

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
AT- Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Østrig	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	depottabletter	oral
AT- Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Østrig	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	depottabletter	oral
AT- Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Østrig	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	depottabletter	oral
AT- Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Østrig	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	depottabletter	oral
AT- Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Østrig	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	depottabletter	oral
BE-Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 50 mg – prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
BE-Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 150 mg – prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
BE-Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 200 mg – prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
BE-Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 300 mg – prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral
BE-Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 400 mg – prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral
CY-Cypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Storbritannien	Seroquel XR 50 mg – prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
CY-Cypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Storbritannien	Seroquel XR 200 mg – prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral
CY-Cypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Storbritannien	Seroquel XR 300 mg – prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral
CY-Cypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Storbritannien	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	depottabletter	oral
DE-Tyskland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Tyskland	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
DE-Tyskland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Tyskland	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	depottabletter	oral
DE-Tyskland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Tyskland	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	depottabletter	oral
DE-Tyskland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Tyskland	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	depottabletter	oral
DE-Tyskland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Tyskland	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	depottabletter	oral
DK - Denmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
DK - Denmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
DK - Denmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral
DK - Denmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
DK - Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral
EL-Grækenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grækenland	Seroquel XR 50 mg	50 mg	depottabletter	oral
EL-Grækenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grækenland	Seroquel XR 150 mg	150 mg	depottabletter	oral
EL-Grækenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grækenland	Seroquel XR 200 mg	200 mg	depottabletter	oral
EL-Grækenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grækenland	Seroquel XR 300 mg	300 mg	depottabletter	oral
EL-Grækenland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grækenland	Seroquel XR 400 mg	400 mg	depottabletter	oral
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	depottabletter	oral
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	depottabletter	oral
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	depottabletter	oral
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	depottabletter	oral
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	depottabletter	oral
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	depottabletter	oral
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	depottabletter	oral
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	depottabletter	oral
IS-Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	50 mg	depottabletter	oral
IS-Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	150 mg	depottabletter	oral
IS-Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	200 mg	depottabletter	oral
IS-Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	300 mg	depottabletter	oral
IS-Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	400 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
IE-Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Storbritannien	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
IE-Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Storbritannien	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
IE-Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Storbritannien	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral
IE-Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Storbritannien	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral
IE-Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Storbritannien	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral
NL-Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
NL-Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
NL-Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral
NL-Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral
NL-Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral
NO-Norge	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norge	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
NO-Norge	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norge	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	depottabletter	oral
NO-Norge	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norge	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	depottabletter	oral
NO-Norge	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norge	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	depottabletter	oral
NO-Norge	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norge	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	depottabletter	oral
PL-Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Storbritannien	Seroquel XR	50 mg	depottabletter	oral
PL-Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Storbritannien	Seroquel XR	150 mg	depottabletter	oral
PL-Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Storbritannien	Seroquel XR	200 mg	depottabletter	oral
PL-Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Storbritannien	Seroquel XR	300 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
PL-Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Storbritannien	Seroquel XR	400 mg	depottabletter	oral
PT-Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	50 mg	depottabletter	oral
PT-Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	150 mg	depottabletter	oral
PT-Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	200 mg	depottabletter	oral
PT-Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	300 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
PT-Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	400 mg	depottabletter	oral
SE-Sverige	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sverige	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	depottabletter	oral
SE-Sverige	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sverige	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	depottabletter	oral
SE-Sverige	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sverige	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	depottabletter	oral
SE-Sverige	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sverige	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	depottabletter	oral
SE-Sverige	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sverige	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	depottabletter	oral

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ OG INDLÆGGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF SEROQUEL XR OG TILKNYTTEDE NAVNE (se bilag I)

Quetiapin er et atypisk antipsykotisk middel, som sammen med sin aktive metabolit, norquetiapin, indvirker på en lang række neurotransmitterreceptorer. Ligesom det er tilfældet med andre antipsykotiske midler, er quetiapins nøjagtige virkningsmekanisme ukendt, men kombinationen af receptorantagonisme med en højere selektivitet over for serotonin 5HT₂ i forhold til dopamin D₂-receptorer menes at medvirke til dets psykotropiske aktivitet og dets humørstabiliserende egenskaber.

Seroquel (quetiapinfumarat) depottabletter (XR) i en styrke på 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg og 400 mg er godkendt i Den Europæiske Union via den gensidige anerkendelsesprocedure og den decentrale procedure til følgende indikationer:

- Behandling af skizofreni, herunder forebyggelse af tilbagefald hos stabile skizofrenipatienter, der stadig behandles med Seroquel XR.
- Behandling af moderate til svære maniske episoder inden for bipolar lidelse.
- Behandling af svære depressive episoder inden for bipolar lidelse.
- Forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder hos patienter med bipolar lidelse, hvis maniske eller depressive episode har responderet på quetiapinbehandling.

Den 15. maj 2009 afviste alle de berørte medlemsstater en ansøgning om en type II-ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Seroquel XR (NL/H/156/08-011/II/058), der var indgivet af indehaveren af markedsføringstilladelsen, Astra Zeneca AB, via den gensidige anerkendelsesprocedure med henblik på at medtage behandling af tilbagevendende episoder hos patienter med svær depression (MDD), idet man udelukker brugen som indledende behandling og anvender lægemidlet, når patienterne ikke kan behandles på en tilstrækkelig måde med alternative antidepressiva.

