

Viðauki III

Samantekt á eiginleikum lyfs, áletranir og fylgiseðill

Athugasemd:

Þessi samantekt á eiginleikum lyfsins, áletranir og fylgiseðill er niðurstaða málskotsferilsins sem þessi ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar á við um.

Upplýsingarnar um lyfið geta í kjölfarið verið uppfærðar af yfirvöldum aðildarlanda í samstarfi við viðmiðunarlandið, eftir því sem við á, í samræmi við verkferla sem skilgreindir eru í 4. kafla Hluta III í Tilskipun 2001/83/EC.

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS,
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Seroquel 25 mg filmuhúðaðar töflur
Seroquel 100 mg filmuhúðaðar töflur
Seroquel 150 mg filmuhúðaðar töflur
Seroquel 200 mg filmuhúðaðar töflur
Seroquel 300 mg filmuhúðaðar töflur
Seroquel 3-daga Upphafspakkning (samsett pakkning)
Seroquel 4-daga Upphafspakkning

2. INNIHALDSLÝSING

Seroquel 25 mg, inniheldur 25 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat)
Hjálparefni: 18 mg af mjólkursykri (vatnsfríum) í hverri töflu

Seroquel 100 mg, inniheldur 100 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat)
Hjálparefni: 20 mg af mjólkursykri (vatnsfríum) í hverri töflu

Seroquel 150 mg, inniheldur 150 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat)
Hjálparefni: 29 mg af mjólkursykri (vatnsfríum) í hverri töflu

Seroquel 200 mg, inniheldur 200 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat)
Hjálparefni: 39 mg af mjólkursykri (vatnsfríum) í hverri töflu

Seroquel 300 mg, inniheldur 300 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat)
Hjálparefni: 59 mg af mjólkursykri (vatnsfríum) í hverri töflu

Seroquel 3-daga Upphafspakkning (samsett pakkning) inniheldur 6 töflur Seroquel 25 mg og 2 töflur Seroquel 100 mg

Seroquel 4-daga Upphafspakkning inniheldur 6 töflur Seroquel 25 mg, 3 töflur Seroquel 100 mg og 1 töflu Seroquel 200 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Seroquel 25 mg töflur eru ferskjulitaðar, kringlóttar, tvíkúptar, áletraðar með SEROQUEL 25 á annarri hliðinni

Seroquel 100 mg töflur eru gular, kringlóttar, tvíkúptar, áletraðar með SEROQUEL 100 á annarri hliðinni

Seroquel 150 mg töflur eru ljósgular, kringlóttar, tvíkúptar, áletraðar með SEROQUEL 150 á annarri hliðinni

Seroquel 200 mg töflur eru hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, áletraðar með SEROQUEL 200 á annarri hliðinni

Seroquel 300 mg töflur eru hvítar, ílangar (hylkjalaga), áletraðar með SEROQUEL á annarri hliðinni og 300 á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Seroquel er ætlað

- sem meðferð við geðklofa
- sem meðferð við geðhvarfasjúkdómi (bipolar disorder)
 - Sem meðferð við í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum í geðhvarfasjúkdómi.
 - Sem meðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi.
 - Til að koma í veg fyrir endurkomu (recurrence) geðhæðar- eða geðlægðarlotna hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm sem hafa áður svarað meðferð með quetiapini.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Mismunandi skammtaleiðbeiningar eiga við hverja ábendingu. Því þarf að tryggja að sjúklingar fái skýrar upplýsingar um rétta skammta fyrir sinn sjúkdóm.

Seroquel má gefa með eða án matar.

Fullorðnir:

Sem meðferð við geðklofa

Til meðferðar við geðklofa, á að gefa Seroquel tvisvar á sólarhring. Heildardagsskammtur fyrstu fjóra daga meðferðarinnar er 50 mg (dagur 1), 100 mg (dagur 2), 200 mg (dagur 3) og 300 mg (dagur 4). Frá fjórða degi á að breyta skammti smám saman í venjulegan virkan skammt sem er á bilinu 300 til 450 mg/sólarhring. Ef þörf krefur má breyta skammtinum frekar, háð klínískri svörum og þoli viðkomandi sjúklings, innan skammtabilsins 150 til 750 mg/sólarhring.

