
	50 tabletter	10 blisterkort a 5 tabletter
	60 tabletter	6 blisterkort a 10 tabletter
		12 blisterkort a 5 tabletter
	100 tabletter	10 blisterkort a 10 tabletter
100 mg, 150 mg, 200 mg og 300 mg tabletter	10 tabletter	1 blisterkort a 10 tabletter
	20 tabletter	2 blisterkort a 10 tabletter
	30 tabletter	3 blisterkort a 10 tabletter
	50 tabletter	10 blisterkort a 5 tabletter

Tabletstyrke	Kartonindhold	Blisterkort
	50 tabletter	5 blisterkort a 10 tabletter
	60 tabletter	6 blisterkort a 10 tabletter
	90 tabletter	9 blisterkort a 10 tabletter
	100 tabletter	10 blisterkort a 10 tabletter
	120 tabletter	12 blisterkort a 10 tabletter
	180 tabletter	18 blisterkort a 10 tabletter (kun 150 mg og 300 mg tabletter)
	240 tabletter	24 blisterkort a 10 tabletter (kun 150 mg og 300 mg tabletter)
3-dages startpakke (kombineret pakke)	8 tabletter	1 blisterkort indeholdende 6 x 25 mg samt 2 x 100 mg tabletter
4-dages startpakke	10 tabletter	1 blisterkort indeholdende 6 x 25 mg, 3 x 100 mg samt 1 x 200 mg tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel 25 mg filmovertukne tabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 25 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

6 filmovertukne tabletter
20 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter
100 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Seroquel 25 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel 25 mg filmovertrukne tabletter

quetiapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel 100 mg (eller 150 mg, 200 mg eller 300 mg) filmovertukne tabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg (eller 150 mg, 200 mg eller 300 mg) quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertukne tabletter
20 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter
100 filmovertukne tabletter
120 filmovertukne tabletter (kun 150 mg og 300 mg tabletter)
180 filmovertukne tabletter (kun 150 mg og 300 mg tabletter)
240 filmovertukne tabletter (kun 150 mg og 300 mg tabletter)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

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

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel 100 mg (eller 150 mg, 200 mg eller 300 mg) filmovertrukne tabletter
quetiapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON – 3-dages startpakke****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Seroquel 25 mg og 100 mg filmovertukne tabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 25 mg quetiapin (som fumarat)
Hver tablet indeholder 100 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

8 filmovertukne tabletter

Kombineret pakning

Denne pakning indeholder:
6 x 25 mg filmovertukne tabletter
2 x 100 mg filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Seroquel 25 mg og 100 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERFOLIE – 3-dages startpakke

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel 25 mg og 100 mg tabletter
quetiapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Dag 1
Dag 2
Dag 3
morgen
aften
25 mg
2x25 mg
100 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON – 4-dages startpakke****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Seroquel 25 mg, 100 mg og 200 mg filmovertukne tabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 25 mg quetiapin (som fumarat)
Hver tablet indeholder 100 mg quetiapin (som fumarat)
Hver tablet indeholder 200 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertukne tabletter

Kombineret pakning

Denne pakning indeholder:
6 x 25 mg filmovertukne tabletter
3 x 100 mg filmovertukne tabletter
1 x 200 mg filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Seroquel 25 mg, 100 mg og 200 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERFOLIE – 4-dages startpakke****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Seroquel 25 mg, 100 mg og 200 mg tabletter
quetiapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Dag 4
morgen
aften
25 mg
2x25 mg
100 mg
200 mg

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, filmovertrukne tabletter
Seroquel 3-dages startpakke (kombineret pakke)
Seroquel 4-dages startpakke

quetiapin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Seroquel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Den nyeste indlægsseddel kan findes på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Seroquel
3. Sådan skal du tage Seroquel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Seroquel indeholder det aktive stof quetiapin. Dette tilhører gruppen af lægemidler, som kaldes antipsykotika. Seroquel kan bruges til at behandle forskellige sygdomme, som f.eks.:

- Bipolar depression: Du føler dig ked af det, eller du kan føle dig deprimeret, have skyldfølelse, mangle energi, miste appetitten eller have svært ved at sove.
- Mani: Du kan føle dig meget opstemt, opløftet, ophidset, begejstret eller hyperaktiv eller have en dårlig dømmekraft, som omfatter aggressiv eller destruktiv opførsel.
- Skizofreni: Du kan høre eller fornemme ting, som ikke er der, tro på ting, der ikke er sande, eller føle dig usædvanligt mistroisk, nervøs, forvirret, have skyldfølelse, være anspændt eller deprimeret.

Din læge vil muligvis fortsat ordinere Seroquel, selvom du får det bedre.

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE SEROQUEL

Tag ikke Seroquel:

- hvis du er allergisk over for quetiapin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du tager et af følgende lægemidler:
 - visse lægemidler mod hiv.
 - lægemidler som indeholder azoler (mod svampeinfektioner).
 - erythromycin eller clarithromycin (mod infektioner).
 - nefazodon (mod depression).

Tag ikke Seroquel hvis ovenstående gælder for dig. Hvis du er usikker, så tal altid med din læge eller apoteket, inden du tager Seroquel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Seroquel, hvis:

- du eller nogen i din familie har eller har haft hjerteproblemer, f.eks. problemer med hjerterytmen, svækket hjertemuskel eller betændelse i hjertet, eller hvis du tager medicin, der kan påvirke måden, hvorpå dit hjerte slår.
- du har lavt blodtryk.
- du har haft et slagtilfælde, specielt hvis du er ældre.
- du har problemer med leveren.
- du har haft krampeanfald.
- du har sukkersyge eller har risiko for at få det. Hvis dette er tilfældet, kan det være at din læge checker dit blodsukkerniveau, mens du tager Seroquel.
- du ved, at du tidligere har haft et lavt antal hvide blodlegemer (som måske eller måske ikke har været forårsaget af andre lægemidler).
- du er en ældre dement person (nedsat hjernefunktionsevne). Seroquel må ikke tages af ældre demente personer, fordi Seroquel kan øge risikoen for slagtilfælde, og i nogle tilfælde dødsfald, hos disse personer.
- du eller nogen i din familie har haft blodpropper, da denne type medicin har været forbundet med dannelsen af blodpropper.

Tal med din læge med det samme, hvis du oplever følgende efter at have taget Seroquel:

- en kombination af feber, alvorlig muskelstivhed, sveden eller bevidsthedstab (en lidelse, som hedder "malignt neuroleptikasyndrom"). Dette kræver omgående medicinsk behandling.
- ufrivillige bevægelser, specielt i ansigtet eller tungen.
- bliver svimmel eller pludseligt føler dig meget søvnig. Dette kan øge risikoen for ulykker (fald) hos ældre patienter.
- krampeanfald (anfald).
- en langvarig og smertefuld erektion (priapisme).

Disse tilstande kan skyldes denne type lægemidler.

Tal med din læge hurtigst muligt, hvis du har:

- feber, influenzalignende symptomer, ondt i halsen, eller enhver anden infektion, da dette kan resultere i et meget lavt antal hvide blodceller. Dette kan medføre behandlingsstop med Seroquel og /eller at der skal gives behandling.
- Forstoppelse sammen med vedholdende mavesmerter, eller forstoppelse, som ikke har reageret på behandling, da dette kan medføre en mere alvorlig blokering af tarmene.

Selv mordstanker og forværring af din depression

Hvis du er deprimeret, kan det være, at du ind imellem tænker på at skade dig selv eller begå selvmord. Disse tanker kan øges, når du starter med at tage din medicin, da denne type lægemidler alle tager lidt tid, før de virker, normalt omkring to uger, men nogle gange først efter lidt længere tid. Det kan også godt være, at du får flere af disse tanker, hvis du pludselig stopper med at tage din medicin. Det er sandsynligt, at du vil have lettere ved at få sådanne tanker, hvis du er en yngre voksen. Information fra kliniske studier viser, at der er en øget risiko for selvmordstanker og/eller selvmordsadfærd hos yngre voksne under 25 år med depression.

Hvis du på noget tidspunkt tænker på at skade dig selv eller begå selvmord, skal du straks kontakte din læge eller tage på hospitalet. Det kan være en hjælp at fortælle en slægtning eller en god ven, at du er deprimeret, og bede dem læse denne information. Du kan bede dem fortælle dig, hvis de mener, at din depression bliver værre, eller hvis de er bekymrede over en ændring i din opførsel.

Vægtøgning

Det er observeret vægtøgning hos patienter, der tager Seroquel. Du og din læge bør regelmæssigt kontrollere din vægt.

Børn og unge

Seroquel er ikke til brug hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Seroquel

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du må ikke tage Seroquel, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- Visse lægemidler mod hiv.
- Lægemidler som indeholder azoler (mod svampeinfektioner).
- Erythromycin eller clarithromycin (mod infektioner).
- Nefazodon (mod depression).

Fortæl det til lægen, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- Epilepsi-lægemidler (f.eks. phenytoin eller carbamazepin).
- Lægemidler mod forhøjet blodtryk.
- Barbiturater (mod søvnbesvær).
- Thioridazin eller lithium (andre antipsykotika).
- Medicin, der påvirker din hjerterytme (puls), f.eks. lægemidler, som kan forårsage ubalance i elektrolytterne (lave niveauer af kalium eller magnesium i blodet). Dette gælder for eksempel diuretika (vanddrivende medicin) eller bestemte typer antibiotika (medicin mod infektioner).
- Medicin, der kan medføre forstoppelse.

Tal med din læge, før du eventuelt stopper hvilken som helst medicinsk behandling.

Brug af Seroquel sammen med mad, drikke og alkohol

- Seroquel kan tages med eller uden samtidig fødeindtagelse.
- Vær forsigtig med hvor meget alkohol du indtager. Dette skyldes, at den samlede virkning af Seroquel og alkohol kan gøre dig søvnig.
- Du må ikke drikke grapefrugtjuice, når du tager Seroquel, da det kan påvirke den måde, medicinen virker.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Seroquel. Du bør ikke tage Seroquel under graviditet, medmindre du har aftalt det med din læge.

Du må ikke tage Seroquel, mens du ammer.

Følgende abstinenssymptomer kan opstå hos nyfødte børn, hvis mødre har taget Seroquel i det sidste trimester (sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og eller/svaghed, døsighed, ophidselse, åndedrætsbesvær og problemer med at tage føde til sig. Søg læge, hvis dit nyfødte barn udvikler nogen af disse symptomer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dine tabletter kan gøre dig søvnig. Du må ikke køre bil eller arbejde med maskiner, før du ved, hvordan tabletterne påvirker dig.

Seroquel indeholder lactose

Seroquel indeholder lactose, som er en sukkerart. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Indvirkning på narkotikatestning af urin

Hvis du skal have taget en urinprøve til narkotikatestning, kan behandling med Seroquel kombineret med bestemte testmetoder medføre, at prøven testes positiv for metadon samt nogle stoffer til behandling af depression, som hedder tricykliske antidepressiva (TCA), selvom du hverken tager metadon eller TCA'er. Skulle dette ske, kan der foretages en mere specifik test.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE SEROQUEL

Tag altid Seroquel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Din læge vil bestemme hvilken dosering, du skal starte med. Vedligeholdelsesdosis (daglig dosis) vil afhænge af din sygdom og dit behov, men vil normalt være mellem 150 mg og 800 mg.

- Du skal tage tabletten én gang dagligt ved sengetid eller to gange dagligt afhængig af din sygdom.
- Synk tabletterne hele med et glas vand.
- Du kan tage tabletterne med eller uden samtidig fødeindtagelse.
- Du må ikke drikke grapefrugtjuice, når du tager Seroquel, da det kan påvirke den måde, medicinen virker.
- Selvom du får det bedre, må du ikke stoppe med at tage tabletterne uden at have talt med din læge.

Leverproblemer

Din læge vil muligvis ændre din dosis, hvis du har problemer med leveren.

Ældre

Din læge vil muligvis ændre din dosis, hvis du er en ældre person.

Brug til børn og unge

Børn og unge under 18 år må ikke anvende Seroquel.

Hvis du har taget for mange Seroquel tabletter

Hvis du tager flere Seroquel end lægen har anbefalet, kan du føle dig søvnig, svimmel og få en unormal hjerterytme (puls). Kontakt straks din læge eller nærmeste hospital. Tag Seroqueltabletterne med dig.