Den 22. maj 2009 foretog indehaveren af markedsføringstilladelsen en indbringelse i henhold til artikel 6, stk. 13, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003, og anmodede CHMP om at overveje, om det er hensigtsmæssigt at medtage Seroquel XR med en dosis på 50-300 mg/dag til en patientpopulation med svær depression, idet man udelukker brugen som indledende behandling og anvender lægemidlet, når patienterne ikke kan behandles på en tilstrækkelig måde med alternative antidepressiva.

CHMP revurderede de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremsendt under den gensidige anerkendelsesprocedure for type II-ændringen, samt yderligere oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremsendt skriftligt og under mundtlige redegørelser i forbindelse med denne indbringelsesprocedure.

Virkning

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde seks monoterapiundersøgelser og to tillægsbehandlingsundersøgelser.

I fem placebokontrollerede monoterapiundersøgelser (herunder en undersøgelse hos ældre patienter) påvistes virkningerne af quetiapin hos en ikke-afgrænset MDD-population. De to tillægsbehandlingsundersøgelser hos patienter med en utilstrækkelig respons på mindst ét indledende antidepressivt middel viste statistisk og klinisk relevante virkninger af quetiapin sammenlignet med placebo. I undersøgelsen af tilbagefaldsforebyggelse (monoterapi), som også fandt sted hos en ikke-afgrænset MDD-population, men efter 14-26 ugers åben behandling, blev de responderende patienter randomiseret til at fortsætte med quetiapinbehandling eller placebo i op til 52 uger, og de viste signifikante og klinisk relevante resultater til fordel for aktiv behandling.

På baggrund af de tilgængelige data og efter høring af den videnskabelige rådgivende gruppe for klinisk neurovidenskab (SAG-CNS) var CHMP af den opfattelse, at virkningen i den terapeutiske indikation, som indehaveren af markedsføringstilladelsen ansøger om, dvs. monoterapi hos patienter

med tilbagevendende svære depressive episoder, der ikke kan behandles på en tilstrækkelig måde med alternative antidepressiva, ikke var blevet udtrykkeligt undersøgt i de foretagne undersøgelser. Målpopulationen var ikke blevet undersøgt i de placebokontrollerede monoterapiundersøgelser, og de alternative antidepressivas potentielle bedre sikkerhedsprofil udelukker en positiv balance mellem virkning og sikkerhed i den indikation, der ansøges om.

Det blev dog bemærket, at understøttende indirekte evidens indikerer, at der kan forventes en virkning efter nuværende eller tidligere fiasko (utilstrækkelig respons eller intolerans) med et eller to antidepressive midler. Den potentielle gavnlige virkning som tillægsbehandling blev således taget i betragtning.

Den kortsigtede virkning, der blev påvist i de to tillægsbehandlingsundersøgelser hos patienter med en utilstrækkelig respons på indledende antidepressiv behandling som monoterapi, var positiv i forhold til quetiapins velkendte sikkerhedsprofil. Selv om der manglede data for tillægsbehandlings langtidsvirkning, godkendte CHMP desuden ekstrapoleringen fra undersøgelsen af tilbagefaldsforebyggelse (monoterapi).

CHMP konkluderede, at der er en potentiel fordel ved brugen af quetiapin som tillægsbehandling af svære depressive episoder hos MDD-patienter, som responderer suboptimalt på antidepressiv monoterapi.

Sikkerhed

Det blev påvist, at sikkerhedsprofilen hos MDD-populationen var i overensstemmelse med quetiapins velkendte sikkerhedsprofil i andre indikationer.

Korttidsundersøgelserne af monoterapi viste, at patienter behandlet med quetiapin havde flere utilsigtede hændelser og en højere andel af patienter, der udgik af undersøgelsen som følge af utilsigtede hændelser, end de aktive kontrolstoffer duloxetin og escitalopram (selektive serotoninoptagelseshæmmere). De mest almindelige utilsigtede hændelser med quetiapin var mundtørhed, sedation og somnolens, mens kvalme og hovedpine var mere almindelige med de aktive kontrolstoffer.

Den overordnede sikkerhedsprofil hos ældre patienter lignede sikkerhedsprofilen hos yngre voksne patienter, men der blev observeret en større hyppighed af somnolens, svimmelhed og ekstrapyramidale symptomer (EPS).

Der er ingen aktivt kontrollerede langsigtede sikkerhedsdata for MDD, og de placebokontrollerede randomiserede tilbagetrækningsdata er af begrænset værdi, fordi antallet af patienter bliver lavere med tiden. CHMP bemærkede dog, at mønsteret for utilsigtede hændelser i den randomiserede fase af denne undersøgelse lignede mønsteret i undersøgelserne af den kortsigtede virkning.

CHMP konkluderede, at sikkerhedsprofilen for tillægsbehandling i korttidsundersøgelserne lignede den påviste sikkerhedsprofil for monoterapi. Udvalget besluttede dog, at det er nødvendigt at påvise tillægsbehandlings sikkerhed på lang sigt i betragtning af det potentielt store antal mulige kombinationer og de potentielle betænkeligheder med hensyn til sikkerheden på lang sigt (nemlig metaboliske ændringer og EPS-relaterede begivenheder). CHMP besluttede, at de potentielle betænkeligheder med hensyn til sikkerheden på lang sigt kunne håndteres ved hjælp af opdaterede advarsler i produktinformationen og ved at indsamle data i de allerede igangværende og de nye sikkerhedsundersøgelser efter godkendelsen (PASS), som vil blive medtaget i den opdaterede risikostyringsplan.