Sem meðferð við í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum í geðhvarfasjúkdómi

Við meðferð á geðhæðarlotum í tengslum við geðhvarfasjúkdóm, á að gefa Seroquel tvisvar á sólarhring. Heildarskammtur á sólarhring fyrstu fjóra daga meðferðarinnar er 100 mg (dagur 1), 200 mg (dagur 2), 300 mg (dagur 3) og 400 mg (dagur 4). Frekari skammtabreytingar í allt að 800 mg/sólarhring á degi 6 á að gera með því að auka skammt í mesta lagi um 200 mg/sólarhring.

Breyta má skammtinum í samræmi við klíníska svörum og þol viðkomandi sjúklings, innan skammtabilsins 200 til 800 mg/sólarhring. Skammtur sem veitir verkun er venjulega á skammtabilinu 400 til 800 mg/sólarhring.

Sem meðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi

Gefa skal Seroquel einu sinni á sólarhring, að kvöldi. Heildardagsskammtur fyrir fyrstu fjóra daga meðferðar er 50 mg (dagur 1), 100 mg (dagur 2), 200 mg (dagur) og 300 mg (dagur 4). Ráðlagður sólarhringskammtur er 300 mg. Í klínískum rannsóknum sáust engin viðbótaráhrif hjá þeim sem fengu 600 mg á sólarhring samanborið við þá sem fengu 300 mg (sjá kafla 5.1). Ávinningur getur komið fram við 600 mg skammt hjá einstaka sjúklingi. Læknar með reynslu af meðferð geðhvarfasjúkdóms skulu hefja meðferð með stærri skömmtum en 300 mg. Klínískar rannsóknir hafa gefið til kynna að íhuga megi að minnka skammt í allt að 200 mg í einstaka sjúklingi ef grunur um þolmyndun er til staðar.

Til að koma í veg fyrir endurkomu í geðhvarfasjúkdómi

Til að koma í veg fyrir endurkomu geðhæðar-, geðlægðar- eða blandaðra lota í geðhvarfasjúkdómi eiga sjúklingar sem svarað hafa quetiapin meðferð að halda áfram meðferð með sama skammti. Aðlaga má skammtinn eftir klínískum viðbrögðum og þoli hvers sjúklings fyrir sig, á skammtabilinu 300 til 800 mg/sólarhring tvisvar á dag. Mikilvægt er að lægsti skammtur sem veiti verkun sé notaður í viðhaldsmeðferð.

Aldraðir:

Eins og við á um önnur geðrofslyf, skal gæta varúðar við notkun Seroquel handa öldruðum, einkum í upphafi meðferðar. Verið getur að breyta þurfi skömmtum hægar og lækningalegur dagsskammtur getur verið lægri en hjá yngri sjúklingum en það er háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings. Úthreinsun quetiapins úr plasma var að meðaltali um 30-50% hægari hjá öldruðum en hjá yngri sjúklingum.

Verkun og öryggi hafa ekki verið metin hjá sjúklingum eldri en 65 ára með geðlæggðarlotur þegar um geðhvarfasjúkdóm er að ræða.

Börn

Ekki er mælt með notkun Seroquel fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Fyrirliggjandi gögn úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu má finna í köflum 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi:

Quetiapin umbrotnar að miklu leyti í lifur. Því skal gæta varúðar við notkun Seroquel hjá sjúklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarstarfsemi, sérstaklega í upphafi meðferðar. Upphafsskammtur Seroquel á að vera 25 mg/sólarhring hjá sjúklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarstarfsemi. Skammtinn skal auka daglega um 25 – 50 mg/sólarhring þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverjum hjálparefnum.

Samhliða notkun cýtókróm P450 3A4 hemla, eins og HIV-próteasa hemla, azól sveppalyfja, erytromycins, claritromycins og nefazodons er frábending. (Sjá einnig kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem ábendingar Seroquel eru nokkrar, skal hafa í huga öryggi lyfsins m.t.t. greiningar hvers sjúklings fyrir sig og skammtsins sem gefinn er.

Börn

Ekki er mælt með notkun quetiapins fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Samkvæmt þekktum öryggisþáttum (safety profile) úr klínískum rannsóknum með quetiapin hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8), voru vissar aukaverkanir algengari hjá börnum og unglungum samanborið við fullorðna (aukin matarlyst, hækkun prolaktíns í sermi, uppköst, nefslímubólga og yfirlíð), eða birtast á mismunandi hátt hjá börnum og unglungum (utanstrýtueinkenni og skapstygð), og ein aukaverkun hafði ekki áður komið fram hjá fullorðnum (hækkaður blóðþrýstingur). Hjá börnum og unglungum hafa einnig niðurstöður prófana á starfsemi skjaldkirtils breyst.