Hvis du har glemt at tage Seroquel

Hvis du glemmer at tage en dosis, så tag den så snart du kommer i tanke om det. Hvis det er tæt på at være tid til den næste dosis, så vent bare indtil da. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Seroquel

Hvis du pludselig stopper med at tage Seroquel, kan det være, at du får svært ved at sove, får kvalme eller hovedpine, diarré, opkastning, bliver svimmel eller irritabel. Din læge kan derfor foreslå, at du mindsker dosis gradvist, før du stopper behandlingen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Svimmelhed (kan medføre fald), hovedpine, tør mund.
- Søvnighed (forsvinder oftest med tiden, når du fortsætter med at tage Seroquel) (kan medføre fald).
- Seponeringssymptomer (symptomer som forekommer, når du stopper med at tage Seroquel) inkluderer søvnløshed, kvalme, hovedpine, diarré, opkastning, svimmelhed og irritabilitet. Gradvis nedtrapning over en periode på mindst 1 til 2 uger tilrådes.
- Vægtøgning.
- Ufrivillige muskelbevægelser. Der kan være problemer med at få gang i musklerne, rysten, rastløshed eller muskelstivhed uden smerte.
- Ændring i indholdet af visse typer fedt (triglycerider og totalcholesterol) i blodet.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Hurtig hjerterytme (puls).
- Fornemmelse af, at hjertet banker, slår hurtigt eller springer slag over.
- Forstoppelse, irriteret mave (fordøjelsesbesvær).
- Svaghedsfølelse.
- Væskeansamlinger i arme og ben.
- Fald i blodtryk når du rejser dig op. Du kan føle dig svimmel eller besvime (kan medføre fald).
- Øget blodsukkerniveau.
- Sløret syn.
- Abnorme drømme og mareridt.
- Øget sultfornemmelse.
- Irritation.
- Tale- og sprogforstyrrelser.
- Selvmordstanker og forværring af depression.
- Stakåndethed
- Opkastning (fortrinsvis hos ældre)
- Feber
- Ændring i indholdet af skjoldbruskkirtelhormoner i blodet.
- Nedsat antal af visse typer blodlegemer.
- Stigning i indholdet af leverenzymen i blodet.
- Stigning i indholdet af hormonet prolaktin i blodet. Stigning i prolaktin kan i sjældne tilfælde medføre:
 - o Brysthævelse og uventet dannelse af brystmælk hos mænd og kvinder.
 - o Udebleven eller uregelmæssig menstruation hos kvinder.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Krampeanfald.
- Overfølsomhedsreaktioner, der kan omfatte hævede knuder (kvadler), hævelse af huden og hævelse omkring munden.
- Uro i benene.
- Synkebesvær.
- Ufrivillige bevægelser, hovedsageligt ansigt og tunge.
- Funktionsforstyrrelser i relation til seksuel lyst, ophidselse eller udløsning.
- Diabetes.
- Ændring af hjertets elektriske impulser, set på hjertekardiogram (forlængelse af QT-intervallet).
- Nedsat hjerterytme, der kan forekomme ved behandlingsstart og som kan være forbundet med lavt blodtryk og besvimelse.
- Vandladningsbesvær.
- Besvimelse (kan medføre fald).
- Tilstoppet næse.

- Nedsat antal røde blodlegemer.
- Nedsat indhold af natrium i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- En kombination af feber, svedeture, muskelstivhed, følelse af stærk døsighed eller besvimelse (en lidelse, der hedder malignt neuroleptikasymptom).
- Gulfarvning af hud og øjne (gulsot).
- Leverbetændelse (hepatitis).
- En langvarig og smertefuld erektion (priapismus).
- Øget brystudvikling og uventet produktion af brystmælk (galaktoré).
- Menstruationsforstyrrelse.
- Blodpropper i venerne specielt i benene (symptomer på dette er hævelse, smerte og rødmen af benet), som gennem blodårerne kan transporteres til lungerne og forårsage smerter i brystet og problemer med at trække vejret. Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du straks søge læge.
- Går, taler, spiser eller udfører andre aktiviteter i søvne.
- Nedsat kropstemperatur (hypothermi).
- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreas).
- En tilstand (kaldet metabolisk syndrom), hvor du kan have en kombination af 3 eller flere af følgende bivirkninger: Øget fedt rundt omkring maven, et nedsat indhold af ”godt kolesterol” (HDL-C) og øget fedtindhold i blodet (triglycerider), højt blodtryk og forhøjet indhold af blodsukker.
- En kombination af feber, influenzalignende symptomer, ondt i halsen eller enhver anden infektion med meget lavt antal hvide blodceller, en tilstand der kaldes agranulocytose.
- Voldsomme anfald af smerter i maven, stop for luftafgang og afføring pga. Stop for tarmpassagen, kontakt læge eller skadestue.
- Forhøjet kreatinfosfokinase (et stof fra musklerne) i blodet.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- Alvorligt udslæt, blærer eller røde pletter på huden.
- En alvorlig allergisk reaktion (anafylakse), som kan medføre åndedrætsbesvær og shock.
- Pludselig hævelse af huden, som regel omkring øjnene, læber og hals (angioødem).
- Alvorligt blæreformet udslæt på huden, omkring munden, i øjne og omkring kønsdelene (Stevens-Johnsons syndrom)
- U hensigtsmæssig sekretion af et hormon, der kontrollerer mængden af urin.
- Nedbrydning af muskelfibre og smerter i musklerne (rhabdomyolyse).
- Forværring af eksisterende diabetes.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bedømmes ud fra eksisterende data):

- Uregelmæssigt hududslæt med røde prikker (erythema multiforme).
- Pludselig alvorlig allergisk reaktion med symptomer såsom feber, blærer på huden og hudafskalning (toksisk epidermal nekrolyse).
- Abstinenssymptomer kan forekomme hos nyfødte, hvor mødre har anvendt Seroquel under graviditeten.

Den gruppe af lægemidler, som Seroquel tilhører, kan give problemer med hjerterytmen, som kan være alvorlig og i værste fald medføre døden.

Nogle bivirkninger kan kun ses, når der bliver taget en blodprøve. Det kan være ændringer i mængden af visse fedttyper (triglycerider og totalcholesterol) eller sukker i blodet, ændringer i mængden af thyroideahormoner i blodet, forhøjede leverenzymmer, fald i mængden af visse typer blodlegemer, fald i antallet af røde blodlegemer, forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase (et stof i musklerne), fald i mængden

af natrium i blodet og stigninger i mængden af hormonet prolaktin i blodet. Stigninger i hormonet prolaktin kan i sjældne tilfælde medføre følgende:

- Mænd og kvinder kan få øget brystudvikling og uventet produktion af brystmælk (galaktoré).
- Kvinder kan få manglende eller uregelmæssig menstruation.

Det kan være, at din læge tager blodprøver ind imellem.

Bivirkninger hos børn og unge

De samme bivirkninger, der indtræder hos voksne, kan også forekomme hos børn og unge.

Følgende bivirkninger er set oftere hos børn og unge eller er ikke set hos voksne:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Stigninger i mængden af hormonet prolaktin i blodet. Stigninger i hormonet prolaktin kan i sjældne tilfælde medføre følgende:
 - Dreng og piger kan få øget brystudvikling og uventet produktion af brystmælk
 - Piger kan få manglende eller uregelmæssig menstruation
- Øget appetit
- Opkastning
- Unormale muskelbevægelser. Disse omfatter vanskeligheder med at starte muskelbevægelser, rysten, følelse af rastløshed eller muskelstivhed uden smerte.
- Øget blodtryk.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Følelse af svaghed, besvimelse (kan medføre fald).
- Tilstoppet næse.
- Følelse af irritation.

Indberetning af bivirkninger til Sundhedsstyrelsen

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. OPBEVARING

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Seroquel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. PAKNINGSSTØRRELSER OG YDERLIGERE OPLYSNINGER

Seroquel indeholder:

- Aktivt stof: quetiapin. Seroquel tabletter indeholder 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg eller 300 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: Povidon, calciumhydrogenphosphatdihydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat Type A, lactosemonohydrat, magnesiumstearat.

Tabletovertræk: Hypromellose, macrogol, titandioxid (E171). 25 mg, 100 mg og 150 mg tabletterne indeholder også gul jernoxid (E172). 25 mg tabletterne indeholder desuden også rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Seroquel 25 mg filmovertrukne tabletter er ferskenfarvede, runde, bikonvekse og præget med SEROQUEL 25 på den ene side.

Seroquel 100 mg filmovertrukne tabletter er gule, runde, bikonvekse og præget med SEROQUEL 100 på den ene side.

Seroquel 150 mg filmovertrukne tabletter er lysegule, runde, bikonvekse og præget med SEROQUEL 150 på den ene side.

Seroquel 200 mg filmovertrukne tabletter er hvide, runde, bikonvekse og præget med SEROQUEL 200 på den ene side.

Seroquel 300 mg filmovertrukne tabletter er hvide, kapselformede og præget med SEROQUEL på den ene side og 300 på den anden side.

For alle styrker er der registreret pakningsstørrelser på 20, 30, 50, 60 og 100 tabletter.

Yderligere er der for 25 mg tabletterne registreret en pakningsstørrelse på 6 tabletter. For 100 mg, 150 mg, 200 mg og 300 mg er der registreret pakningsstørrelser på 10 og 90. For 150 mg og 300 mg er der registreret pakningsstørrelser på 120, 180 og 240 tabletter. Det er ikke sikkert, at alle pakningsstørrelser er tilgængelige.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Seroquel: Belgien, Cypern, Danmark, Estland, Finland, Grækenland, Holland, Irland, Island, Italien, Letland, Litauen, Luxembourg, Malta, Nordirland, Norge, Portugal, Rumænien, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Sverige og Østrig.

Seroquel® 25 mg Filmtabletten, Seroquel® 100 mg Filmtabletten, Seroquel® 200 mg Filmtabletten, Seroquel® 300 mg Filmtabletten: Tyskland.

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> [For referral procedures, as appropriate]

Denne indlægsseddel blev senest revideret {MM/ÅÅÅÅ}.

<[Udfyldes nationalt]>

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 50 mg depottabletter
Seroquel Prolong 150 mg depottabletter
Seroquel Prolong 200 mg depottabletter
Seroquel Prolong 300 mg depottabletter
Seroquel Prolong 400 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Seroquel Prolong 50 mg indeholder 50 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
Hjælpestof: 119 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

Seroquel Prolong 150 mg indeholder 150 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
Hjælpestof: 71 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

Seroquel Prolong 200 mg indeholder 200 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
Hjælpestof: 50 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

Seroquel Prolong 300 mg indeholder 300 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
Hjælpestof: 47 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

Seroquel Prolong 400 mg indeholder 400 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
Hjælpestof: 15 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottabletter.

Seroquel Prolong 50 mg tabletter er ferskenfarvede og præget med "XR 50" på den ene side.
Seroquel Prolong 150 mg tabletter er hvide og præget med "XR 150" på den ene side.
Seroquel Prolong 200 mg tabletter er gule og præget med "XR 200" på den ene side.
Seroquel Prolong 300 mg tabletter er lysegule og præget med "XR 300" på den ene side.
Seroquel Prolong 400 mg tabletter er hvide og præget med "XR 400" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Seroquel Prolong er indiceret til:

- behandling af skizofreni .
- behandling af bipolar lidelse:
 - o Til behandling af moderate til svære maniske episoder inden for bipolar lidelse.
 - o Til behandling af major depressive episoder inden for bipolar lidelse.
 - o Til forebyggelse af tilbagevenden af maniske eller depressive episoder hos patienter med bipolar lidelse, som tidligere har responderet på quetiapinbehandling.

- supplerende behandling af depressive episoder hos patienter med unipolar depression (major depression), der har suboptimalt respons på monoterapi med antidepressiva (se pkt. 5.1) Inden behandlingen indledes, bør klinikerne tage højde for sikkerhedsprofilen for Seroquel Prolong (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Der er forskellig dosering for hver indikation. Det er derfor vigtigt, at patienterne får klare oplysninger om den korrekte dosis ved deres sygdom.

Seroquel Prolong bør tages en gang daglig uden samtidig fødeindtagelse. Tabletterne skal synkes hele og må ikke deles, tygges eller knuses.

Voksne

Til behandling af skizofreni og moderate til svære maniske episoder inden for bipolar lidelse

Seroquel Prolong bør tages mindst 1 time før et måltid. Ved behandlingsstart er den daglige dosis 300 mg på dag 1 og 600 mg på dag 2. Den anbefalede daglige dosis er 600 mg, dosis kan dog øges til 800 mg daglig, hvis det er klinisk begrundet. Afhængigt af det kliniske respons og tolerabiliteten hos den enkelte patient, bør dosis justeres inden for det effektive doseringsinterval mellem 400 mg og 800 mg pr. dag. Justering af dosis er ikke nødvendigt til vedligeholdelsesbehandling af skizofreni.

Til behandling af major depressive episoder inden for bipolar lidelse

Seroquel Prolong bør tages ved sengetid. Den totale daglige dosis for de første fire dages behandling er 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4). Den anbefalede dosis er 300 mg. I kliniske studier sås der ingen yderligere fordel i 600 mg gruppen i forhold til 300 mg gruppen (se pkt. 5.1). Enkelte patienter kan have gavn af en dosis på 600 mg. Doser højere end 300 mg bør initieres af læger med erfaring i behandling af bipolar lidelse. Kliniske studier har indikeret, at ved mistanke om toleransudvikling hos enkelte patienter kan en reduktion af dosis til minimum 200 mg overvejes.

Til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder inden for bipolar lidelse

Til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder ved maniske, blandede eller depressive inden for bipolar lidelse, bør de patienter, som har responderet på Seroquel Prolong ved akut behandling af bipolar lidelse, fortsætte Seroquel Prolong behandlingen ved samme dosis taget ved sengetid. Seroquel Prolong dosis kan, afhængigt af det kliniske respons og tolerabiliteten hos den enkelte patient, justeres inden for doseringsintervallet mellem 300 mg og 800 mg/dag. Det er vigtigt, at der anvendes lavest effektive dosis til vedligeholdelsesbehandling.

Som supplerende behandling ved depressive episoder ved unipolar (major) depression

Seroquel Prolong bør tages inden sengetid. Initial dosis er 50 mg på dag 1 og 2 og 150 mg på dag 3 og 4. I korttidsstudier blev den antidepressive virkning observeret ved 150 og 300 mg daglig, når lægemidlet blev givet som supplerende behandling (i kombination med amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin og venlafaxin – se pkt. 5.1) og ved 50 mg daglig i korttidsstudier med monoterapi. Der er øget risiko for bivirkninger ved højere doser. Klinikerne bør derfor sikre sig, at den laveste effektive dosis, startende med 50 mg/dag, anvendes i behandlingen. Behovet for at øge dosis fra 150 til 300 mg daglig skal baseres på en individuel evaluering.

Skift fra Seroquel tabletter

Et forenklet doseringsregime kan opnås ved, at patienter som bliver behandlet med Seroquel tabletter 2 gange daglig skiftes til Seroquel Prolong ved ækvivalente totaldoser indtaget en gang daglig. Det kan være nødvendigt med individuelle dosisjusteringer.