På baggrund af ovenstående anses benefit/risk-forholdet for at være positivt for Seroquel XR som tillægsbehandling af svære depressive episoder hos patienter med svær depression, der har responderet suboptimalt på indledende antidepressiv monoterapi underlagt betingelserne i markedsføringstilladelsen.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede den indbringelse, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foretaget i henhold til artikel 6, stk. 13, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003 for Seroquel XR og tilknyttede navne (se bilag I),
- CHMP overvejede, om det var hensigtsmæssigt at medtage Seroquel XR med en dosis på 50-300 mg/dag til en patientpopulation med svær depression, idet man udelukker brugen som indledende behandling og anvender lægemidlet, når patienterne ikke kan behandles på en tilstrækkelig måde med alternative antidepressiva,
- Udvalget tog alle de tilgængelige data i betragtning, der var fremsendt om quetiapins sikkerhed og virkning,
- CHMP anerkendte, at der for tillægsbehandling er påvist relevante virkninger hos patienter, som ikke responderer på mindst én antidepressiv behandling. Selv om der mangler data for langtidsvirkningen, konkluderede udvalget, at det var acceptabelt at ekstrapolere vedligeholdelsesdata fra monoterapiundersøgelserne,
- CHMP konkluderede ligeledes, at selv om der mangler data for sikkerheden på lang sigt, kan de potentielle betænkeligheder med hensyn til sikkerheden på lang sigt (navnlig metaboliske ændringer og EPS-relaterede hændelser), herunder de potentielt mulige kombinationer af quetiapin som tillægsbehandling, tackles ved at indsamle data i de allerede igangværende og de nye sikkerhedsundersøgelser efter godkendelsen (PASS), som vil blive medtaget i den opdaterede risikostyringsplan,
- Efter en vurdering af Seroquels sikkerhedsprofil konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet var positivt for Seroquel XR som tillægsbehandling af svære depressive episoder hos patienter med svær depression, der har responderet suboptimalt på indledende antidepressiv monoterapi,
- CHMP konkluderede, at produktinformationen for quetiapin bør afspejle den nuværende mangel på langtidsdata for quetiapin som tillægsbehandling af svære depressive episoder hos patienter med svær depression, der har responderet suboptimalt på indledende antidepressiv monoterapi, og CHMP anbefalede derfor ændringerne af de relevante punkter i produktresuméet og indlægssedlen,

anbefalede CHMP godkendelse af ansøgningen om ændring af de(n) markedsføringstilladelse(r), for hvilke produktresumé og indlægsseddel fremgår af bilag III, for Seroquel XR og tilknyttede navne (se bilag I) i henhold til betingelserne i bilag IV.

BILAG III

**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 inklusive:
 - Forebyggelse af tilbagefald hos stabile skizofrenipatienter, der har vist initialt behandlingsrespons på Seroquel Prolong.
- behandling af bipolar lidelse:
 - Til behandling af moderate til svære maniske episoder inden for bipolar lidelse.
 - Til behandling af depressive episoder inden for bipolar lidelse.
 - Til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder hos patienter med bipolar lidelse, hvis maniske eller depressive episode 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 én gang dagligt 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 bør tages mindst 1 time før et måltid. Ved behandlingstart 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 dagligt, 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 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 forsøg 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 forsøg 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 korttidsforsøg 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, sertraline og venlafaxin – se pkt. 5.1) og ved 50 mg daglig i korttidsforsøg med monoterapi. Der er øget risiko for bivirkningerved 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 af patienten.

Skift fra Seroquel-tabletter:

Et forenklet doseringsregime kan opnås ved, at patienter som bliver behandlet med Seroquel-tabletter 2 gange dagligt skiftes til Seroquel Prolong ved ekvivalente totaldoser indtaget én gang dagligt. 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.

Børn og unge:

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 forsøg med Seroquel 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 cytochrom P450 3A4 inhibitorer, såsom HIV-protease inhibitorer, svampemidler af azoltypen, erythromycin, clarithromycin og nefazodon er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da Seroquel Prolong er indiceret til behandling af skizofreni, bipolar lidelse og supplerende behandling ved depressive episoder hos patienter med unipolar depression skal der tages højde for sikkerhedsprofilen med hensyn til patientens individuelle diagnose og den administrerede dosis.

Virkning og sikkerhed ved supplerende behandling af patienter med unipolar depression er ikke blevet evalueret ved langtidsforsøg. Imidlertid er virkning og sikkerhed ved monoterapi hos voksne patienter blevet evalueret ved langtidsforsøg (se pkt. 5.1).

Børn og unge (10 til 17 år)

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. Kliniske forsøg med Seroquel 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 og ekstrapyramidale symptomer), og der blev identificeret én bivirkning, som ikke tidligere er set i forsøg med voksne (forhøjet blodtryk). Ændringer i thyroidea funktionstest er også blevet observeret hos børn og unge.

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

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

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forværring:

Depression 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 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 Seroquel Prolong, 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 forsøg 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 højriskogruppe, 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 korttidsforsøg 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 forsøg 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.

Ekstrapyramidale symptomer:

I placebo-kontrollerede kliniske forsøg 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 Seroquel Prolong 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 forsøg med 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 med bipolar depression og patienter med depressive episoder med unipolar depression, 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.

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.

Kardiovaskulære symptomer:

Seroquel Prolong bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, cerebrovaskulær sygdom eller andre tilstande, hvor patienten er disponeret for hypotension. Quetiapin kan inducere ortostatisk hypotension, især i den indledende dosistitreringsperiode. Hvis dette sker, bør dosisreduktion eller mere gradvis titrering overvejes. Et langsommere doseringsregime kan overvejes til patienter med underliggende kardiovaskulær sygdom.