Enn fremur hafa langtímaáhrif meðferðar með quetiapini á vöxt og þroska ekki verið rannsökuð umfram 26 vikur. Langtímaáhrif á vitsmunáþroska og hegðun eru ekki þekkt.

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á börnum og unglungum, var quetiapin tengt aukinni tíðni utanstrýtueinkenna (extrapyramidal symptoms, EPS) samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð við geðklofa, geðhæð í geðhvarfasjúkdómi og geðlæggð í geðhvarfasjúkdómi (sjá kafla 4.8).

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun:

Þunglyndi í geðhvarfasjúkdómi er tengt aukningu á sjálfsvígshugsunum, sjálfskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdir atburðir). Áhættan er til staðar þar til merkjanlegum bata er náð. Þar sem ekki er víst að bati náist á fyrstu vikum meðferðar skal fylgjast vel með sjúklingum þar til bati kemur fram. Samkvæmt almennri klínískri reynslu getur hættan á sjálfsvígum aukist í upphafi bata.

Að auki skulu læknar hafa í huga mögulega hættu á sjálfsvígstengdum atburðum eftir að töku lyfsins er skyndilega hætt, vegna þekktra áhættuþátta sjúkdómsins sem meðhöndlaður er.

Aðrir geðsjúkdómar, sem quetiapini er ávísað við, geta einnig tengst aukinni hættu á sjálfsvígstengdum hugsunum eða hegðun. Auk þess geta þessir geðsjúkdómar verið samverkandi alvarlegum geðlæggðarlotum. Varúðarráðstafanir sem eiga við þegar sjúklingar með alvarlegar geðlæggðarlotur eru meðhöndlaðir eiga því einnig við þegar sjúklingar með aðra geðræna kvilla eru meðhöndlaðir.

Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengdar hugsanir eða hegðun, eða sjúklingar sem tjá verulega miklar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð hefst, eru líklegri til að hugsa um sjálfsvíg eða reyna sjálfsvíg, og fylgjast skal vel með þeim meðan á meðferð stendur.

Safngreining á klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma, sýndi aukna hættu á sjálfsvígshegðun með þunglyndislyfjum samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Náið eftirlit með sjúklingum og sérstaklega sjúklingum í áhættuhópi skal viðhaft meðan á meðferð stendur, sérstaklega í upphafi meðferðar og eftir að skömmtum er breytt.

Upplýsa skal sjúklinga (og þá sem annast um þá) um nauðsyn þess að fylgjast vel með einkennum um klíníska versnun af einhverju tagi, sjálfsvígshegðun eða sjálfsvígshugsanir og óvenjulegar breytingar á hegðun sem og nauðsyn þess að ráðfæra sig strax við lækni ef þessi einkenni koma fram.

Í styttri klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með alvarlegar geðlæggðarlotur í geðhvarfasjúkdómi, kom fram aukin hættu á sjálfsvígstengdum hugsunum/hegðun hjá ungum fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) sem fengu quetiapin samanborið við þá sem fengu lyfleysu (3,0% á móti 0%, talið í sömu röð).

Áhrif á efnaskipti

Þar sem merkjanleg hættu er á neikvæðum áhrifum á efnaskipti, þ.m.t. breytingar á þyngd, glúkósa í blóði (sjá blóðsykurshækkun) og lípíðum, sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum, skal meta efnaskiptaþætti sjúklings við upphaf meðferðar og bregðast reglulega við breytingum á þessum þáttum meðan á meðferð stendur. Neikvæð áhrif á þessa þætti skal meðhöndla klínískt eins og við á (sjá einnig kafla 4.8).

Utanstrýtueinkenni:

Aukin tíðni utanstrýtueinkenna kom fram við notkun quetiapins í samanburði við lyfleysu í klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð við alvarlegum geðlæggðarlotum í geðhvarfasjúkdómi (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Notkun quetiapins hefur verið tengd við hvíldaróþoli (akathisia), sem einkennist af eirðarleysi sem veldur huglægum óþægindum eða streitu, og þörf fyrir að vera á hreyfingu, sem oft veldur því að sjúklingur er ófær um að sitja eða standa kyrr. Líklegast er að þetta gerist á fyrstu vikum meðferðar. Skaðlegt getur verið að stækka skammta hjá sjúklingum með þessi einkenni.

Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia):

Ef vart verður einkenna um síðkomna hreyfitruflun á að íhuga að minnka skammta eða hætta notkun quetiapins. Einkenni um síðkomna hreyfitruflun geta versnað eða jafnvel komið fram eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.8).

Svefnhöfgi (somnia) og sundl:

Meðferð með quetiapini hefur verið tengd við svefnhöfga og tengd einkenni, eins og sljóleika (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum á meðferð sjúklinga með geðlægd vegna geðhvarfasjúkdóms, hófust þessi einkenni venjulega á fyrstu þremur dögum meðferðar og voru aðallega væg eða í meðallagi alvarleg. Sjúklingar sem finna fyrir miklum svefnhöfga geta þurft á tíðara eftirliti að halda í að minnsta kosti 2 vikur frá upphafi svefnhöfga eða þar til einkennin ganga til baka og hafa verður í huga hvort hætta á meðferð.

Réttstöðulágþrýstingur:

Meðferð með quetiapini hefur verið tengd réttstöðulágþrýstingi og sundl tengdu því (sjá kafla 4.8) sem, líkt og svefnhöfgi, byrjar yfirleitt þegar verið er að stækka skammta í upphafi meðferðar. Þetta getur aukið tíðni slysa (byltur), sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum. Því skal brýna fyrir sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir þekkja hugsanleg áhrif meðferðarinnar.

Quetiapin á að nota með varúð hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúkdóm í heilaeðum eða aðra sjúkdóma þegar hætta er á lágþrýstingi. Minnka skal skammta eða auka skammta hægar ef réttstöðulágþrýstingur kemur fram, sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi hjarta- eða æðasjúkdóma.

Flog (seizures):

Í klínískum samanburðarrannsóknum var enginn munur á tíðni floga hjá sjúklingum sem fengu quetiapin eða lyfleysu. Engin gögn liggja fyrir um tíðni floga hjá sjúklingum með sögu um flogasjúkdóm. Eins og á við um önnur geðrofslyf, er mælt með að gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með sögu um flog (sjá kafla 4.8).

Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome):

Illkynja sefunarheilkenni hefur verið tengt við meðferð með geðrofslyfjum, þ.m.t. quetiapini (sjá kafla 4.8). Klínísk einkenni eru t.d. ofurhiti, breytt andlegt ástand, vöðvastífni, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu og hækkun á kreatín fosfókínasa. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun quetiapins og veita viðeigandi lyfjameðferð.

Alvarleg daufkyrningafæð (neutropenia) og kyrningahráp:

Greint hefur verið frá alvarlegri daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga $<0,5 \times 10^9/l$) í klínískum rannsóknum með quetiapini. Flest tilvik alvarlegrar daufkyrningafæðar hafa komið fram innan nokkurra mánaða frá upphafi meðferðar með quetiapini. Engin augljós tengsl voru við skammtastærð. Banvæn tilfelli hafa komið fram eftir markaðssetningu. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir daufkyrningafæð eru meðal annars fyrirliggjandi lágt gildi hvíttra blóðkorna (white cell count, WBC) og saga um daufkyrningafæð af völdum lyfja. Þó voru sum tilfelli hjá sjúklingum sem voru ekki með undirliggjandi áhættuþætti. Hætta skal meðferð með quetiapini hjá sjúklingum með fjölda daufkyrninga $<1,0 \times 10^9/L$. Fylgjast skal með einkennum sýkinga hjá sjúklingum og fylgjast með fjölda daufkyrninga (þar til þeir fara yfir $<1,0 \times 10^9/L$) (sjá kafla 5.1).

Hafa skal daufkyrningafæð í huga hjá sjúklingum með sýkingu eða hita, sérstaklega ef ekki eru til staðar augljósir áhættuþættir, og meðhöndla skal hana klínískt eins og við á.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina strax frá tilkomu einkanna sem eru í samræmi við kyrningahráp eða sýkingu (t.d. hita, þröttleysi, svefnþrunga, eða hálsærindum) meðan á meðferð með Seroquel stendur. Mæla skal strax gildi hvíttra blóðkorna og daufkyrninga (Absolute Neutrophil Count [ANC]), sérstaklega ef áhættuþættir eru ekki til staðar.