Ældre

Seroquel Prolong bør, som andre antipsykotika og antidepressiva anvendes med forsigtighed til ældre, især i den indledende doseringsperiode. Der kan være behov for en langsommere dosistitrering og en lavere daglig terapeutisk dosis af Seroquel Prolong end hos yngre patienter. Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearance var reduceret med 30 % til 50 % hos ældre, sammenlignet med yngre patienter. En startdosis på 50 mg/dag anbefales. Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet hos den enkelte patient, kan dosis øges trinvist med 50 mg/dag, indtil effektiv dosis er opnået.

Hos ældre med depressive episoder i forbindelse med unipolar depression skal der indledes med en dosis på 50 mg/dag på dag 1-3, hvorefter dosis øges til 100 mg/dag på dag 4 og til 150 mg/dag på dag 8. Den laveste effektive dosis, startende med 50 mg/dag, skal anvendes. Dosis kan øges til 300 mg/dag, hvis dette vurderes nødvendigt efter en individuel evaluering af patienten, men denne dosis bør ikke gives før dag 22 i behandlingsforløbet.

Sikkerhed og effekt er ikke undersøgt hos patienter over 65 år med depressive episoder inden for bipolar lidelse.

Pædiatrisk population

Seroquel Prolong anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år på grund af manglende data til støtte for brugen i denne aldersgruppe. De forhåndenværende beviser fra placebo-kontrollerede kliniske studier er anført i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Nedsat nyrefunktion

Justering af dosis er ikke nødvendigt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Quetiapin metaboliseres i vid udstrækning i leveren. Derfor bør Seroquel Prolong, især i den indledende doseringsperiode, anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt leverfunktionsnedsættelse. Patienter med nedsat leverfunktion bør starte med 50 mg/dag. Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet hos den enkelte patient, bør dosis øges trinvist med 50 mg/dag, indtil effektiv dosis er opnået.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Samtidig administrering af CYP3A4-inhibitorer, såsom hiv-proteaseinhibitorer, svampemidler af azoltypen, erythromycin, clarithromycin og nefazodon er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da Seroquel Prolong har flere indikationer, skal der tages højde for sikkerhedsprofilen under hensyntagen til den enkelte patients diagnose og den administrerede dosis.

Den langtidsvarende virkning og sikkerhed af tillægsbehandling hos patienter med major depression er ikke blevet evalueret, men den langtidsvarende virkning og sikkerhed af monoterapi er blevet evalueret hos voksne patienter (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Quetiapin anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år på grund af manglende data til støtte for brugen i denne aldersgruppe. Kliniske studier med quetiapin har vist, at ud over den kendte sikkerhedsprofil identificeret hos voksne (se pkt. 4.8) indtrådte visse bivirkninger med større hyppighed hos børn og unge sammenlignet med voksne (øget appetit, forhøjet serumprolaktin, opkastning, rhinitis og synkope), eller der kan være forskellige implikationer for børn og unge (ekstrapyramidale symptomer og irritabilitet). Der blev identificeret en bivirkning, som ikke tidligere er set i studier med voksne (forhøjet blodtryk). Ændringer i thyroideafunktionstest er også blevet observeret hos børn og unge.

Endvidere er langsigtede sikkerhedskonsekvenser af behandlingen med quetiapin på vækst og modning ikke blevet undersøgt ud over 26 uger. Langsigtede konsekvenser for kognitiv og adfærdsmæssig udvikling kendes ikke.

I placebo-kontrollerede kliniske studier med børn og unge patienter er quetiapin blevet forbundet med en øget forekomst af ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos patienter behandlet for skizofreni, bipolar mani og bipolar depression (se pkt. 4.8).

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en øget risiko for selv mordstanker, selvdestruktiv adfærd og selv mord (selvmordsrelaterede hændelser). Risikoen varer ved, indtil der forekommer signifikant remission. Da det ikke er sikkert, at der sker en forbedring i de første få til flere uger af behandlingen, bør patienterne monitoreres tæt indtil bedring. Det er generel klinisk erfaring, at selvmordsrisikoen kan stige i restitutionens tidlige stadier.

Desuden bør læger overveje den potentielle risiko for selvmordsrelaterede hændelser efter pludseligt ophør af behandling med quetiapin, som følge af de kendte risikofaktorer for den behandlede sygdom.

Andre psykiske lidelser, for hvilke der ordineres quetiapin, er også forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Derudover kan disse lidelser være komorbide ved depressive episoder. De samme forholdsregler, som der tages ved behandling af patienter med depressive episoder, bør derfor tages ved behandling af patienter med andre psykiske lidelser.

Patienter med selvmordsrelaterede hændelser i anamnesen og patienter med hyppige selv mordstanker inden behandlingsstart har en højere risiko for suicidale tanker eller selvmordsforsøg, og disse patienter skal derfor monitoreres grundigt, under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier med antidepressiva hos voksne patienter med psykiske lidelser viste en øget risiko for selvmordsadfærd ved antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.

Tæt supervision af patienterne, og især af patienter i højrisikogruppe, skal ledsage den medicinske behandling, specielt ved behandlingsstart og efter dosisjustering. Patienter (eller patienternes plejere) skal underrettes om nødvendigheden af at monitorere en hvilken som helst forværring i patienternes kliniske tilstand, selvmordsadfærd eller -tanker og usædvanlige ændringer i adfærd og om straks at søge læge, hvis symptomerne optræder.

I placebokontrollerede, kliniske korttidsstudier med patienter med depressive episoder inden for bipolar lidelse sås en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser hos unge voksne patienter under 25 år, som blev behandlet med quetiapin sammenlignet med dem, som fik placebo (3,0 % *versus* 0 %). Kliniske studier med patienter med unipolar depression viste, at hyppigheden af selvmordsrelaterede hændelser hos unge voksne patienter (yngre end 25 år) var 2,1 % (3/144) for quetiapin og 1,3 % (1/75) for placebo.

Metabolisk risiko

På baggrund af den observerede risiko for forværring af patientens metaboliske profil, herunder ændringer i vægt, blodglucose (se hyperglykæmi) og lipider, der blev set i kliniske studier, skal de metaboliske parametre vurderes ved behandlingsstart, og der skal regelmæssigt kontrolleres for ændringer i disse parametre under behandlingen. Forværring af disse parametre skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis (se også pkt. 4.8).

Ekstrapyramidale symptomer

I placebo-kontrollerede kliniske studier med voksne patienter var quetiapin forbundet med en øget forekomst af ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos patienter, som blev behandlet for depressive episoder inden for bipolar lidelse og unipolar depression (se pkt. 4.8 og 5.1).

Anvendelse af quetiapin er blevet forbundet med udvikling af akatisi, som er karakteriseret ved subjektivt ubehagelig eller generende rastløshed med behov for at bevæge sig hyppigt, ledsaget af en manglende evne til at sidde eller stå stille. Sandsynligheden for, at dette opstår, er størst inden for de første par uger af behandlingen. Hos patienter med disse symptomer kan en forøgelse af dosis have en ugunstig virkning.

Tardiv dyskinesi

Hvis der udvises tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, bør det overvejes, om quetiapin dosis skal reduceres eller behandlingen ophøre. Symptomer på tardiv dyskinesi kan forværres eller endda opstå efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

Døsighed og svimmelhed

Quetiapinbehandling er blevet forbundet med døsighed og relaterede symptomer som f.eks. sedation (se pkt. 4.8). I kliniske studier på patienter med bipolar depression og unipolar depression indtrådte det sædvanligvis inden for de første 3 dages behandling, og intensiteten var hovedsagelig mild til moderat. Patienter som får døsighed i svær grad, kan have brug for hyppigere kontakt i minimum 2 uger fra døsighed indtræder eller indtil symptomerne forbedres, og det kan være nødvendigt at overveje seponering.

Ortostatisk hypotension

Behandlingen med quetiapin har været forbundet med ortostatisk hypotension ledsaget af svimmelhed (se pkt. 4.8). Ligesom døsighed indtræder dette sædvanligvis i løbet af den indledende periode med dosistitrering. Det kan øge risikoen for faldulykker, især hos den ældre del af populationen. Derfor skal patienterne rådes til at udøve forsigtighed, indtil de kender medicinens potentielle virkning.

Quetiapin bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, cerebrovaskulær sygdom eller andre tilstande, hvor patienten er disponeret for hypotension. Hvis der opstår ortostatisk hypotension, bør dosisreduktion eller en mere gradvis titrering overvejes, især hos patienter med underliggende kardiovaskulær sygdom.

Krampeanfald

I kontrollerede kliniske studier sås ingen forskel i hyppigheden af krampeanfald hos patienter behandlet med quetiapin eller placebo. Der foreligger ingen data om hyppigheden af krampeanfald hos patienter med krampelidelser i anamnesen. Som for andre antipsykotika bør forsigtighed udvises ved behandling af patienter, som tidligere har oplevet krampeanfald (se pkt. 4.8).

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom er blevet sat i forbindelse med antipsykotisk behandling, inklusive quetiapin (se pkt. 4.8). Kliniske tegn er bl.a. hypertermi, bevidsthedsændring, muskelstivhed, autonome forstyrrelser og forhøjet kreatinfosfokinase. I sådanne tilfælde bør behandlingen med quetiapin ophøre og passende medicinsk behandling påbegyndes.

Alvorlig neutropeni og agranulocytose

I kliniske studier med quetiapin er der set alvorlig neutropeni (neutrofil $<0,5 \times 10^9/l$). De fleste alvorlige neutropenitilfælde er sket inden for et par måneder efter quetiapinbehandlingen er startet. Der var tilsyneladende ingen dosissammenhæng. Erfaringer opnået efter markedsføring viser, at nogle tilfælde var fatale. Mulige risikofaktorer for neutropeni er eksisterende lavt antal hvide blodlegemer (WBC) og tidligere medicininduceret neutropeni. Nogle tilfælde forekom imidlertid hos patienter uden eksisterende risikofaktorer. Quetiapin skal seponeres hos patienter med et neutrofil $<1,0 \times 10^9/l$. Patienterne skal observeres for tegn og symptomer på infektion, og neutrofiltallet skal følges (indtil det overstiger $1,5 \times 10^9/l$) (se pkt. 5.1).

Neutropeni bør overvejes hos patienter med infektion eller feber, især ved fravær af tydelige prædisponerende faktorer, og bør behandles klinisk hensigtsmæssigt.

Patienter skal informeres om omgående at indberette tegn/symptomer på agranulocytose eller infektion (f.eks. feber, svaghed, letargi eller ondt i halsen) på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med Seroquel Prolong. Hos sådanne patienter skal der omgående foretages tælling af hvide blodlegemer og absolut neutrofiltælling, især hvis der ikke er disponerende faktorer.

Interaktioner

Se desuden pkt. 4.5.

Samtidig brug af quetiapin og en stærk leverenzyminducer, som f.eks. carbamazepin eller phenytoin, medfører et betydeligt fald i quetiapins plasmakoncentration, hvilket kan påvirke effekten af quetiapinbehandling. Hos patienter, som er i behandling med en leverenzyminducer, bør initiering af quetiapin kun ske, såfremt lægen vurderer, at fordelene ved quetiapin overstiger risici ved at stoppe behandlingen med leverenzyminduceren. Det er vigtigt, at enhver ændring af behandlingen med inducøren sker gradvist og hvis nødvendigt, at erstatte denne med en non-inducer (f.eks. natriumvalproat).

Vægt

Der er blevet rapporteret vægtøgning hos patienter, som er blevet behandlet med quetiapin, og patienterne bør derfor monitoreres og behandles klinisk hensigtsmæssigt i overensstemmelse med de gældende retningslinjer for antipsykotisk behandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

Hyperglykæmi

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, sommetider i forbindelse med ketoacidose eller koma, herunder nogle letale tilfælde (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde blev der rapporteret om en forudgående øgning af legemsvægten, hvilket kan være en prædisponerende faktor. Passende klinisk monitorering i overensstemmelse med de gældende retningslinjer for antipsykotisk behandling anbefales. Patienter, der behandles med antipsykotisk medicin, herunder quetiapin, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi og svækkelse), og patienter med diabetes mellitus eller risikofaktorer for diabetes mellitus bør monitoreres regelmæssigt for dårligere glucosekontrol. Vægten skal monitoreres regelmæssigt.

Lipider

I kliniske studier med quetiapin er der set stigninger i triglycerider, LDL - og totalcholesterol, og fald i HDL-cholesterol (se pkt. 4.8). Lipidændringer skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis.

QT-forlængelse

Quetiapin blev i kliniske studier og ved anvendelse i henhold til produktresuméet ikke forbundet med vedvarende forlængelse af QT-intervaller. Efter markedsføring er der rapporteret QT-forlængelse for quetiapin ved de terapeutiske doser (se pkt. 4.8) og ved overdosering (se pkt. 4.9). Som med ethvert andet antipsykotika skal der udvises forsigtighed, når quetiapin ordineres hos patienter med kardiovaskulær sygdom eller familiær disponering for QT-forlængelse. Forsigtighed bør også udvises, når quetiapin ordineres enten sammen med lægemidler, der er kendt for at øge QT-intervallet, eller med samtidige neuroleptika, specielt hos ældre, hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, hjertheinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokalæmi eller hypomagnesæmi (se pkt. 4.5).

Kardiomyopati og myokarditis:

Der er rapporteret om kardiomyopati og myokarditis i kliniske studier og efter markedsføringen. Der er dog ikke fastlagt nogen kausal sammenhæng med quetiapin. Behandlingen med quetiapin skal revurderes hos patienter med mistænkt kardiomyopati eller myokarditis.

Seponering

Der er beskrevet akutte seponeringssymptomer såsom søvnløshed, kvalme, hovedpine, diarré, opkastning, svimmelhed og irritabilitet efter pludseligt ophør af quetiapin. Gradvis seponering over en periode på mindst 1 til 2 uger anbefales (se pkt. 4.8).

Ældre patienter med demensrelateret psykose

Quetiapin er ikke godkendt til behandling af demensrelateret psykose.