Krampeanfald:

I kontrollerede kliniske forsøg sås ingen forskel i hyppigheden af krampeanfald hos patienter behandlet med quetiapin eller placebo. 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, 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 Seroquel Prolong ophøre og passende medicinsk behandling påbegyndes.

Alvorlig neutropeni:

I kliniske forsøg med quetiapin er der set alvorlig neutropeni (neutrofil $<0,5 \times 10^9/l$) med hyppigheden ikke almindelig. 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 leukopeni og/eller neutropeni forsvinder igen efter stop af behandling med quetiapin. Mulige neutropeni risikofaktorer er et eksisterende lavt antal hvide blodlegemer (WBC) og tidligere medicininduceret neutropeni. Quetiapin skal seponeres hos patienter med et neutrofil $<1,0 \times 10^9/l$. Patienterne skal observeres med hensyn til tegn og symptomer på infektion og neutrofilallet skal følges (indtil det overstiger $<1,5 \times 10^9/l$). (Se pkt. 5.1).

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 Seroquel Prolong kun ske, såfremt lægen vurderer, at fordelene ved Seroquel Prolong 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 glukosekontrol. Vægten skal monitoreres regelmæssigt.

Lipider:

I kliniske forsøg 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.

Metabolisk risiko:

På baggrund af de observerede ændringer i vægt, blodglucose (se hyperglykæmi) og lipider set i kliniske forsøg, kan der være en mulig forværring af den metaboliske risikoprofil hos enkelte patienter, som skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis (se også pkt. 4.8).

QT-forlængelse:

Quetiapin blev i kliniske forsøg 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 samtidig neuroleptika, specielt hos ældre, hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, hjertheinsufficiens, hjerterhypertrofi, hypokalæmi eller hypomagnesæmi (se pkt. 4.5).

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 demens-relateret psykose:

Seroquel Prolong er ikke godkendt til behandling af patienter med demens relateret psykose.

For nogle atypiske antipsykotika er der i randomiserede placebo-kontrollerede forsøg 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. Seroquel Prolong 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 demens relateret psykose er i øget risiko for at dø sammenlignet med placebo. Dog var mortalitetshyppigheden hos quetiapin behandlede patienter i to 10-ugers placebo-kontrollerede quetiapin forsøg i samme patientpopulation (n=710; gennemsnitsalder: 83 år, interval: 56-99 år) 5,5 % mod 3,2 % i placebogruppen. Patienterne i disse forsøg døde af en række forskellige årsager, som var i henhold til det forventede i denne population. Disse data viser ikke en kausal sammenhæng mellem quetiapin behandling og død hos ældre demenspatienter.

Dysfagi:

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

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 Seroquel Prolong og forebyggende foranstaltninger skal foretages.

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 Seroquel Prolong anvendes med forsigtighed, når det kombineres med andre centraltvirkende lægemidler og alkohol.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 er det primære enzym ved cytochrom P450 medieret metabolisme af quetiapin. I et interaktionsforsøg hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administrering af quetiapin (25 mg) og ketoconazol (CYP 3A4 inhibitor) en faktor 5 til 8 stigning i quetiapins AUC. På baggrund heraf er samtidig brug af quetiapin og CYP 3A4 inhibitorer kontraindiceret. Det anbefales ligeledes ikke at indtage grapefrugtjuice, når man er i behandling med quetiapin.

I et multidosis-forsøg 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 Seroquel Prolong. 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 Seroquel Prolong behandling kun ske, såfremt lægen vurderer, at fordelene ved Seroquel Prolong 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.

Ved samtidig administrering af natriumvalproat og quetiapin sås ingen klinisk relevant ændring af farmakokinetikken.

Der er ikke udført formelle interaktionsforsøg 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.

4.6 Graviditet og amning

Sikkerheden og effekten af quetiapin under graviditet er endnu ikke fastlagt. Indtil nu er der ingen antydninger af skadelige virkninger i dyreforsøg. Dog er en mulig påvirkning af fostrets øjne ikke undersøgt. Seroquel Prolong bør derfor kun anvendes under graviditet, hvis fordelene berettiger de potentielle risici. Efter graviditeter, hvorunder quetiapin var anvendt, blev der observeret seponeringssymptomer hos nyfødte.

Det vides ikke i hvor høj grad quetiapin udskilles i modermælken. Kvinder, der ammer, anbefales derfor at undlade at amme, mens de tager Seroquel Prolong.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

De hyppigst indrapporterede bivirkninger for quetiapin er somnolens, svimmelhed, mundtørhed, mild asteni, forstoppelse, tachycardia, ortostatisk hypotension og dyspepsi.

Vægtøgning, besvimelse, malignt neuroleptikasyndrom, leukopeni, neutropeni og perifært ødem har som for andre antipsykotika været forbundet med quetiapin.