Milliverkanir:

Sjá einnig kafla 4.5.

Þegar quetiapín er notað samhliða öflugum lifrarenímahvötum s.s. carbamazepíni eða fenýtóíni lækkar plasmabéttni quetiapíns verulega og getur það haft áhrif á verkun quetiapíns meðferðar. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum sem nota lifrarenímhvata ef læknirinn metur að ávinningur quetiapíns meðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarenímhvata.

Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensímhvata gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki hvetur lifrarením (t.d. natríumvalproat).

Þyngd

Skýrt hefur verið frá þyngdaraukningu hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með quetiapíni, fylgjast skal með og meðhöndla þyngdaraukningu eins og við á í samræmi við þær leiðbeiningar fyrir geðrofslyf sem notaðar eru (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Blóðsykurshækkun

Mjög sjaldan hefur verið greint frá blóðsykurshækkun og/eða myndun eða versnun sykursýki, stundum í tengslum við ketónblóðsýringu eða dá, þ.m.t. banvænum tilfellum (sjá kafla 4.8). Í sumum tilfellum hefur áður verið greint frá þyngdaraukningu sem gæti verið áhættuþáttur. Mælt er með viðeigandi eftirliti í samræmi við leiðbeiningar fyrir það geðrofslyf sem notað er. Fylgjast skal með einkennum blóðsykurshækkunar (svo sem tíðum þorsta, tíðum þvaglátum, ofáti og þröttleysi) hjá sjúklingum sem fá geðrofslyf, þ.m.t. quetiapín, og hjá sjúklingum með sykursýki eða með áhættuþætti sykursýki skal fylgjast reglulega með hvort stjórn á glúkósa versni. Fylgjast skal reglulega með þyngd.

Lípíð

Greint hefur verið frá hækkun þríglýseríða, LDL- og heildarkólesteróls og lækun HDL kólesteróls í klínískum rannsóknum á quetiapíni (sjá kafla 4.8). Allar lípíð breytingar skal meðhöndla með viðeigandi meðferð.

Lenging á QT

Í klínískum rannsóknum og við notkun í samræmi við SPC hefur quetiapín ekki verið tengt þrálátri aukningu á algildum (absolute) QT bilum. Eftir markaðssetningu hefur lenging á QT komið fram við notkun quetiapíns í eðlilegum skömmtum (sjá kafla 4.8) og í ofskömmtum (sjá kafla 4.9). Eins og við á um önnur geðrofslyf skal gæta varúðar þegar quetiapín er ávísað handa sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um lengingu á QT. Einnig skal gæta varúðar þegar quetiapín er ávísað annaðhvort með lyfjum sem þekkt er að auka QT bilið eða samhliða sefandi lyfjum (neuroleptics), sérstaklega hjá öldruðum, sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT, hjartabilun, hjartastækkun, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun (sjá kafla 4.5).

Hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólga

Greint hefur verið frá hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólgu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, en ekki hefur verið sýnt fram á orsakatengsl við quetiapín. Endurmeta skal meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á um hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólgu.

Fráhvarf

Bráðum fráhvarfseinkennum eins og svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgangi, uppköstum, sundli og óróleika hefur verið lýst þegar meðferð með quetiapíni hefur skyndilega verið hætt. Mælt er með að dregið sé smám saman úr skömmtum á einni til tveimur vikum þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.8).

Aldraðir sjúklingar með geðrof tengd elliglöpum

Notkun quetiapíns til meðferðar hjá sjúklingum með geðrof tengd elliglöpum er ekki viðurkennd.

Með sumum ódæmigerðum (atypical) geðrofslyfjum hefur sést um 3-föld aukning áhættu hvað varðar aukaverkanir á heilaæðar (cerebrovascular) í slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá þýði með elliglöp. Ekki er þekkt af hverju þessi aukna áhætta stafar. Ekki er hægt að útiloka aukna

áhættu fyrir önnur geðrofslyf eða önnur sjúklingaþýði. Gæta skal varúðar við notkun quetiapins hjá sjúklingum þegar áhættuþættir heilablóðfalls eru til staðar.

Í safngreiningu á ódæmigerðum geðrofslyfjum hefur verið greint frá aukinni áhættu aldraðra sjúklinga með geðrof tengd elligliðum á að deyja samanborið við lyfleysu.