For nogle atypiske antipsykotika er der i randomiserede placebo-kontrollerede studier set en ca. 3-dobbelt øget risiko for cerebrovaskulære bivirkninger i demens- populationen. Mekanismen bag denne øgede risiko kendes ikke. Det kan ikke udelukkes, at der er en øget risiko for andre antipsykotika eller andre patientpopulationer. Quetiapin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for at få et slagtilfælde.

I en metaanalyse af atypiske antipsykotika er det blevet rapporteret, at ældre patienter med demensrelateret psykose er i øget risiko for at dø sammenlignet med placebo. Dog var mortalitetshyppigheden hos quetiapinbehandlede patienter i to 10-ugers placebo-kontrollerede quetiapinstudier i samme patientpopulation (n=710; gennemsnitsalder: 83 år, interval: 56-99 år) 5,5 % mod 3,2 % i placebogruppen. Patienterne i disse studier døde af en række forskellige årsager, som var i henhold til det forventede i denne population. Disse data viser ikke en kausal sammenhæng mellem quetiapinbehandling og død hos ældre demenspatienter.

Dysfagi

Der er rapporteret dysfagi med quetiapin (se pkt. 4.8). Quetiapin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Forstoppelse og intestinal obstruktion

Forstoppelse udgør en risikofaktor for intestinal obstruktion. Forstoppelse og intestinal obstruktion er set med quetiapin (se pkt 4.8). Der er rapporteret om dødelige tilfælde hos patienter med en højere risiko for intestinal obstruktion, herunder patienter i samtidig behandling med flere lægemidler, som nedsætter den intestinale motilitet, og /eller patienter, der ikke rapporterede symptomer på forstoppelse. Patienter med intestinal obstruktion/ileus skal monitoreres tæt og have øjeblikkelig behandling.

Venøs tromboemboli (VTE)

Ved anvendelse af antipsykotiske lægemidler er der blevet rapporteret tilfælde af venøs tromboemboli. Patienter behandlet med antipsykotiske lægemidler udviser ofte risikofaktorer for VTE, derfor skal alle risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med Quetiapin og forebyggende foranstaltninger skal foretages.

Pancreatitis

Pancreatitis er blevet rapporteret ved kliniske studier og efter markedsføring. Selvom ikke alle tilfældene var påvirket af disse risikofaktorer, havde mange af patienterne blandt de indberettede tilfælde efter markedsføring faktorer, som vides at være forbundet med pancreatitis, herunder forhøjede triglycerider (se pkt. 4.4), galdesten og alkoholindtagelse.

Yderligere information

Der er begrænset data for quetiapin i kombination med divalproex eller lithium til behandling af akutte moderate til svære maniske episoder, dog var kombinations-behandling veltolereret (se pkt. 4.8 og 5.1). Data viste additiv effekt ved uge 3.

Lactose

Seroquel Prolong indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da quetiapin primært virker på centralnervesystemet, bør quetiapin anvendes med forsigtighed, når det kombineres med andre centralt virkende lægemidler og alkohol.

CYP3A4 er det primære enzym ved CYP-medieret metabolisme af quetiapin. I et interaktionsstudie hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administrering af quetiapin (25 mg) og ketoconazol (CYP3A4-inhibitor) en faktor 5 til 8 stigning i quetiapins AUC. På baggrund heraf er samtidig brug af quetiapin og CYP3A4-inhibitorer kontraindiceret. Det anbefales ligeledes ikke at indtage grapefrugtjuice, når man er i behandling med quetiapin.

I et multidosis-studie i patienter til bestemmelse af quetiapins farmakokinetik når det administreres hhv. før og samtidig med carbamazepin (en kendt leverenzym-inducer), gav samtidig behandling med carbamazepin en signifikant øget quetiapin-clearance. Denne øgede clearance reducerede den systemiske eksponering af quetiapin (målt som AUC) til gennemsnitlig 13 % af eksponeringen ved quetiapin alene, selvom en større effekt blev observeret hos nogle patienter. Som en konsekvens af denne interaktion, kan lavere plasmakoncentrationer forekomme, hvilket kan påvirke effekten af quetiapin. Samtidig indgift af quetiapin og phenytoin (en anden mikrosomal enzyminducer) medførte en mærkbar stigning i clearance af quetiapin på ca. 450 %. Hos patienter, som er i behandling med en leverenzyminducer, bør initiering af quetiapinbehandling kun ske, såfremt lægen vurderer, af fordelene ved quetiapin overstiger risici ved at stoppe behandlingen med leverenzyminduceren. Det er vigtigt, at enhver ændring af behandlingen med inducøren sker gradvist og hvis nødvendigt, at erstatte denne med en non-inducer (f.eks. natriumvalproat) (se pkt. 4.4).

Quetiapins farmakokinetik blev ikke ændret signifikant som følge af samtidig administration af de antidepressive midler imipramin (en kendt CYP2D6-inhibitor) eller -fluoxetin (en kendt CYP3A4- og CYP2D6-inhibitor).

Quetiapins farmakokinetik blev ikke ændret signifikant som følge af samtidig administration af de antipsykotiske midler risperidon eller haloperidol. Samtidig indgift af quetiapin og thioridazin medførte forøget clearance af quetiapin på omkring 70 %.

Quetiapins farmakokinetik ændredes ikke ved samtidig administrering af cimetidin.

Lithiums farmakokinetik ændredes ikke ved samtidig administrering af quetiapin.

I et 6-ugers randomiseret studie med lithium og Seroquel Prolong versus placebo og Seroquel Prolong hos voksne patienter med akut mani, blev der observeret en højere forekomst af ekstrapyramidale relaterede hændelser (især tremor), døsighed og vægtøgning hos gruppen med lithium som tillægsbehandling sammenlignet med gruppen med placebo som tillægsbehandling (se pkt. 5.1).

Ved samtidig administrering af natriumvalproat og quetiapin sås ingen klinisk relevant ændring af farmakokinetikken. I en retrospektiv studie med børn og unge, som modtog valproat, quetiapin eller begge dele, blev der observeret en højere forekomst af leukopeni og neutropeni i kombinationsgruppen i forhold til i monoterapigrupperne.

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier med almindeligt anvendte kardiovaskulære lægemidler.

Der bør udvises forsigtighed, når quetiapin anvendes samtidig med lægemidler, som er kendt for at medføre elektrolytubalance eller øge QT-intervallet.

Der er blevet indberettet falsk-positive resultater i forbindelse med enzym-immunanalyser af metadon og tricykliske antidepressiva hos patienter, som har taget quetiapin. Det anbefales, at man screener tvivlsomme immunanalyse-resultater med en passende kromatografisk metode.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Første trimester

De begrænsede offentliggjorte data fra anvendelse af quetiapin til gravide kvinder (mellem 300 og 1.000 graviditetsudfald), herunder individuelle rapporter og visse observationsstudier, antyder ingen øget risiko for misdannelser som følge af behandling. Der kan dog ikke drages nogen endelig konklusion på baggrund af de tilgængelige data. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Derfor må quetiapin kun bruges under graviditet, hvis fordelene opvejer de potentielle risici.

Tredje trimester

Nyfødte, der er blevet udsat for antipsykotika (herunder quetiapin) i løbet af graviditetens tredje trimester, har risiko for bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenser af varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet indberettet agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed, åndedrætsbesvær og problemer med at tage føde til sig. Nyfødte bør som følge heraf overvåges nøje.

Amning

Baseret på meget begrænsede data fra offentliggjorte rapporter om udskillelse af quetiapin i human mælk er udskillelsen af quetiapin ved brug af terapeutiske doser tilsyneladende inkonsistent. Grundet manglen på robuste data skal det besluttes, om amning eller behandling med Seroquel Prolong skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Quetiapins virkninger på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet vurderet. Hos rotter blev der set virkninger relateret til forhøjede prolaktinniveauer, men disse er ikke direkte relevante for mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Da effekten primært ses i centralnervesystemet, kan quetiapin påvirke aktiviteter, der nødvendiggør mental bevågenhed. Derfor bør patienter advares mod at køre bil og betjene maskiner, indtil den enkeltes påvirkelighed er kendt.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst indrapporterede bivirkninger for quetiapin ($\geq 10\%$) er døsigthed, svimmelhed, hovedpine, mundtørhed, abstinenssymptomer (ved afbrydelse af behandling), forhøjede serumtriglyceridniveauer, forhøjet total-kolesterol (hovedsagelig LDL-kolesterol), fald i HDL-kolesterol, vægtøgning, nedsat hæmoglobin og ekstrapyramidale symptomer.

Forekomsten af bivirkninger i forbindelse med quetiapinbehandling er gengivet nedenfor i tabelformat (tabel 1) som anbefalet af Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

Tabel 1: Bivirkninger i forbindelse med quetiapinbehandling

Bivirkningshyppighederne er inddelt som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
--------------------	------------------	------------	-----------------	---------	---------------	------------

Systemorgan klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<i>Blod og lymfesystem</i>	Nedsat hæmoglobin ²²	Leukopeni ^{1, 28} , nedsat neutrofil, forhøjede eosinofiler ²⁷	Trombocytopeni, anæmi, nedsat antal trombocytter ¹³	Agranulocytose ²⁶		Neutropeni ¹
<i>Immunsystemet</i>			Overfølsomhed (inklusive allergiske hudreaktioner)		Anafylaktisk reaktion ⁵	
<i>Det endokrine system</i>		Hyperprolaktinæmi ¹⁵ , fald i totalt T ₄ ²⁴ , fald i frit T ₄ ²⁴ , fald i totalt T ₃ ²⁴ , stigning i TSH ²⁴	Fald i frit T ₃ ²⁴ , hypothyreoidisme ²¹		Uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon	
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Stigning i serumtriglycerider ^{10,30} Stigning i total kolesterol (primært LDL-kolesterol) ^{11,30} Fald i HDL-kolesterol ^{17,30} , Vægtstigning ^{8,30}	Øget appetit, blodglucosestigning til hyperglykæmisk niveau ^{6,30}	Hyponatriæmi ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5}	Metabolisk syndrom ²⁹	Forværring af eksisterende diabetes	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>		Usædvanlige drømme og mareridt. Selvmordstanke og selvmordsadfærd ²⁰		Søvngænger og relaterede reaktioner, såsom at tale i søvne og søvnrelaterede spiseforstyrrelser		
<i>Nervesystemet</i>	Svimmelhed ^{4, 16} , dødsghed ^{2,16} , hovedpine, ekstrapyramidale symptomer ^{1, 21}	Dysartri	Krampeanfald ¹ , restless legs-syndrom, tardiv dyskinesi ^{1,5} , synkope ^{4,16}			
<i>Hjerte</i>		Takykardi ⁴ , palpitationer ²³	QT-forlængelse ^{1,12, 18} bradykardi ³²			
<i>Øjne</i>		Sløret syn				

Systemorgan klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme		Ortostatisk hypotension ^{4,1} ₆		Venøs tromboemboli ₁		
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø ²³	Rhinitis			
Mave-tarm-kanalen	Mundtørhed	Obstipation, dyspepsi, opkastning ²⁵	Dysfagi ⁷	Pancreatitis ¹ , intestinal obstruktion/ileus		
Lever og galdeveje		Stigning i serumalaninaminotransferaser (ALAT) ³ , stigning i gamma-GT-niveauer ³	Stigning i serumaspartataminotransferaser (ASAT) ³	Gulsot ⁵ , hepatitis		
Hud og subkutane væv					Angioødem ⁵ , Stevens-Johnsons syndrom ⁵	Toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv					Rabdomyolys e	
Nyrer og urinveje			Urinretention			
Graviditet, puerperium og den perinatale periode						Seponeringssyndrom hos nyfødte ³¹
Det reproduktive system og mammae			Seksuel dysfunktion	Priapisme, galaktorré, brysthævelse, menstruationsforstyrrelser		
Almene symptomer og reaktioner på administration stedet	Seponeringssymptomer (abstinenser) ^{1,9}	Let asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi		Malignt neuroleptikasyndrom ¹ , hypotermi		
Undersøgelser				Stigning i blodkreatinfosfokinase ¹⁴		

(1) Se pkt 4.4.

(2) Døsighed kan forekomme – oftest i de første 2 uger af behandlingen og ophører normalt ved fortsat administration af quetiapin.