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

Bivirkningshyppigheden er inddelt som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) og meget sjælden ($< 1/10000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Blod og lymfesystem

<i>Almindelig:</i>	Leukopeni ¹
<i>Ikke almindelig:</i>	Eosinofili, thrombocytopeni
<i>Ikke kendt:</i>	Neutropeni ¹

Immunsystemet

<i>Ikke almindelig:</i>	Hypersensitivitet
<i>Meget sjælden:</i>	Anafylaktiske reaktioner ⁶

Det endokrine system

<i>Almindelig:</i>	Hyperprolaktinæmi ¹⁶
--------------------	---------------------------------

Metabolisme og ernæring:

<i>Almindelig:</i>	Øget appetit
<i>Meget sjælden:</i>	Diabetes mellitus ^{1,5,6}

Psykiske forstyrrelser

<i>Almindelig:</i>	Abnorme drømme og mareridt
--------------------	----------------------------

Selvordstanker og selvmordsadfærd²⁰

Nervesystemet

Meget almindelig:

Svimmelhed^{4,17}, dødsighed^{2,17}, hovedpine

Almindelig:

Besvimelse^{4,17}, ekstrapyramidale symptomer^{1,21}

Dysarti

Ikke almindelig:

Krampe¹, uro i benene

Tardiv dyskinesi^{1,6}

Hjerte

Almindelig:

Tachycardia⁴

Øjne

Almindelig:

Sløret syn

Vaskulære sygdomme

Almindelig:

Ortostatisk hypotension^{4,17}

Sjælden:

Venøs tromboemboli¹

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig:

Rhinitis

Mave-tarmkanalen

Meget almindelig:

Tør mund

Almindelig:

Forstoppelse, dyspepsi

Ikke almindelig:

Dysfagi⁸

Lever og galdeveje

Sjælden:

Gulsot⁶

Meget sjælden:

Hepatitis⁶

Hud og subkutane væv

Meget sjælden:

Angioødem⁶, Stevens-Johnson syndrom⁶

Det reproduktive system og mammae

Sjælden

Priapismus, galaktoré

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig:

Seponeringssymptomer^{1,10}

Almindelig:

Mild asteni, perifært ødem, irritabilitet

Sjælden:

Malignt neuroleptikasyndrom¹

Undersøgelser

Meget almindelig:

Forhøjede serumtriglyceridniveauer¹¹

Forhøjet total-kolesterol (hovedsagelig LDL-kolesterol)¹², fald i HDL-kolesterol, vægtøgning⁹

<i>Almindelig:</i>	Forhøjede serumtransaminaser (ALAT, ASAT) ³ , nedsat neutrofilital. Blodglukose steget til hyperglykæmiske niveauer ⁷
<i>Ikke almindelig</i>	Gamma-GT forhøjelse ³ , fald i blodpladetallet ¹⁴ QT forlængelse ^{1,13,19}
<i>Sjælden</i>	Forhøjet blod-kreatin fosfokinase

-
- (1) Se pkt 4.4.
 - (2) Somnolens kan forekomme – oftest i de første 2 uger af behandlingen og ophører normalt ved fortsat administration af quetiapin.
 - (3) Asymptomatiske stigninger i serumtransaminaser (ALT, AST) 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, tachycardia, og hos nogle patienter besvimelse (se pkt. 4.4).
 - (5) Forværring af eksisterende diabetes er rapporteret i meget sjældne tilfælde.
 - (6) Udregning af bivirkningsfrekvens stammer udelukkende fra postmarketing data med Seroquel tabletformuleringen.
 - (7) Mindst ét tilfælde af fastende blodglukose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller ikke fastende blodglukose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).
 - (8) Det var kun i de kliniske forsøg i bipolar depression, at der sås en øgning i forekomsten af dysfagi med Seroquel versus placebo.
 - (9) Baseret på $>7\%$ øgning i kropsvægt fra baselinie. Forekommer hovedsagelig i de første uger af behandlingen.
 - (10) I akutte placebokontrollerede monoterapiforsøg, hvor seponeringssymptomer blev evalueret, blev følgende seponeringssymptomer hyppigst observeret: Søvnløshed, kvalme, opkastning, hovedpine, diarré, svimmelhed og irritabilitet. Hyppigheden faldt signifikant 1 uge efter seponering.
 - (11) 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).
 - (12) 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).
 - (13) Se tekst nedenfor.
 - (14) Mindst ét tilfælde af blodplader $\leq 100 \times 10^9/l$.
 - (15) Er baseret på bivirkningsrapporter fra kliniske forsøg vedrørende forhøjet blod kreatin phosphokinase, som ikke var relateret til malignt neuroleptikasyndrom.
 - (16) 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.
 - (17) Kan medføre fald.
 - (18) HDL-kolesterol: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) hankøn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) hunkøn ved ethvert tidspunkt.
 - (19) Hyppigheden af patienter med et QTc skift fra <450 msek. til ≥ 450 msek. med en stigning på ≥ 30 msek. I placebo-kontrollerede quetiapinforsøg var gennemsnitsændringen og hyppigheden af patienter, som har skift til et klinisk signifikant niveau ens mellem quetiapin og placebo.
 - (20) Der er blevet rapporteret om selvmordstanker og selvmordsadfærd under behandlingen med Seroquel Prolong samt efter behandling ophør (se pkt. 4.4 og 5.1).
 - (21) Se pkt. 5.1

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

Behandling med quetiapin er blevet sat i forbindelse med små dosisrelaterede fald i thyreoideahormonniveauer, især total T₄ og fri T₄. Reduktionen i total og fri T₄ var højest indenfor de første 2 - 4 uger af Seroquelbehandlingen, uden yderligere reduktion ved længerevarende behandling. I næsten alle tilfælde medførte ophør af Seroquelbehandling reversibilitet i effekten på henholdsvis total og fri T₄, uafhængigt af behandlingens varighed. Mindre fald i total T₃ og reverse T₃ sås kun ved højere doser. Thyroxin-binding globulin (TBG) niveauet var uændret, og generelt sås ingen reciprok stigning i thyrotropin (thyroid stimulating hormone, TSH). Der er intet, der peger på, at quetiapin kan medføre klinisk relevant hypothyroidisme.