Þó var dánartíðni sjúklinga í tveimur 10-vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu og quetiapín hjá sama sjúklingaþýði (n=710, meðalaldur 83 ár, á bilinu 56-99 ára) 5,5% á móti 3,2% fyrir lyfleysuhópin.

Ýmsar orsakir voru fyrir dauða sjúklinganna í þessum rannsóknum sem voru í samræmi við það sem búast má við fyrir þýðið. Þessar niðurstöður staðfesta ekki að orsakasamband sé á milli quetiapín meðferðar og dauðsfalla hjá öldruðum sjúklingum með elliglið.

Kyngingartregða

Greint hefur verið frá kyngingartregðu (sjá kafla 4.8) við notkun quetiapín. Nota skal quetiapín með varúð hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá svelgju lungnabólgu (aspiration pneumonia).

Hægðatregða og stífla í þörmum

Hægðatregða er áhættuþáttur stíflu í þörmum. Greint hefur verið frá hægðatregðu og stíflu í þörmum í tengslum við quetiapín (sjá kafla 4.8 Aukaverkanir). Meðal annars hefur verið greint frá banvænum tilvikum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá stíflu í þörmum, þ.m.t. þeir sem nota fleiri en eitt lyf samhliða sem draga úr þarmahreyfingum og/eða greina hugsanlega ekki frá einkennum hægðatregðu. Meðhöndla skal sjúklinga með stíflu í þörmum/garnastíflu með nánu eftirliti og tafarlausri umönnun.

Bláæðasegarek (venous thromboembolism, VTE)

Greint hefur verið frá bláæðasegareki í tengslum við notkun geðrofslyfja. Þar sem sjúklingar sem fá geðrofslyf eru oft með áunna áhættuþætti fyrir bláæðasegareki, skal bera kennsl á alla hugsanlega áhættuþætti fyrir bláæðasegareki áður en og meðan á meðferð með quetiapín stendur og grípa til fyrirbyggjandi ráðstafana.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Í tilfellum sem komu fram eftir markaðssetningu, en ekki voru áhættuþættir til staðar í öllum tilfellum, voru áhættuþættir, sem vítað er að tengjast brisbólgu, eins og hækkun þríglýseríða (sjá kafla 4.4), gallsteinar og áfengisneysla, til staðar hjá mörgum sjúklinganna.

Frekari upplýsingar

Upplýsingar um quetiapín sem notað er ásamt divalproexi eða litíum við bráðum, meðalalvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum eru takmarkaðar; engu að síður þóldist samsett meðferð vel (sjá kafla 4.8 og 5.1). Niðurstöðurnar sýndu samverkandi áhrif í viku 3.

Mjólkursykur (laktósi)

Seroquel töflur innihalda mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem áhrif quetiapíns beinast að mestu að miðtaugakerfinu ber að gæta varúðar við samhliða notkun quetiapíns og annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið sem og alkóhóls.

Cýtókróm P450 (CYP) 3A4 er það ensím sem að mestu leyti sér um cýtókróm P450 miðluð umbrot quetiapíns. Samhliða notkun quetiapíns (25 mg) og ketoconazols, CYP 3A4 hemill, í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli 5- til 8-faldri aukningu á AUC quetiapíns. Með þetta til hliðsjónar er samhliða notkun quetiapíns og CYP3A4 hemla frábending.

Auk þess er ekki mælt með neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með quetiapín stendur.

Í fjölskammta rannsókn á sjúklingum til að meta lyfjahvörf quetiapíns fyrir og meðan á meðferð með carbamazepíni (þekktum lifrarensímhvata) stóð yfir kom fram að carbamazepín eykur úthreinsun quetiapíns marktækt. Þessi aukning á úthreinsun minnkaði altæka útsetningu fyrir quetiapíni (mælt sem AUC) að meðaltali í um 13% af því sem var þegar quetiapín er notað eitt sér; þó að meiri áhrif hafi komið fram hjá sumum sjúklingum.

Afleiðing þessarar milliverkunar getur verið minni plasmabéttni sem getur haft áhrif á verkun quetiapíns meðferðarinnar. Samhliða notkun quetiapíns og fenýtóíns (annar frymisagnarensímhvati) jók úthreinsun quetiapíns um það bil 450%. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum sem nota lifrarensímhvata ef læknirinn metur að ávinningur quetiapíns meðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensímhvatans.

Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun lifrarensímhvatans gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki hvetur lifrarensím (t.d. natríumvalproat) (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvörf quetiapíns breyttust ekki marktækt við samhliða notkun þunglyndislyfjanna imipramíns (þekktur CYP 2D6 hemill) eða fluoxetíns (þekktur CYP 3A4 og CYP 2D6 hemill).

Geðrofslyfin risperidon og haloperidol höfðu ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf quetiapíns við samhliða notkun. Samhliðanotkun quetiapíns og thioridazíns olli um 70% aukningu á úthreinsun quetiapíns.

Lyfjahvörf quetiapíns breyttust ekki við samhliðanotkun með cimetidíni.

Lyfjahvörf litíums breyttust ekki við samhliðanotkun með quetiapín.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og SEROQUEL PROLONG var borið saman við lyfleysu og SEROQUEL PROLONG hjá fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð, var tíðni utanstrýtutengdra aukaverkana (sérstaklega skjálfta), svefnhöfða, og þyngdaraukningar hærrí hjá hópnum sem fékk litíum til viðbótar samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu til viðbótar (sjá kafla 5.1).

Við samhliðanotkun natríumvalproats og quetiapíns breyttust lyfjahvörf þeirra ekki að því marki að það hefði klínísku þýðingu. Í aftursæri rannsókn á börnum og unglíngum sem fengu valproat, quetiapín eða bæði, var tíðni hvítfrumnafeðar og dauþyrningafeðar hærrí hjá þeim sem fengu samsetta meðferð samanborið við þá sem fengu meðferð með einu lyfi.

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum við algeng lyf við hjarta- og æðasjúkdómum.

Gæta skal varúðar þegar quetiapín er notað samhliða lyfjum sem þekkt eru að valda ójafnvægi blóðsalta eða auka QT bilið.

Greint hefur verið frá fólkskum jákvæðum niðurstöðum úr ensímónæmismælingum á methadóni og þríhrínglaga þunglyndislyfjum hjá sjúklingum sem hafa tekið quetiapín.

Mælt er með að vafasamar niðurstöður úr ónæmismælingum verði staðfestar með viðeigandi litskiljuaðferð (chromatographic technique).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Fyrsti þriðjungur

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (þ.e. milli 300-1.000 þunganir), þ.m.t. skýrslur um einstaka tilvik og nokkrar áhorfsrannsóknir, og gefa þær ekki til kynna aukna hættu á vansköpun af völdum meðferðar. Þó er ekki hægt að draga ákveðnar ályktanir enn út frá öllum

fyrirliggjandi upplýsingum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Því skal einungis nota quetiapín á meðgöngu ef ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu.

Síðasti þriðjungur

Nýburar sem eru útsettir fyrir geðrofslyfjum (þar með talið quetiapíni) á síðasta þriðjungi meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir, þ.m.t. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og staðið yfir í mislangan tíma eftir fæðingu. Greint hefur verið frá æsingi, ofspennu vöðva, vanspennu vöðva, skjálfta, svefnhöfuga, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal hafa náð eftirlit með nýburum.

Brjóstgjöf

Byggt á mjög takmörkuðum upplýsingum úr birtum gögnum um útskilnað quetiapíns í brjóstamjólk, virðist útskilnaður quetiapíns við lækningalega skammta vera ekki alltaf sá sami. Vegna skorts á fullnægjandi gögnum, verður að byggja ákvörðum um hvort hætta skuli brjóstgjöf eða stöðva meðferð með Seroquel á ávinningi brjóstgjafar fyrir barnið og ávinningi meðferðar fyrir móður.

Frjósemi

Áhrif quetiapíns á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Áhrif sem tengjast auknu prolaktín-magni sáust hjá rottum, en þetta skiptir ekki máli fyrir menn (sjá kafla 5.3 forklínískar upplýsingar).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aðalverkun quetiapíns er á miðtaugakerfið og því getur það haft áhrif á athafnir sem krefjast árvekni. Því skal ráðleggja sjúklingum að hvorki aka né stjórna tækjum fyrir en áhrifin á viðkomandi liggja fyrir.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir quetiapíns sem greint hefur verið frá ($\geq 10\%$) eru svefnhöfgi, sundl, munnþurrkur, höfuðverkur, fráhrarfseinkenni, hækkun á gildum þríglyseríða í sermi, hækkun á heildarkólesteróli (aðallega LDL kólesteróli), lækkun á HDL kólesteróli, þyngdaraukning, lækkun hemóglóbíns og utanstrýtueinkenni.