- (3) Asymptomatiske stigninger (ændringer fra normal til $> 3X$ ULN når som helst) i serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT-niveauer er observeret hos nogle patienter i quetiapinbehandling. Stigningerne var normalt reversible ved fortsat quetiapinbehandling.
- (4) Som for andre antipsykotika med α_1 -blokerende adrenerg aktivitet kan quetiapin specielt i den indledende dosistitreringsperiode inducere ortostatisk hypotension forbundet med svimmelhed, tachycardia, og hos nogle patienter besvimelse (se pkt. 4.4).
- (5) Udregning af bivirkningsfrekvens stammer udelukkende fra postmarketing-data med quetiapin-tabletformuleringen.
- (6) Mindst ét tilfælde af fastende blodglucose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller ikke fastende blodglucose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).
- (7) Det var kun i de kliniske studier i bipolar depression, at der sås en øgning i forekomsten af dysfagi med quetiapin versus placebo.
- (8) Baseret på $>7\%$ øgning i kropsvægt fra baseline. Forekommer hovedsagelig i de første uger af behandlingen hos voksne.
- (9) I akutte placebokontrollerede monoterapistudier, hvor seponeringssymptomer blev evalueret, blev følgende seponeringssymptomer hyppigst observeret: Søvnløshed, kvalme, hovedpine, diarré, opkastning, svimmelhed og irritabilitet. Hyppigheden faldt signifikant 1 uge efter seponering.
- (10) Mindst ét tilfælde af triglycerider ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patienter <18 år).
- (11) Mindst ét tilfælde af kolesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patienter <18 år). Det er meget almindeligt, at der ses en stigning i LDL-kolesterol på ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Gennemsnitsændringen blandt patienter med denne stigning var $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Se tekst nedenfor.
- (13) Mindst ét tilfælde af blodplader $\leq 100 \times 10^9/l$.
- (14) Er baseret på bivirkningsrapporter fra kliniske studier vedrørende forhøjet blodkreatinphosphokinase, som ikke var relateret til malignt neuroleptikasyndrom.
- (15) Prolaktinniveauer (patienter >18 år): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ pmol/l) hankøn: >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ pmol/l) hunkøn ved ethvert tidspunkt.
- (16) Kan medføre fald.
- (17) HDL-kolesterol: <40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) hankøn; <50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) hunkøn ved ethvert tidspunkt.
- (18) Hyppigheden af patienter med et QTc-skift fra <450 msek. til ≥ 450 msek. med en stigning på ≥ 30 msek. I placebo-kontrollerede quetiapinstudier var gennemsnitsændringen og hyppigheden af patienter, som har skift til et klinisk signifikant niveau, ens mellem quetiapin og placebo.
- (19) Skift fra >132 mmol/l til ≤ 132 mmol/l ved mindst ét tilfælde.
- (20) Der er blevet rapporteret om selvmordstanker og selvmordsadfærd under behandlingen med quetiapin samt efter behandlingsophør (se pkt. 4.4 og 5.1).
- (21) Se pkt. 5.1
- (22) Nedsat hæmoglobin til ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) hos mænd, ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) hos kvinder ved mindst en lejlighed blev observeret hos 11% af quetiapin-patienterne i alle studier, herunder open-label-forlængelserne. Hos disse patienter var den gennemsnitlige maksimale reduktion i hæmoglobin på et hvilket som helst tidspunkt $-1,50$ g/dl.
- (23) Disse indberetninger optrådte hyppigt sammen med takykardi, svimmelhed, ortostatisk hypotension og/eller underliggende hjerte-/åndedrætssygdomme.
- (24) Baseret på ændringer fra normal *baseline* til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter *baseline* i alle studier. Ændringer i total T_4 , fri T_4 , total T_3 og fri T_3 defineres som $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) og ændringer i TSH er > 5 mIU/l når som helst.
- (25) Baseret på en øget forekomst af opkastninger hos ældre patienter (≥ 65 år).
- (26) Baseret på ændring i neutrofiler fra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ved *baseline* til $<0,5 \times 10^9/l$ når som helst under behandlingen og baseret på patienter med alvorlig neutropeni ($<0,5 \times 10^9/l$) og infektion under alle kliniske studier med quetiapin (se pkt 4.4).
- (27) Baseret på ændringer fra normal *baseline* til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter *baseline* i alle studier. Ændringer i eosinofiler defineres som $>1 \times 10^9$ celler/L når som helst.
- (28) Baseret på ændringer fra normal *baseline* til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter *baseline* i alle studier. Ændringer i WBC'er defineres som $\leq 3 \times 10^9$ celler/l når som helst.
- (29) Baseret på rapporter om hændelser med metabolisk syndrom i alle kliniske studier med quetiapin.
- (30) I kliniske studier blev der observeret en forværring hos nogle patienter af mere end en af de metaboliske faktorer, dvs. vægt, blodglucose og lipider (se pkt. 4.4).
- (31) Se pkt 4.6.

(32) Kan forekomme ved eller omkring behandlingsstart og kan være forbundet med hypotension og/eller synkope. Hyppigheden er baseret på bivirkningsrapporter om bradykardi og relaterede hændelser i alle kliniske studier med quetiapin.

Ved anvendelse af neuroleptika er der rapporteret QT-forlængelse, ventrikulær arytmi, pludselig uforklarlig død, hjertestop og torsades de pointes, disse betragtes som klasseeffekter.

Pædiatrisk population

De samme bivirkninger, som er beskrevet ovenfor for voksne, bør forventes hos børn og unge. Følgende tabel opsummerer bivirkninger, som indtræder med større hyppighed hos børn og unge patienter (10-17 år) end hos voksenpopulationen, eller bivirkninger, som ikke er blevet identificeret hos voksenpopulationen.

Tabel 2: Quetiapinbehandling hos børn og unge. Bivirkninger, der forekommer med en højere frekvens end hos voksne, eller som ikke er identificeret hos den voksne population

Bivirkningshyppighederne er inddelt som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Det endokrine system	Stigning i prolaktin ¹	
Metabolisme og ernæring	Øget appetit	
Nervesystemet	Ekstrapyramidale symptomer ^{3,4}	Synkope
Vaskulære sygdomme	Blodtryksstigning ²	
Luftveje, thorax og mediastinum		Rhinitis
Mave-tarm-kanalen	Opkastning	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Irritabilitet ³

1. Prolaktinniveauer (patienter < 18 år): >20 ug/l ($>869,56$ pmol/l) hankøn; >26 ug/l ($>1130,428$ pmol/l) hunkøn ved ethvert tidspunkt. Mindre end 1 % af patienter havde en stigning til et prolaktinniveau på >100 ug/l.
2. Baseret på ændringer over klinisk signifikante tærskler (tilpasset fra National Institutes of Healths kriterier) eller stigninger på >20 mmHg for systolisk eller >10 mmHg for diastolisk blodtryk ved ethvert tidspunkt i to akutte (3-6 uger) placebo-kontrollerede studier med børn og unge.
3. Bemærk: Hyppigheden svarer til den, der er set hos voksne, men kan være forbundet med andre kliniske konsekvenser hos børn og unge sammenlignet med voksne.
4. Se pkt. 5.1

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Generelt var de rapporterede tegn og symptomer resultatet af en forstærkning af det aktive stofs kendte farmakologiske effekter dvs. søvnighed og sedation, takykardi og hypotension.

Overdosering kan medføre QT-forlængelse, krampeanfald, status epilepticus, rhabdomyolyse, åndedrætsdepression, urinretention, konfusion, delirium og/eller agitation, koma eller død. Der kan være en øget risiko ved overdosering hos patienter med kendt alvorlig kardiovaskulær sygdom (se pkt. 4.4: Ortostatisk hypotension).

Behandling af overdosering

Der er ingen specifik antidot mod quetiapin. I tilfælde af svære symptomer bør det overvejes, om der er tale om indtagelse af flere slags medicin. Intensiv behandling anbefales, deriblandt sikring og vedligeholdelse af åbne luftveje, sikring af tilstrækkelig ilttilførsel og ventilation, samt overvågning og understøttelse af det kardiovaskulære system.

Baseret på publiceret litteratur kan patienter med delirium og agitation samt et tydeligt antikolinergt syndrom behandles med 1-2 mg physostigmin under kontinuerligt EKG monitorering. Dette anbefales ikke som standardbehandling på grund af en potentiel negativ virkning af physostigmin på hjertets ledningsevne. Physostigmin kan anvendes, hvis der ikke er nogen EKG afvigelser. Brug ikke physostigmin i tilfælde af dysarytmier, alle former for hjerteblok eller QRS-udvidelser.

Selvom hæmning af absorption ved overdosis ikke er undersøgt, kan maveskylning være indiceret ved svære forgiftninger, og hvis det er muligt at udføre inden for en time efter indtagelse. Administration af aktivt kul bør overvejes.

I tilfælde af en quetiapin-overdosis skal refraktær hypotension behandles efter standardforskrifter, herunder med intravenøs væske og/eller sympatomimetika. Epinefrin og dopamin skal undgås, da betastimulering kan forværre hypotension i et regi med en quetiapin-fremkaldt alfablokade.

Tæt overvågning og monitorering bør fortsætte, indtil patienten kommer sig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsykotika; diazepiner, oxazepiner og thiazepiner.
ATC-kode: N 05 AH 04

Virkningsmekanisme

Quetiapin er et atypisk antipsykotisk middel. Quetiapin og den aktive humane plasmametabolit, norquetiapin indvirker på en bred vifte af neurotransmitterreceptorer. Quetiapin og norquetiapin udviser affinitet for serotonin (5HT₂)-receptorer og for dopamin D₁- og D₂-receptorer i hjernen. Det er denne kombination af receptorantagonisme med en højere selektivitet til 5HT₂-receptorer i forhold til D₂-receptorer, som menes at medvirke til de kliniske antipsykotiske egenskaber og den lave tilbøjelighed til at udløse ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) for Seroquel sammenlignet med typiske antipsykotika. Quetiapin og norquetiapin har ingen væsentlig affinitet til benzodiazepinreceptorer men høj affinitet til histaminerge og adrenerge alfa₁-receptorer, moderat affinitet til adrenerge alfa₂-receptorer og moderat til høj affinitet for adskillige muskarinreceptorer. Norquetiapins hæmning af NET og delvise agonistvirkning på 5HT_{1A}-stederne kan medvirke til Seroquel Prolongs terapeutiske virkning som et antidepressivum.

Farmakodynamisk virkning

Quetiapin er aktiv i tests for antipsykotisk aktivitet såsom i betingede undvigereaktioner (conditioned avoidance). Det blokerer også virkningen af dopaminagonister, enten målt adfærdsmæssigt eller elektrofysiologisk, og forhøjer dopamins metabolitkoncentrationer, et neurokemisk udtryk for D₂-receptorblokering.

I prækliniske tests, hvor der undersøges for EPS-tilbøjeligheden, adskiller quetiapin sig fra de typiske antipsykotika og har en atypisk profil. Ved kronisk administrering forårsager quetiapin ikke supersensitivitet overfor dopamin D₂-receptorer. Quetiapin forårsager kun svag katalepsi ved effektive dopamin D₂-receptorblokerende doser. Quetiapin udviser ved kronisk administrering selektivitet for det limbiske system, idet der forekommer en depolariserende blokade af de mesolimbiske, men ikke af de nigrostriatale dopamin-holdige neuroner. Quetiapin udviser efter akut og kronisk indgift minimal tilbøjelighed for dystoni hos haloperidol-følsomme Cebus-aber eller Cebus-aber, der ikke tidligere er testet med quetiapin (se pkt. 4.8).

Klinisk virkning

Skizofreni

Effekten af Seroquel Prolong til behandling af skizofreni blev vist i ét 6-ugers placebo-kontrolleret studie med patienter, som opfyldte DSM-IV-kriteriet for skizofreni og i ét aktivt kontrolleret studie med skift fra Seroquel tabletter til Seroquel Prolong hos stabile ikke-hospitaliserede patienter med skizofreni.

Primær effektparameter i det placebo-kontrollerede studiet var ændring i PANSS total fra *baseline* til endelig evaluering. Seroquel Prolong 400 mg/dag, 600 mg/dag og 800 mg/dag var alle forbundet med statistisk signifikante forbedringer i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. Effekten på PANSS total var numerisk større for 600 mg og 800 mg end for 400 mg.

I det 6-ugers aktivt kontrollerede studiet med skift fra Seroquel til Seroquel Prolong var den primære effektparameter andelen af patienter med manglende effekt, defineret som stop af behandlingen på grund af manglende effekt eller øgning af PANSS total med 20 % eller mere, målt fra randomisering til ethvert besøg. Hos patienter stabiliseret på Seroquel tabletter 400 mg til 800 mg blev effekten fastholdt, når patienterne blev skiftet til en ækvivalent Seroquel Prolong-dosis givet en gang daglig.

I et langtidsstudie med stabiliserede skizofrenipatienter fastholdt på Seroquel Prolong i 16 uger, var Seroquel Prolong mere effektiv end placebo i forebyggelse af tilbagefald. Den estimerede risiko for tilbagefald efter 6 måneders behandling var 14,3 % for Seroquel Prolong-behandlingsgruppen sammenlignet med 68,2 % for placebo. Gennemsnitsdosis var 669 mg. Der er ikke yderligere fund i relation til sikkerhed forbundet med Seroquel Prolong-behandling i op til 9 måneder (median 7 måneder). Der blev for eksempel ikke rapporteret flere bivirkninger relateret til EPS og vægtøgning ved langtidsbehandling med Seroquel Prolong.

Bipolar lidelse

I to monoterapi-studier med behandling af moderate til svære maniske episoder har Seroquel vist bedre effekt end placebo på reduktion af maniske symptomer ved uge 3 og 12. Seroquel Prolongs effekt blev også vist med signifikant forskel i forhold til placebo i yderligere et 3-ugers studie. Seroquel Prolong blev doseret i intervallet 400 til 800 mg/dag og gennemsnitsdosis var ca. 600 mg/dag. Data for Seroquel i kombination med divalproex eller lithium til behandling af akutte moderate til svære maniske episoder ved 3 og 6 uger er begrænset, dog var kombinationsbehandling veltolereret. Data viste en additiv effekt ved uge 3. Et andet studie viste ikke en additiv effekt ved uge 6.

I et klinisk studie i bipolar I og bipolar II lidelse hos patienter med depressive episoder viste Seroquel Prolong 300 mg/dag bedre effekt end placebo i reduktion af MADRS totalscore.

I yderligere 4 kliniske studier med quetiapin med en varighed på 8 uger hos patienter med moderate til svære depressive episoder inden for bipolar I og bipolar II lidelse, var Seroquel 300 mg og 600 mg signifikant bedre end placebobehandlede patienter for de relevante effektmål: MADRS gennemsnitsforbedring og for respons defineret som mindst en 50 % forbedring i MADRS totalscore fra *baseline*. Der sås ingen forskel i effektens størrelse mellem de patienter, der fik Seroquel 300 mg og dem der fik 600 mg.

I opfølgingsfasen i to af disse kliniske studier blev det vist, at langtidsbehandling af patienter, som responderede på Seroquel 300 eller 600 mg, var effektfuld sammenlignet med placebobehandling med hensyn til depressive symptomer, men ikke hvad angår maniske symptomer.