Børn og unge (10 til 17 år)

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.

Bivirkningshyppigheden er inddelt som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) og meget sjælden ($< 1/10000$).

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: Øget appetit

Undersøgelser

Meget almindelig: Forhøjet serumprolaktin¹, forhøjet blodtryk²

Nervesystemet

Meget almindelig: Ekstrapyramidale symptomer³

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Irritabilitet⁴

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 forsøg med børn og unge.
3. Se pkt. 5.1
4. Bemærk: Hyppigheden svarer til den, der er set hos voksne, men irritabilitet kan være forbundet med andre kliniske konsekvenser hos børn og unge sammenlignet med voksne.

4.9 Overdosering

I kliniske forsøg er der rapporteret dødsfald efter en akut overdosering med 13,6 gram og efter markedsføring ved doser så lavt som 6 gram Seroquel alene. Der er dog også rapporteret overlevelse ved akut overdosering med op til 30 gram. Efter markedsføring har der været meget få rapporter med overdosering af quetiapin alene, der førte til død, koma eller QT-forlængelse.

Der kan være en øget risiko ved overdosering hos patienter med kendt alvorlig kardiovaskulær sygdom (se pkt. 4.4: Kardiovaskulær).

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.

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. 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.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antipsykotika; diazepiner, oxazepiner og thiazepiner.
ATC kode: N05A H04

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 overfor 5HT₂ i forhold til D₂ receptorer, som menes at medvirke til de kliniske antipsykotiske egenskaber og tilbøjeligheden for få ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) for Seroquel sammenlignet med typiske antipsykotika. Desuden har norquetiapin høj affinitet for noradrenalintransporteren (NET). Quetiapin og norquetiapin har også høj affinitet for histaminerger- og adrenerge α_1 receptorer og en lavere affinitet for adrenerge α_2 og serotonin 5HT_{1A} receptorer. Quetiapin har ikke nogen væsentlig affinitet til muscarine receptorer eller benzodiazepin receptorer.

Farmakodynamisk effekt:

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 receptor blokering.

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 receptor blokerende 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 effekt:

Skizofreni

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

Primær effektparameter i det placebo-kontrollerede forsøg 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 forsøg 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 ekvivalent Seroquel Prolong dosis givet én gang dagligt.

I et langtidsforsøg 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 og tolerabilitet 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 monoterapiforsøg 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 forsøg. 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 forsøg viste ikke en additiv effekt ved uge 6.

I et klinisk forsøg 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 forsøg 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 opfølgningsfasen i to af disse kliniske forsøg 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 forsøg 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 dagligt totalt 400 mg til 800 mg per dag som kombinationsbehandling med lithium eller valproat.

I et langtidsforsøg (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 lithium behandlede 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 korttidsforsøg (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 langtidsforsøg. Imidlertid er virkning og sikkerhed ved monoterapi hos voksne patienter blevet evalueret ved langtidsforsøg (se nedenfor).

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

Tre ud af fire korttidsforsøg (op til 8 uger) forsøg, 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 monoterapiforsøg 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 korttidsforsøg (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 overfor placebo hvad angik reduktion af de depressive symptomer målt ved forbedring af MADRS-totalscoren (gennemsnitlig ændring vs. placebo på -7,54). Seroquel Prolong blev indgivet fleksibelt med en dosis i området fra 50 mg til 300 mg daglig. 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 korttidsforsøg 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 korttidsforsøg med unipolar depression og bipolar depression blev der observeret en højere forekomst af ekstrapyramidale symptomer hos quetiapin-behandlede patienter sammenlignet med placebo-behandlede patienter. Placebokontrollerede korttidsforsøg 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-monoterapiforsøg 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-monoterapiforsøg 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 korttidsforsøg (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.

Recidivforebyggende langtidsforsøg 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 forsøg med ældre patienter med demens relateret psykose var hyppigheden af cerebrovaskulære bivirkninger pr. 100 patientår ikke højere hos quetiapin-behandlede patienter end hos placebo-behandlede patienter.

I placebo-kontrollerede monoterapiforsøg hos patienter med et baseline neutrofil $\geq 1,5 \times 10^9/l$ var hyppigheden af mindst ét tilfælde af et neutrofil $< 1,5 \times 10^9/l$ hos quetiapin behandlede patienter 1,72 % sammenlignet med 0,73 % hos de patienter, som fik placebo. I alle kliniske forsøg (placebo-kontrollerede, open-label, aktiv komparator; patienter med et baseline neutrofil $\geq 1,5 \times 10^9/l$), var hyppigheden af mindst ét tilfælde af et neutrofil $< 1,5 \times 10^9/l$ hos quetiapin behandlede patienter 0,21 % og 0 % hos de patienter, som fik placebo. Hyppigheden $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ var 0,75 % hos quetiapin behandlede patienter og 0,11 % hos de patienter, som fik placebo.

Børn og unge (10 til 17 år)

Seroquels effekt og sikkerhed blev undersøgt i et 3-ugers placebo-kontrolleret forsøg 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 forsøg vedrørende behandling af skizofreni (n=222 patienter i alderen 13-17). I begge forsøg 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 maniforsøget 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 skizofreniforsøget 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.

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

En 26-ugers open-label forlængelse af de akutte forsøg (n=380 patients) med Seroquel med en fleksibel dosis på 400-800 mg/dag gav yderligere sikkerhedsdata. Stigninger i blodtryk blev rapporteret hos børn og unge, og øget appetit, ekstrapyramidale symptomer og forhøjelser i serumprolaktin blev rapporteret med større hyppighed hos børn og unge end hos voksne patienter (se pkt. 4.4 og 4.8).

Ekstrapyramidale symptomer

I et korttids placebo-kontrolleret monoterapiforsøg med Seroquel med unge patienter (13-17 år) med skizofreni var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 12,9 % for quetiapin og 5,3 % for placebo, selvom forekomsten af de enkelte bivirkninger (f.eks. akatisi, tremor, ekstrapyramidal lidelse, hypokinesi, rastløshed, psykomotorisk hyperaktivitet, muskelstivhed, dyskinesi) ikke oversteg 4,1 % i nogen behandlingsgruppe. I et korttids placebo-kontrolleret monoterapiforsøg med Seroquel med børn og unge patienter (10-17 år) med bipolar mani var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 3,6 % for quetiapin og 1,1 % for placebo. I et langtids open-label forsøg

med Seroquel af skizofreni og bipolar mania var den samlede forekomst af EPS opstået under behandling 10 %.

Vægtøgning

I korttids kliniske forsøg med Seroquel med pædiatriske patienter (10-17 år) øgede 17 % af quetiapinbehandlede og 2,5 % af placebobehandlede patienter deres kropsvægt ≥ 7 %. Ved justering for normal vækst over længere tid blev en stigning på mindst 0,5 standard afvigelse fra baseline i Body Mass Index (BMI) anvendt som et mål for en klinisk signifikant ændring; 18,3 % af patienter, som blev behandlet med quetiapin i mindst 26 uger, opfyldte dette kriterium.

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forværring

I korttids placebo-kontrollerede kliniske forsøg med Seroquel med pædiatriske patienter med skizofreni var forekomsten af selvmordsrelaterede hændelser 1,4 % (2/147) for quetiapin og 1,3 % (1/75) for placebo hos patienter på <18 år. I korttids placebo-kontrollerede forsøg med Seroquel med pædiatriske patienter med bipolar mani var forekomsten af selvmordsrelaterede hændelser 1,0 % (2/193) for quetiapin og 0 % (0/90) for placebo hos patienter på <18 år.

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 én gang dagligt. Når Seroquel Prolong administreret én gang dagligt sammenlignes med den samme totale daglige dosis af quetiapinfumarat givet som Seroquel tabletter to gange dagligt, er arealet under plasma koncentration-tids kurven (AUC) ekvivalent, 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 forsøg 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 én gang dagligt uden samtidig fødeindtagelse.

Distribution:

Quetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

Metabolisme:

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

In vitro undersøgelser 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 interaktionsforøg 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.

Særlige grupper

Køn:

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

Ældre:

Den gennemsnitlige clearance af quetiapin hos ældre er ca. 30 til 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).

Børn og unge (10 til 17 år)

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.

Med udgangspunkt i ovennævnte fund bør fordelene ved behandling med quetiapin afvejes mod risici for patienten.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Natriumcitrat

Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Hypromellose

Overtræk

Hypromellose
Macrogol
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E 172) (50, 200 og 300 mg tabletter)
Jernoxid, rød (E172) (50 mg tabletter)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort af polychlorotrifluorethylen og polyvinylchlorid med aluminium.

Tabletstyrke	Karton(paknings)indhold	Blister
50 mg, 150 mg	10 tabletter	1 blister á 10 tabletter
200 mg, 300 mg	30 tabletter	3 blistre á 10 tabletter
og 400 mg	50 tabletter	10 blistre á 5 tabletter
	50 tabletter	5 blistre á 10 tabletter
	60 tabletter	6 blistre á 10 tabletter
	100 tabletter	10 blistre á 10 tabletter
	100 tabletter	100 blistre á 1 tablet

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 50 mg depottabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvar 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, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug

**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
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca A/S, Albertslund, Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

42031

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

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 150 mg depottabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvar 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, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug

**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
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca A/S, Albertslund, Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

43173

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

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 200 mg depottabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvar 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, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug

**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
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca A/S, Albertslund, Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

42032

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

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 300 mg depottabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvar 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, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug

**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
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca A/S, Albertslund, Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

42033

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

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Seroquel Prolong 400 mg depottabletter
quetiapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvar 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, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug

**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
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca A/S, Albertslund, Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

42034

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

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 på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Seroquel Prolong til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

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. 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.:

- 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.
- 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.
- 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.

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.

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

Tag ikke Seroquel Prolong hvis:

- du er overfølsom (allergisk) over for quetiapin eller et af de øvrige indholdsstoffer (se pkt. 6: Yderligere oplysninger).
- 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.

Vær ekstra forsigtig med at tage Seroquel Prolong

Tal med din læge, før du tager din medicin, hvis:

- du eller nogen i din familie har eller har haft hjerteproblemer, f.eks. problemer med hjerterytmen, 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:

- Får 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.

Disse tilstande kan skyldes denne type lægemidler.

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 forsøg 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.

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

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har taget det for nylig, da det kan påvirke den måde, medicinen virker på. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept og naturmedicin.

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 (et andet 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).

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

Brug af Seroquel Prolong sammen med mad og drikke

- 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

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Hvis du er gravid, forsøger at blive gravid eller ammer, bør du tale med din læge, 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.

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.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Seroquel Prolong

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.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE SEROQUEL PROLONG

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

Din læge vil bestemme hvilken dosering, du skal starte med, og hvor mange Seroquel Prolong tabletter, du skal tage om dagen. 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.