I to kliniske studier til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder hvor quetiapin blev evalueret i kombination med stemningsstabiliserende behandling hos patienter med maniske, depressive eller blandede sygdomsepisoder var kombinationen med quetiapin bedre end stemningsstabiliserende monoterapi med hensyn til at øge tiden til tilbagevendende sygdomsepisoder (manisk, blandet eller depressiv). Quetiapin blev givet to gange daglig, totalt 400 mg til 800 mg per dag, som kombinationsbehandling med lithium eller valproat.

I et 6-ugers randomiseret studie med lithium og Seroquel Prolong versus placebo og Seroquel Prolong hos voksne patienter med akut mani, var forskellen mellem den gennemsnitlige forbedring på YMRS mellem gruppen med lithium som tillægsbehandling og gruppen med placebo som tillægsbehandling 2,8 point, og forskellen i % respondenter (defineret som 50 % forbedring fra *baseline* på YMRS) var 11 % (79 % i gruppen med lithium som tillægsbehandling versus 68 % i gruppen med placebo som tillægsbehandling).

I et langtidsstudie (op til 2 års behandling) hvor man evaluerede forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder hos patienter med maniske, deprimerede eller blandede stemningsepisoder var quetiapin bedre end placebo til at øge tiden til tilbagevendende sygdomsepisoder for enhver stemningshændelse (manisk, blandet eller deprimeret) hos patienter med bipolar I lidelse. Antallet af patienter med en stemningshændelse var henholdsvis 91 (22,5 %) i quetiapingruppen, 208 (51,5 %) i placebogruppen og 95 (26,1 %) i de lithiumbehandlede grupper. Hvis man sammenligner fortsat behandling med quetiapin med skift til lithium hos patienter, som har responderet på quetiapin, så indikerer resultaterne, at et skift til lithium-behandling ikke ser ud til at være forbundet med en øget tid til en tilbagevendende stemningshændelse.

Unipolar depression

To korttidsstudier (6 uger) indrullerede patienter, som havde vist utilstrækkeligt respons på mindst et antidepressivum. Seroquel Prolong 150 mg og 300 mg daglig, der blev givet som supplerende behandling til den igangværende antidepressivumbehandling (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin eller venlafaxin), viste sig at være bedre end behandling med antidepressiva alene til at reducere de depressive symptomer målt ved forbedring af MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)-totalscoren (gennemsnitlig ændring vs. placebo på 2-3,3 point).

Virkning og sikkerhed ved supplerende behandling af patienter med unipolar depression er ikke blevet evalueret ved langtidsstudier. Imidlertid er virkning og sikkerhed ved monoterapi hos voksne patienter blevet evalueret ved langtidsstudier (se nedenfor).

Følgende studier blev gennemført med Seroquel Prolong som monoterapi. Imidlertid er Seroquel Prolong kun indiceret som supplerende behandling.

Tre ud af fire korttidsstudier (op til 8 uger), hvor Seroquel Prolong blev givet som monoterapi til patienter med alvorlige depressive lidelser, viste at Seroquel Prolong 50 mg, 150 mg og 300 mg daglig var bedre end placebo til at reducere depressive symptomer, målt ved forbedring af MADRS-totalscoren (gennemsnitlig ændring vs. placebo på 2-4 point).

Ved et recidivforebyggende monoterapi studie blev patienter med depressive episoder, som havde været stabile på en open-label Seroquel Prolong-behandling i mindst 12 uger, randomiseret til enten Seroquel Prolong én gang om dagen eller placebo i op til 52 uger. Gennemsnitsdosis for Seroquel Prolong i den randomiserede fase var 177 mg/dag. Recidivhyppigheden var 14,2 % for Seroquel Prolong-behandlede patienter og 34,4 % for placebo-behandlede patienter.

Ved et korttidsstudie (9 uger) med ældre patienter uden demens (i alderen 66 til 89 år) med svær depression blev der påvist en bedre virkning med Seroquel Prolong over for placebo hvad angik reduktion af de depressive symptomer målt ved forbedring af MADRS-totalscoren (gennemsnitlig

ændring vs. placebo på -7,54). I dette studie fik de patienter, der var blevet randomiseret til Seroquel Prolong, 50 mg/dag på dag 1-3, og dosis kunne øges til 100 mg/dag på dag 4, 150 mg/dag på dag 8 og op til 300 mg/dag afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet. Gennemsnitsdosis for Seroquel Prolong var 160 mg/dag. Ud over hyppigheden af ekstrapyramidale symptomer (se pkt. 4,8 og ”Klinisk sikkerhed” nedenfor) svarede tolerabiliteten for Seroquel Prolong givet én gang dagligt til ældre patienter til den, som sås hos voksne i alderen 18-65 år. Andelen af randomiserede patienter over 75 år var 19 %.

Klinisk sikkerhed

I placebokontrollerede, kliniske korttidsstudier med skizofreni og bipolar mani svarede den samlede hyppighed af ekstrapyramidale symptomer til hyppigheden ved placebo (skizofreni: 7,8 % for quetiapin og 8,0 % for placebo; bipolar mani: 11,2 % for quetiapin og 11,4 % for placebo). I placebokontrollerede, kliniske korttidsstudier med unipolar depression og bipolar depression blev der observeret en højere forekomst af ekstrapyramidale symptomer hos quetiapin-behandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede patienter. Placebokontrollerede korttidsstudier med bipolar depression viste en samlet hyppighed af ekstrapyramidale symptomer på 8,9 % for quetiapin sammenlignet med 3,8 % for placebo. I placebokontrollerede, kliniske korttids-monoterapistudier med patienter med unipolar depression var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for Seroquel Prolong og 3,2 % for placebo. I et placebokontrolleret korttids-monoterapistudie med ældre patienter med unipolar depression var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 9,0 % for Seroquel Prolong og 2,3 % for placebo. Ved såvel bipolar depression som ved unipolar depression var forekomsten af de enkelte bivirkninger (f.eks. akatisi, ekstrapyramidale symptomer, tremor, dyskinesi, dystoni, rastløshed, ufrivillige muskelsammentrækninger, psykomotorisk hyperaktivitet og muskelstivhed) ikke over 4 % i nogen af behandlingsgrupperne.

Placebokontrollerede korttidsstudier (over 3 til 8 uger) med en fast dosis (50 mg/dag til 800 mg/dag) viste en gennemsnitlig vægtøgning hos quetiapinbehandlede patienter på 0,8 kg ved en daglig dosis på 50 mg til 1,4 kg ved 600 mg/dag (hvor den laveste vægtøgning forekom ved 800 mg/dag) sammenlignet med 0,2 kg hos placebobehandlede patienter. Procenten af quetiapinbehandlede patienter, hvis vægt steg med ≥ 7 % af legemsvægten varierede fra 5,3 % ved 50 mg/dag til 15,5 % ved 400 mg/dag (hvor den laveste vægtøgning forekom ved daglige doser på 600 og 800 mg) sammenlignet med 3,7 % af de placebobehandlede patienter.

Et randomiseret 6-ugers studie med lithium og Seroquel Prolong versus placebo og Seroquel Prolong hos voksne patienter med akut mani indikerede, at kombinationen af Seroquel Prolong og lithium medfører flere bivirkninger (63 % versus 48 % ved Seroquel Prolong i kombination med placebo). Resultaterne for sikkerhed viste en højere forekomst af ekstrapyramidale symptomer, der blev rapporteret hos 16,8 % af patienterne i gruppen med lithium som tillægsbehandling og hos 6,6 % i gruppen med placebo som tillægsbehandling, hvor størstedelen bestod af tremor, som blev rapporteret hos 15,6 % af patienterne i gruppen med lithium som tillægsbehandling og hos 4,9 % af gruppen med placebo som tillægsbehandling. Forekomsten af dødsghed var højere i gruppen med Seroquel Prolong og lithium som tillægsbehandling (12,7 %) sammenlignet med Seroquel Prolong og placebo som tillægsbehandling (5,5 %). Derudover oplevede en højere procentdel af de patienter, der blev behandlet i gruppen med lithium som tillægsbehandling (8,0 %) vægtøgning (≥ 7 %) ved afslutning af behandlingen sammenlignet med patienterne i gruppen med placebo som tillægsbehandling (4,7 %).

Recidivforebyggende langtidsstudier havde en open label-periode (fra 4 til 36 uger), hvor patienterne blev behandlet med quetiapin, efterfulgt af en randomiseret afvænningsperiode, hvor patienterne blev randomiseret til quetiapin eller placebo. Hos de patienter, der blev randomiseret til quetiapin, sås en gennemsnitlig vægtøgning på 2,56 kg i open label-perioden, og i uge 48 i den randomiserede periode var den gennemsnitlige vægtøgning 3,22 kg sammenlignet med open-label *baseline*. Hos de patienter, der blev randomiseret til placebo, sås en gennemsnitlig vægtøgning på 2,39 kg i open label-perioden, og i uge 48 i den randomiserede periode var vægtøgningen 0,89 kg sammenlignet med open-label *baseline*.

I placebo-kontrollerede studier med ældre patienter med demensrelateret psykose var hyppigheden af cerebrovaskulære bivirkninger pr. 100 patientår ikke højere hos quetiapin-behandlede patienter end hos placebo-behandlede patienter.

I alle placebokontrollerede korttidsstudier med monoterapi til patienter med et *baseline* neutrofiltal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$ var hyppigheden af mindst ét tilfælde af ændring i neutrofiltallet til $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % blandt de patienter, som fik quetiapin, sammenlignet med 1,5 % hos patienter, som fik placebo. Hyppigheden af ændringer til $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ var den samme (0,2 %) hos de patienter, der fik quetiapin, som hos patienter, der fik placebo. I alle kliniske studier (placebokontrollerede, open-label, aktiv komparator) med patienter med et *baseline*-neutrofiltal $\geq 1,5 \times 10^9/l$, lå hyppigheden af mindst ét tilfælde af ændring i neutrofiltallet til $< 1,5 \times 10^9/l$ på 2,9 % og til $0,5 \times 10^9/l$ på 0,21 % hos patienter, der blev behandlet med quetiapin.

Behandlingen med quetiapin var forbundet med dosisrelaterede fald i thyroideahormonniveauerne. Hyppigheden af ændringer i TSH var 3,2 % for quetiapin over for 2,7 % for placebo. Hyppigheden af gensidige, potentielt klinisk signifikante ændringer i både T_3 eller T_4 og TSH i disse studier var sjældne, og de observerede ændringer i thyroideahormon-niveauerne var ikke forbundne med klinisk symptomatisk hypothyroidisme. Reduktionen i total og fri T_4 var maksimal inden for de første seks uger af quetiapinbehandlingen uden yderligere reduktion under langtidsbehandlingen. I 2 ud 3 af alle tilfælde var ophør med quetiapin-behandlingen forbundet med en reversering af virkningen på det totale og frie T_4 , uanset behandlingens varighed.

Katarakt/linseuklarhed

I et klinisk studie, der skulle evaluere det kataraktogene potentiale ved Seroquel (200-800 mg/dag) over for risperidon (2-8 mg/dag) hos til patienter med skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse var procentdelen af patienter med øget linseuklarhed ikke højere for Seroquel (4 %) sammenlignet med risperidon (10 %), hos patienter, der var blevet udsat for lægemidlet i mindst 21 måneder.

Pædiatrisk population

Klinisk virkning

Seroquels effekt og sikkerhed blev undersøgt i et 3-ugers placebo-kontrolleret studie vedrørende behandling af mani (n=284 patienter fra USA i alderen 10-17). Ca. 45 % af patientpopulationen havde en yderligere diagnose af ADHD. Endvidere blev der udført et 6-ugers placebo-kontrolleret studie vedrørende behandling af skizofreni (n=222 patienter i alderen 13-17). I begge studierne blev patienter med kendt manglende respons på Seroquel ekskluderet. Behandlingen med Seroquel blev begyndt med 50 mg/dag og blev dag 2 øget til 100 mg/dag; derefter blev dosen titreret til en måldosis (mani 400-600 mg/dag; skizofreni 400-800 mg/dag) i trin på 100 mg/dag givet to eller tre gange daglig.

I manistudiet var forskellen i LS-gennemsnitsændringen fra *baseline* i YMRS totalscore (aktiv minus placebo) -5,21 for Seroquel 400 mg/dag og -6,56 for Seroquel 600 mg/dag. Responsrater (YMRS-forbedring ≥ 50 %) var 64 % for Seroquel 400 mg/dag, 58 % for 600 mg/dag og 37 % i placebogruppen.

I skizofrenistudiet var forskellen i LS-gennemsnitsændring fra *baseline* i PANSS totalscore (aktiv minus placebo) -8,16 for Seroquel 400 mg/dag og -9,29 for Seroquel 800 mg/dag. I hverken lavdosis- (400 mg/dag) eller højdosis-regimet (800 mg/dag) var quetiapin bedre end placebo med hensyn til procentdelen af patienter, der fik respons, defineret som ≥ 30 % reduktion fra *baseline* i PANSS totalscore. Både i mani og skizofreni resulterede højere doser i numerisk lavere responsrater.

I et tredje kortvarigt placebokontrolleret monoterapistudie med Seroquel Prolong til børn og unge patienter (10-17 år) med bipolar depression blev der ikke påvist nogen effekt.

Der foreligger ingen data om vedligeholdelse af effekt eller forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder i denne aldersgruppe.

Klinisk sikkerhed

I de pædiatriske studierne af kort varighed med quetiapin, som er beskrevet ovenfor, var hyppigheden af EPS i den aktive arm versus placebo 12,9 % hhv. 5,3 % i skizofrenistudiet, 3,6 % hhv. 1,1 % i studiet med bipolar mani og 1,1 % hhv. 0 % i studiet med bipolar depression. Hyppigheden af vægtøgning ≥ 7 % af *baseline*-legemsvægt i den aktive arm versus placebo var 17 % hhv. 2,5 % i studierne med skizofreni og bipolar mani, og 12,5 % hhv. 6 % i studiet med bipolar depression. Hyppigheden af selvmordsrelaterede hændelser i den aktive arm versus placebo var 1,4 % hhv. 1,3 % i skizofrenistudiet, 1,0 % hhv. 0 % i studiet med bipolar mani, og 1,1 % hhv. 0 % i studiet med bipolar depression. I løbet af en udvidet opfølgende postbehandlingsfase i studiet med bipolar depression, var der yderligere to selvmordsrelaterede hændelser hos to patienter; en af disse patienter var i behandling med quetiapin på tidspunktet for hændelsen.