Børn og unge under 18 år

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 og 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 irriteret. Din læge kan derfor foreslå, at du mindsker dosis gradvist, før du stopper behandlingen.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om, eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Seroquel Prolong kan, som al anden medicin, give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Meget almindelig (sker 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.

Almindelig (sker hos færre end 1 ud af 10 personer):

- Hurtig hjerterytme (puls)..
- Tilstoppet næse.
- Forstoppelse, irriteret mave (fordøjelsesbesvær).
- Svaghedsfølelse, besvimelse (kan medføre fald).
- 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.
- Ufrivillige muskelbevægelser. Der kan være problemer med at få gang i musklerne, rysten, rastløshed eller muskelstivhed uden smerte.
- Abnorme drømme og mareridt.
- Øget sultfølelse.
- Øget appetit.
- Irritation.
- Tale- og sprogforstyrrelser.

- Selvmordstanker og forværring af depression.

Ikke almindelig (sker hos færre end 1 ud af 100 personer):

- Krampeanfald.
- Overfølsomhedsreaktioner med f.eks hævelse af hals, ansigt og læber.
- Uro i benene.
- Synkebesvær.
- Ufrivillige bevægelser, hovedsageligt ansigt og tunge.

Sjælden (sker hos færre end 1 ud af 1.000 personer):

- Feber, ondt i halsen over længere tid eller mundsår, hurtigt åndedræt, svedeture, muskelstivhed, følelse af stærk døsighed eller besvimelse.
- Gulfarvning af hud og øjne (gulsot).
- En langvarig og smertefuld erektion (priapismus).
- Øget brystudvikling og uventet produktion af brystmælk (galaktoré).
- 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.

Meget sjælden (sker hos færre end 1 ud af 10.000 personer):

- Forværring af eksisterende sukkersyge.
- Leverbetændelse (hepatitis).
- 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).

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, fald i mængden af visse typer blodlegemer 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.

Børn og unge

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

Følgende bivirkning er kun set hos børn og unge:

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Øget blodtryk.

Følgende bivirkninger er set oftere hos børn og unge:

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Stigninger i mængden af hormonet prolaktin i blodet. Stigninger i hormonet prolaktin kan i sjældne tilfælde medføre følgende:

- Drenge og piger kan få øget brystudvikling og uventet produktion af brystmælk
- Piger kan få manglende eller uregelmæssig menstruationen
- Øget appetit
- Ufrivillige muskelbevægelser. Der kan være problemer med at få gang i musklerne, rysten, rastløshed eller muskelstivhed uden smerte.

5. OPBEVARING

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

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Seroquel Prolong indeholder

- Det aktive stof er 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 pakningsstørrelse

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

AstraZeneca A/S
Roskildevej 22
2620 Albertslund

Fremstiller: AstraZeneca Ltd, Macclesfield, Cheshire, England

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

LAND	NAVN
Østrig	Seroquel XR
Belgien	Seroquel XR
Bulgarien	Seroquel XR
Cypern	Seroquel XR
Tjekkiet	Seroquel Prolong
Danmark	Seroquel Prolong
Estland	Seroquel XR
Finland	Seroquel Prolong
Tyskland	Seroquel Prolong

Grækenland	Seroquel XR
Ungarn	Seroquel XR
Island	Seroquel Prolong
Irland	Seroquel XR
Italien	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Letland	Seroquel XR
Litauen	Seroquel XR
Luxembourg	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Holland	Seroquel XR
Norge	Seroquel Depot
Polen	Seroquel XR
Portugal	Seroquel SR
Rumænien	Seroquel XR
Slovakiet	Seroquel XR
Slovenien	Seroquel SR
Spanien	Seroquel Prolong
Sverige	Seroquel Depot
Storbritannien	Seroquel XL

Denne indlægsseddel blev senest revideret {MM/YYYY}.

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

De nationale kompetente myndigheder, koordineret af referencemedlemsstaten, skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelsen:

- Opdatering af protokollerne for følgende igangværende sikkerhedsundersøgelser efter godkendelsen (PASS) med henblik på at indsamle data for sikkerheden af quetiapin XR på lang sigt hos MDD-patienter:
 - M-PEM-undersøgelse (ændret overvågning af behandlingsforløb),
 - GPRD-undersøgelse (General Practice Research Database).

De ændrede protokoller skal fremsendes til referencemedlemsstaten senest to måneder efter CHMP's udtalelse om denne indbringelsesprocedure.

- Udførelse af følgende nye PASS-undersøgelser hos MDD-patienter for yderligere at fastlægge sikkerheden og brugen af quetiapin XR på lang sigt, herunder rammerne for specialistbehandling.
 - Svensk record linkage-undersøgelse (SE-RLS) i henhold til en godkendt protokol. Protokollen skal fremsendes til referencemedlemsstaten senest to måneder efter CHMP's udtalelse om denne indbringelsesprocedure.
 - Udførelse af ny undersøgelse af lægemiddelanvendelse i flere EU-lande (EU DUS) i henhold til en godkendt protokol. Protokollen skal fremsendes til referencemedlemsstaten senest to måneder efter CHMP's udtalelse om denne indbringelsesprocedure.
- En opdateret udgave af risikostyringsplanen skal fremsendes senest den 30. september 2010 i tråd med den årlige fremsendelse af den periodiske sikkerhedsopdateringsrapport for Seroquel XR og skal afspejle ovenstående betingelser.