Sikkerhed på langtidsstudier

En 26-ugers open-label-forlængelse af de akutte studierne (n=380 patienter) med Seroquel med en fleksibel dosis på 400-800 mg/dag gav yderligere sikkerhedsdata. Der blev rapporteret blodtryksstigninger hos børn og unge, og øget appetit, ekstrapyramidale symptomer og forhøjet serumprolaktin blev rapporteret med større hyppighed hos børn og unge end hos voksne patienter (se pkt. 4.4 og 4.8). Med hensyn til vægtøgning blev der anvendt en stigning på mindst 0,5 standardafvigelse fra *baseline* i Body Mass Index (BMI), med justering for normal vækst over længere tid, som mål for klinisk signifikant ændring; 18,3 % af patienterne, som blev behandlet med quetiapin i mindst 26 uger, opfyldte dette kriterium.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Quetiapin absorberes godt efter oral administration. Seroquel Prolong opnår peak quetiapin og norquetiapin plasmakoncentrationer ca. 6 timer efter administration (T_{max}). Steady-state peak molære koncentrationer af den aktive metabolit norquetiapin er 35 % af den, der er set for quetiapin.

Farmakokinetikken af quetiapin og norquetiapin er lineær og proportional med dosis for doser op til 800 mg administreret en gang daglig. Når Seroquel Prolong administreret en gang daglig sammenlignes med den samme totale daglige dosis af quetiapinfumarat givet som Seroquel tabletter to gange daglig, er arealet under plasma koncentration-tids kurven (AUC) ækvivalent, men den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) er 13 % lavere. Når Seroquel Prolong sammenlignes med Seroquel tabletter er AUC for norquetiapin metabolitten 18 % lavere.

I et studie hvor man undersøgte effekten af føde på biotilgængeligheden af quetiapin, blev der fundet, at et måltid med et højt fedtindhold medførte signifikante stigninger i Seroquel Prolongs C_{max} og AUC på henholdsvis ca. 50 % og 20 %. Det kan ikke udelukkes, at effekten af et måltid med et højt fedtindhold er endnu større for denne formulering. Til sammenligning havde et let måltid ingen signifikant effekt på quetiapins C_{max} eller AUC. Det anbefales, at Seroquel Prolong tages en gang daglig uden samtidig fødeindtagelse.

Fordeling

Quetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Quetiapin metaboliseres i vid udstrækning i leveren, hvor umetaboliseret quetiapin udgør mindre end 5 % af uomdannet lægemiddel-relateret stof i urinen eller afføringen efter indgift af radioaktivt mærket quetiapin.

In vitro-studier påviste, at CYP3A4 er det primære enzym, ansvarligt for cytochrom P450-medieret metabolisme af quetiapin. Norquetiapin er primært dannet og elimineret via CYP3A4.

Quetiapin og flere af stoffets metabolitter (inkl. norquetiapin) er svage inhibitorer af human cytochrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 aktiviteter *in vitro*. *In vitro* CYP inhibering ses kun ved koncentrationer ca. 5-50 gange højere end de, der ses ved et doseringsinterval hos mennesker på 300-800 mg/dag. På basis af disse *in vitro* resultater, er det usandsynligt, at samtidig indgift af quetiapin og anden medicin, vil resultere i klinisk signifikant lægemiddel inhibering af cytochrom P450 medieret metabolisme af det andet stof. Fra dyrestudier forekommer det, at quetiapin kan inducere cytochrom P450 enzymer. I et specifikt interaktionsstudie hos psykotiske patienter sås dog ingen stigning i cytochrom P450 aktiviteten efter administration af quetiapin.

Elimination

Halveringstiden for eliminering af quetiapin og norquetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Ca. 73 % af det radioaktivt mærkede stof blev udskilt i urinen og 21 % i afføringen med mindre end 5 % af den totale radioaktivitet stammende fra uomdannet lægemiddel-relateret stof. Den gennemsnitlige molære dosisfraktion af fri quetiapin og den aktive humane plasmametabolit norquetiapin er <5 % udskilt i urinen.

Køn

Der er ingen forskel mellem mænd og kvinder hvad angår quetiapins kinetik.

Ældre

Den gennemsnitlige clearance af quetiapin hos ældre er ca. 30-50 % lavere end hos voksne mellem 18 og 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearance blev reduceret med ca. 25 % hos individer med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min/1,73 m²), men de individuelle clearanceværdier ligger inden for normalområdet.

Nedsat leverfunktion

Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearance er reduceret med ca. 25 % hos individer med nedsat leverfunktion (stabil alkoholisk cirrhosis). Da quetiapin metaboliseres i udstrakt grad i leveren forventes højere plasmaværdier hos individer med nedsat leverfunktion. Det kan være nødvendigt med dosisjustering i denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data blev undersøgt hos 9 børn i alderen 10-12 år og 12 unge, som var på steady-state-behandling med 400 mg quetiapin (Seroquel) to gange daglig. Ved steady-state lignede de dosisnormaliserede plasmaniveauer af moderstoffet, quetiapin, hos børn og unge (10-17 år) generelt voksnes, selvom C_{max} hos børn var i den højere ende af det område, som blev observeret hos voksne. AUC og C_{max} for den aktive metabolit, norquetiapin, var højere, ca. hhv. 62 % og 49 % hos børn (10-12 år) og hhv. 28 % og 14 % hos unge (13-17 år) sammenlignet med voksne. Der foreligger ingen oplysninger om brug af Seroquel Prolong hos børn og unge.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der sås ingen evidens for genotoksicitet i en serie af *in vitro* og *in vivo* genotoksicitetsstudier. Hos laboratoriedyr sås i klinisk relevante eksponeringsniveauer følgende afvigelser, som indtil videre ikke er bekræftet i længerevarende klinisk forskning.

Der er set pigmentaflejringer i skjoldbruskkirtlen hos rotter. Hos cynomolgus aber er der observeret hypertrofi af skjoldbruskkirtlens follikelceller, en nedsættelse af T₃ plasmaniveauet, fald i hæmoglobinkoncentrationerne samt et fald i antallet af røde og hvide blodlegemer og hos hunde er der set linseklarheder og katarakt. (Angående katarakter/linseklarheder, se pkt 5.1).

I et embryoføtal toksicitetsstudie hos kaniner var den føtale incidens af carpal/tarsal bøjning øget. Denne virkning forekom i tilfælde af tydelige maternelle påvirkninger, som f.eks. reduceret vægtøgning. Disse påvirkninger var tydelige ved maternelle ekspositions niveauer, der svarede til eller var lidt højere end niveauerne hos mennesker ved maksimal terapeutisk dosis. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

I et fertilitetsstudie hos rotter så man marginal reduktion i fertilitet hos hanrotter og pseudodrægtighed, langvarige perioder med diestrus, øget precoat interval og nedsat drægtighedsrate. Disse virkninger er relateret til forhøjet prolaktinniveauer og ikke direkte relevant for mennesker på grund af artsforskelle i den hormonelle reproduktionskontrol.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Natriumcitrat

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Hypromellose 2208

Overtræk

Hypromellose 2910

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E 172) (50, 200 og 300 mg tabletter)

Jernoxid, rød (E172) (50 mg tabletter)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blisterkort af polychlorotrifluorethylen og polyvinylchlorid med aluminium.

Tabletstyrke	Karton (paknings)indhold	Blisterkort
50 mg, 150 mg 200 mg, 300 mg og 400 mg tabletter	10 tabletter	1 blisterkort a 10 tabletter
	30 tabletter	3 blisterkort a 10 tabletter
	50 tabletter	10 blisterkort a 5 tabletter
	50 tabletter	5 blisterkort a 10 tabletter
	60 tabletter	6 blisterkort a 10 tabletter
	100 tabletter	10 blisterkort a 10 tabletter
	100 tabletter	100 blisterkort a 1 tablet

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OGPÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 50 mg depottabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke deles, tygges eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Seroquel Prolong 50 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 50 mg depottabletter

quetiapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OGPÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 150 mg depottabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke deles, tygges eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Seroquel Prolong 150 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 150 mg depottabletter

quetiapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OGPÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 200 mg depottabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke deles, tygges eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Seroquel Prolong 200 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 200 mg depottabletter

quetiapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OGPÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 300 mg depottabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke deles, tygges eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Seroquel Prolong 300 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 300 mg depottabletter
quetiapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OGPÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 400 mg depottabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 400 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke deles, tygges eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Seroquel Prolong 400 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 400 mg depottabletter

quetiapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Seroquel Prolong 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg depottabletter

quetiapin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Seroquel Prolong til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Den nyeste indlægsseddel kan findes på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Seroquel Prolong
3. Sådan skal du tage Seroquel Prolong
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Seroquel Prolong indeholder det aktive stof quetiapin. Dette tilhører gruppen af lægemidler, som kaldes antipsykotika. Seroquel Prolong kan bruges til at behandle forskellige sygdomme, som f.eks.:

- Bipolar depression og depressive episoder ved unipolar depression: Du føler dig ked af det, eller du kan føle dig deprimeret, have skyldfølelse, mangle energi, miste appetitten eller have svært ved at sove.
- Mani: Du kan føle dig meget opstemt, opløftet, ophidset, begejstret eller hyperaktiv eller have en dårlig dømmekraft, eller du kan have en aggressiv eller destruktiv opførsel.
- Skizofreni: Du kan høre eller fornemme ting, som ikke er der, tro på ting, der ikke er sande, eller føle dig usædvanligt mistroisk, nervøs, forvirret, have skyldfølelse, være anspændt eller deprimeret.

Hvis Seroquel Prolong tages mod depressive episoder ved unipolar depression, skal det tages sammen med anden medicin, som gives mod denne sygdom.

Din læge vil muligvis fortsat ordinere Seroquel Prolong, selvom du får det bedre.

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE SEROQUEL PROLONG

Tag ikke Seroquel Prolong:

- hvis du er allergisk over for quetiapin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du tager et af følgende lægemidler:
 - visse lægemidler mod hiv.
 - lægemidler som indeholder azoler (mod svampeinfektioner).

- erythromycin eller clarithromycin (mod infektioner).
- nefazodon (mod depression).

Tag ikke Seroquel Prolong, hvis ovenstående gælder for dig. Hvis du er usikker, så tal altid med din læge eller apoteket, inden du tager Seroquel Prolong.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Seroquel Prolong, hvis:

- du eller nogen i din familie har eller har haft hjerteproblemer, f.eks. problemer med hjerterytmen, svækket hjertemuskel eller betændelse i hjertet, eller hvis du tager medicin, der kan påvirke måden, hvorpå dit hjerte slår.
- du har lavt blodtryk.
- du har haft et slagtilfælde, specielt hvis du er ældre.
- du har problemer med leveren.
- du har haft krampeanfald.
- du har sukkersyge, eller har risiko for at få det. Hvis dette er tilfældet, kan det være at din læge checker dit blodsukkerniveau, mens du tager Seroquel Prolong.
- du ved, at du tidligere har haft et lavt antal hvide blodlegemer (som måske eller måske ikke har været forårsaget af andre lægemidler).
- du er en ældre, dement person (nedsat hjernefunktion). Seroquel Prolong må ikke tages af ældre demente personer, fordi Seroquel Prolong kan øge risikoen for slagtilfælde, og i nogle tilfælde dødsfald, hos disse personer.
- du eller nogen i din familie har haft blodpropper, da denne type medicin har været forbundet med dannelsen af blodpropper.

Tal med din læge med det samme, hvis du oplever følgende efter at have taget Seroquel Prolong:

- en kombination af feber, alvorlig muskelstivhed, svedtendens eller nedsat bevidsthed (en lidelse, som hedder "malignt neuroleptikasyndrom"). Dette kræver omgående medicinsk behandling.
- får ufrivillige bevægelser, specielt i ansigtet eller tungen.
- bliver svimmel eller pludseligt føler dig meget søvnig. Dette kan øge risikoen for ulykker (fald) hos ældre patienter.
- krampeanfald (anfald).
- en langvarig og smertefuld erektion (priapisme).

Disse tilstande kan skyldes denne type lægemidler.

Tal med din læge hurtigst muligt, hvis du har:

- feber, influenzalignende symptomer, ondt i halsen, eller enhver anden infektion, da dette kan resultere i et meget lavt antal hvide blodceller. Dette kan medføre behandlingsstop med Seroquel og /eller at der skal gives behandling.
- Forstoppelse sammen med vedholdende mavesmerter, eller forstoppelse, som ikke har reageret på behandling, da dette kan medføre en mere alvorlig blokering af tarmene.

Selvmodstanker og forværring af din depression

Hvis du er deprimeret, kan det være, at du ind imellem tænker på at skade dig selv eller begå selvmord. Disse tanker kan øges, når du starter med at tage din medicin, da denne type lægemidler alle tager lidt tid, før de virker, normalt omkring to uger, men nogle gange først efter lidt længere tid. Det kan også godt være, at du får flere af disse tanker, hvis du pludselig stopper med at tage din medicin. Det er sandsynligt, at du vil have lettere ved at få sådanne tanker, hvis du er en yngre voksen. Information fra kliniske studier viser, at der er en øget risiko for selvmordstanker og/eller selvmordsadfærd hos yngre voksne under 25 år med depression.

Hvis du på noget tidspunkt tænker på at skade dig selv eller begå selvmord, skal du straks kontakte din læge eller tage på hospitalet. Det kan være en hjælp at fortælle en slægtning eller en god ven, at du er deprimeret og bede dem læse denne information. Du kan bede dem fortælle dig, hvis de mener, at din depression bliver værre, eller hvis de er bekymrede over en ændring i din opførsel.

Vægtøgning

Der er observeret vægtøgning hos patienter, der tager Seroquel Prolong. Du og din læge bør regelmæssigt kontrollere din vægt.

Børn og unge

Seroquel Prolong er ikke til brug hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Seroquel Prolong

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du må ikke tage Seroquel Prolong, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- Visse lægemidler mod hiv.
- Lægemidler som indeholder azoler (mod svampeinfektioner).
- Erythromycin eller clarithromycin (mod infektioner).
- Nefazodon (mod depression).

Fortæl det til lægen, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- Epilepsi-lægemidler (f.eks. phenytoin eller carbamazepin).
- Lægemidler mod forhøjet blodtryk.
- Barbiturater (mod søvnbesvær).
- Thioridazin eller lithium (andre antipsykotika).
- Medicin, der påvirker din hjerterytme (puls), f.eks. lægemidler, som kan forårsage ubalance i elektrolytterne (lave niveauer af kalium eller magnesium i blodet). Dette gælder for eksempel diuretika (vanddrivende medicin) eller bestemte typer antibiotika (medicin mod infektioner).
- Medicin, der kan medføre forstoppelse.

Tal med din læge, før du eventuelt stopper hvilken som helst medicinsk behandling.

Brug af Seroquel Prolong sammen med mad, drikke og alkohol

- Seroquel Prolongs virkning kan påvirkes ved samtidig fødeindtagelse. Du bør derfor tage tabletterne mindst 1 time før et måltid eller ved sengetid.
- Vær forsigtig med, hvor meget alkohol du indtager. Dette skyldes, at den samlede virkning af Seroquel Prolong og alkohol kan gøre dig søvnig.
- Du må ikke drikke grapefrugtjuice, når du tager Seroquel Prolong, da det kan påvirke den måde, medicinen virker.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager Seroquel Prolong. Du bør ikke tage Seroquel Prolong under graviditet, medmindre du har aftalt det med din læge. Du må ikke tage Seroquel Prolong, mens du ammer.

Følgende abstinenssymptomer kan opstå hos nyfødte børn, hvis mødre har taget Seroquel Prolong i det sidste trimester (sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og eller/svaghed, dødsighed, ophidselse, åndedrætsbesvær og problemer med at tage føde til sig. Søg læge, hvis dit nyfødte barn udvikler nogen af disse symptomer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dine tabletter kan gøre dig søvnig. Du må ikke køre bil eller arbejde med maskiner, før du ved, hvordan tabletterne påvirker dig.

Seroquel Prolong indeholder lactose

Seroquel Prolong indeholder lactose, som er en sukkerart. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Indvirkning på narkotikatestning af urin

Hvis du skal have taget en urinprøve til narkotikatestning, kan behandling med Seroquel kombineret med bestemte testmetoder medføre, at prøven testes positiv for metadon samt nogle stoffer til behandling af depression, som hedder tricykliske antidepressiva (TCA), selvom du hverken tager metadon eller TCA'er. Skulle dette ske, kan der foretages en mere specifik test.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE SEROQUEL PROLONG

Tag altid Seroquel Prolong nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Din læge vil bestemme hvilken dosering, du skal starte med. Vedligeholdelsesdosis (daglig dosis) vil afhænge af din sygdom og dit behov, men vil normalt være mellem 150 mg og 800 mg.

- Du skal tage tabletten én gang dagligt.
- Tabletterne må ikke deles, tygges eller knuses.
- Synk tabletterne hele med et glas vand.
- Tag tabletterne uden samtidig fødeindtagelse (mindst 1 time før et måltid, eller ved sengetid. Din læge vil fortælle dig hvornår).
- Du må ikke drikke grapefrugtjuice, når du tager Seroquel Prolong, da det kan påvirke den måde, medicinen virker.
- Selvom du får det bedre, må du ikke stoppe med at tage tabletterne, uden at have talt med din læge.

Leverproblemer

Din læge vil muligvis ændre din dosis, hvis du har problemer med leveren.

Ældre

Din læge vil muligvis ændre din dosis, hvis du er en ældre person.

Brug til børn og unge

Børn og unge under 18 år må ikke anvende Seroquel Prolong.

Hvis du har taget for mange Seroquel Prolong depottabletter

Hvis du tager flere Seroquel Prolong end lægen har anbefalet, kan du føle dig søvnig, svimmel og få en unormal hjerterytme (puls). Kontakt straks din læge eller nærmeste hospital. Tag Seroquel Prolong tabletterne med dig.

Hvis du har glemt at tage Seroquel Prolong

Hvis du glemmer at tage en dosis, så tag den så snart du kommer i tanke om det. Hvis det er tæt på at være tid til den næste dosis, så vent bare indtil da. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Seroquel Prolong

Hvis du pludselig stopper med at tage Seroquel Prolong, kan det være, at du får svært ved at sove, får kvalme eller hovedpine, diarré, opkastning, bliver svimmel eller irritabel. Din læge kan derfor foreslå, at du mindsker dosis gradvist, før du stopper behandlingen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Svimmelhed (kan medføre fald), hovedpine, tør mund.
- Søvnighed (forsvinder oftest med tiden, når du fortsætter med at tage Seroquel Prolong) (kan medføre fald).
- Seponeringssymptomer (symptomer som forekommer, når du stopper med at tage Seroquel Prolong) inkluderer søvnløshed, kvalme, hovedpine, diarré, opkastning, svimmelhed og irritabilitet. Gradvis nedtrapning over en periode på mindst 1 til 2 uger tilrådes.
- Vægtøgning.
- Ufrivillige muskelbevægelser. Der kan være problemer med at få gang i musklerne, rysten, rastløshed eller muskelstivhed uden smerte.
- Ændring i indholdet af visse typer fedt (triglycerider og total kolesterol) i blodet.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Hurtig hjerterytme (puls).
- Fornemmelse af, at hjertet banker, slår hurtigt eller springer slag over.
- Forstoppelse, irriteret mave (fordøjelsesbesvær).
- Svaghedsfølelse.
- Væskeansamlinger i arme og ben.
- Fald i blodtryk når du rejser dig op. Du kan føle dig svimmel eller besvime (kan medføre fald).
- Øget blodsukterniveau.
- Sløret syn.
- Abnorme drømme og mareridt.
- Øget sultfornemmelse.
- Irritation.
- Tale- og sprogforstyrrelser.
- Selvmordstanker og forværring af depression.
- Stakåndethed.
- Opkastning (fortrinsvis hos ældre).
- Feber.
- Ændring i indholdet af skjoldbruskkirtelhormoner i blodet.
- Nedsat antal af visse typer blodlegemer.
- Stigning i indholdet af leverenzymen i blodet.
- Stigning i indholdet af hormonet prolaktin i blodet. Stigning i prolaktin kan i sjældne tilfælde medføre:
 - Brysthævelse og uventet dannelse af brystmælk hos mænd og kvinder.
 - Udebleven eller uregelmæssig menstruation hos kvinder.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Krampeanfald.
- Overfølsomhedsreaktioner, der kan omfatte hævede knuder (kvadler), hævelse af huden og hævelse omkring munden.
- Uro i benene.
- Synkebesvær.
- Ufrivillige bevægelser, hovedsageligt af ansigt og tunge.
- Funktionsforstyrrelser i relation til seksuel lyst, ophidselse eller udløsning.
- Diabetes.
- Ændring af hjertets elektriske impulser, set på hjertekardiogram (forlængelse af QT-intervallet).

- Nedsat hjerterytme, der kan forekomme ved behandlingsstart og som kan være forbundet med lavt blodtryk og besvimelse.
- Vandladningsbesvær.
- Besvimelse (kan medføre fald).
- Tilstoppet næse.
- Nedsat antal røde blodlegemer.
- Nedsat indhold af natrium i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- En kombination af feber, svedeture, muskelstivhed, følelse af stærk dødsghed eller besvimelse (en lidelse, der hedder malignt neuroleptikasymptom).
- Gultfarvning af hud og øjne (gulsot).
- Leverbetændelse (hepatitis).
- En langvarig og smertefuld erektion (priapismus).
- Øget brystudvikling og uventet produktion af brystmælk (galaktore).
- Menstruationsforstyrrelse.
- Blodpropper i venerne specielt i benene (symptomer på dette er hævelse, smerte og rødmen af benet), som gennem blodårerne kan transporteres til lungerne og forårsage smerter i brystet og problemer med at trække vejret. Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du straks søge læge.
- Går, taler, spiser eller udfører andre aktiviteter i søvne.
- Nedsat kropstemperatur (hypothermi).
- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreas).
- En tilstand (kaldet metabolisk syndrom), hvor du kan have en kombination af 3 eller flere af følgende bivirkninger: Øget fedt rundt omkring maven, et nedsat indhold af ”godt kolesterol” (HDL-C) og øget fedtindhold i blodet (triglycerider), højt blodtryk og et højt indhold af blodsukker.
- En kombination af feber, influenzalignende symptomer, ondt i halsen eller enhver anden infektion med meget lavt antal hvide blodceller, en tilstand der kaldes agranulocytose.
- Voldsomme anfald af smerter i maven, stop for luftafgang og afføring pga. Stop for tarmpassagen, kontakt læge eller skadestue.
- Forhøjet kreatinfosfokinase (et stof fra musklerne) i blodet.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- Alvorligt udslæt, blærer eller røde pletter på huden.
- En alvorlig allergisk reaktion (anafylakse), som kan medføre åndedrætsbesvær og shock.
- Pludselig hævelse af huden, som regel omkring øjnene, læber og hals (angioødem).
- Alvorligt blæreformet udslæt på huden, omkring munden, i øjne og omkring kønsdelene (Stevens-Johnsons syndrom).
- U hensigtsmæssig sekretion af et hormon, der kontrollerer mængden af urin.
- Nedbrydning af muskelfibre og smerter i musklerne (rhabdomyolyse).
- Forværring af eksisterende diabetes.

Ikke kendt (frekvens kan ikke bedømmes ud fra eksisterende data):

- Uregelmæssigt hududslæt med røde prikker (Mangeformet udslæt).
- Pludselig alvorlig allergisk reaktion med symptomer såsom feber, blærer på huden og hudafskalning (toksisk epidermal nekrolyse).
- Abstinenssymptomer kan forekomme hos nyfødte, hvor mødre har anvendt Seroquel Prolong under graviditeten.

Den gruppe af lægemidler, som Seroquel Prolong tilhører, kan give problemer med hjerterytmen, som kan være alvorlig, og i værste fald medføre døden.

Nogle bivirkninger kan kun ses, når der bliver taget en blodprøve. Det kan være ændringer i mængden af visse fedttyper (triglycerider og totalcholesterol) eller sukker i blodet, ændringer i mængden af thyroideahormoner i blodet, forhøjede leverenzymmer, fald i mængden af visse typer blodlegemer, fald i antallet af røde blodlegemer, forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase (et stof i musklerne) fald i mængden af natrium i blodet og stigninger i mængden af hormonet prolaktin i blodet. Stigninger i hormonet prolaktin kan i sjældne tilfælde medføre følgende:

- Mænd og kvinder kan få øget brystudvikling og uventet produktion af brystmælk (galaktoré).
- Kvinder kan få manglende eller uregelmæssig menstruation.

Det kan være, at din læge tager blodprøver ind imellem.

Bivirkninger hos børn og unge

De samme bivirkninger, der indtræder hos voksne, kan også forekomme hos børn og unge.

Følgende bivirkninger er set oftere hos børn og unge eller er ikke set hos voksne:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Stigninger i mængden af hormonet prolaktin i blodet. Stigninger i hormonet prolaktin kan i sjældne tilfælde medføre følgende:
 - Drengene og piger kan få øget brystudvikling og uventet produktion af brystmælk
 - Piger kan få manglende eller uregelmæssig menstruation
- Øget appetit.
- Opkastning
- Unormale muskelbevægelser. Disse omfatter vanskeligheder med at starte muskelbevægelser, rysten, følelse af rastløshed eller muskelstivhed uden smerte.
- Øget blodtryk.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Følelse af svaghed, besvimelse (kan medføre fald).
- Tilstoppet næse.
- Følelse af irritation.

Indberetning af bivirkninger til Sundhedsstyrelsen

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. OPBEVARING

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Seroquel Prolong efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Seroquel Prolong kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. PAKNINGSSTØRRELSER OG YDERLIGERE OPLYSNINGER

Seroquel Prolong indeholder:

- Aktivt stof: quetiapin. Seroquel Prolong tabletter indeholder 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg eller 400 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: MikrokrySTALLinsk cellulose, natriumcitrat, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, hypromellose.

Tabletovertræk: Hypromellose, macrogol, titandioxid (E171). 50 mg, 200 mg og 300 mg tabletterne indeholder også gul jernoxid (E172). 50 mg tabletterne indeholder desuden også rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Alle depottabletter er kapselformede og præget med XR og styrken. 50 mg tabletter er ferskenfarvede; 150 mg tabletter er hvide; 200 mg tabletter er gule; 300 mg tabletter er lysegule og 400 mg tabletter er hvide.

For alle styrker er der registreret pakningsstørrelser på 10, 30, 50, 60 og 100 tabletter. Det er ikke sikkert, at alle pakningsstørrelser er tilgængelige.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Seroquel XR: Belgien, Cypren, Estland, Grækenland, Holland, Irland, Letland, Litauen, Luxembourg, Malta, Rumænien, Slovakiet, Ungarn og Østrig.

Seroquel Prolong: Danmark, Finland, Island, Spanien og Tjekkiet .

Seroquel Depot: Norge og Sverige.

Seroquel SR: Portugal og Slovenien.

Seroquel XL: Nordirland og Storbritannien.

Seroquel compresse a rilascio prolungato: Italien.

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: Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest revideret {MM/ÅÅÅÅ}.