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með quetiapíni, er talin upp hér að neðan (Tafla 1) í samræmi við þá uppsetningu sem Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995) mælir með.

Tafla 1 Aukaverkanir í tengslum við meðferð með quetiapíni

Tíðni aukaverkana er flokkuð í samræmi við eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkun	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>	Lækkun hemóglóbíns ²²	Hvítfrumna-fæð ^{1, 28} , fækkun daufkyrninga, fjölgun eósínfíkla ²⁷	Blóðflagnafæð, blóðleysi, fækkun blóðflagna ¹³	Kyrningahrap ²⁶		Daufkyrninga-fæð ¹

Aukaverkun	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Ónæmiskerfi</i>			Ofnæmi (þ.m.t. ofnæmisviðbrögð í húð)		Bráða-ofnæmi ⁵	
<i>Innkirtlar</i>		Hækkað prólaktín í blóði ¹⁵ , lækkað heildar T ₄ ²⁴ , lækkað óbundið T ₄ ²⁴ , lækkað heildar T ₃ ²⁴ hækkað TSH ²⁴	Lækkað óbundið T ₃ ²⁴ , Vanstarfsemi skjaldkirtils ²¹		Óviðeigandi seyting þvagtemprandi hormóns	
<i>Efnaskipti og næring</i>	Hækkun á gildum þríglýseríða í sermi ^{10,30} Hækkun á heildar-kólesteróli (aðallega LDL kólesteróli) ^{11,30} Lækkun á HDL kólesteróli ^{17,30} , Þyngdaraukning ^{8,30}	Aukin matarlyst, hækkun glúkósa í blóði að gildum fyrir of háan blóðsykur ^{6,30}	Blóðnatríum-lækkun ¹⁹ , Sykursýki ^{1,5}	Efnaskiptaheilkenni ²⁹	Versnun sykursýki	
<i>Geðræn vandamál</i>		Óeðlilegir draumar og martraðir, sjálfsvígs-hugsanir og sjálfsvígs-hegðun ²⁰		Svefnganga og tengdir atburðir, eins og að tala í svefni og svefntengd átröskun		
<i>Taugakerfi</i>	Sundl ^{4,16} , svefnhöfgi ^{2,16} , höfuðverkur, utanstrýtu-einkenni ^{1,21}	Tormæli	Flog ¹ , fótaóeirð, síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia) ^{1,5} , yfirlið ^{4,16}			

Aukaverkun	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Hjarta</i>		Hraðtaktur ⁴ , hjartsláttartruflanir ²³	Lenging QT bils ^{1, 12, 18} Hægsláttur ³²			
<i>Augu</i>		Þokusýn				
<i>Æðar</i>		Réttstöðuþrýstingsfall ^{4, 16}		Bláæðasegarek ¹		
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>		Mæði ²³	Nefslímubólga			
<i>Meltingarfæri</i>	Munnþurrkur	Hægðatregða, meltingartruflanir, uppköst ²⁵	Kyngingar-tregða ⁷	Brisbólga ¹ , Stífla í þörmum/garna-stífla		
<i>Lifur og gall</i>		Hækkun á alanín amínó-transferasa (ALT) í sermi ³ Hækkun á gamma-GT gildum ³	Hækkun á aspartat transamínasa (AST) í sermi ³	Gula ⁵ , lifrabólga		
<i>Húð og undirhúð</i>					Ofnæmisbjúgur ⁵ , Stevens-Johnson heilkenni ⁵	Eitrunardrep í húðþekju, regnbogaroðasótt
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>					Rákvöðvalýsa	
<i>Nýru og þvaggfæri</i>			Þvaggteppa			
<i>Meðganga, sængurlega og burðarmál</i>						Fráhvarfsheilkenni hjá nýbura ³¹
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Kynlífsvanstarfsemi	Standpína (priapism), mjólkurmyndun, þroti í brjóstum, truflanir á tíðahring		

Aukaverkun	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Fráhvarfs-einkenni ^{1,9}	Vægt þróttleysi, bjúgur á útlimum, skapstygð, hiti		Illkynja sefunarheilkenni ¹ , lágur líkamshiti		
<i>Rannsóknar-niðurstöður</i>				Hækkun á kreatínínfosfókínasa í blóði ¹⁴		

- (1) Sjá kafla 4.4
- (2) Svefnhöfgi getur komið fram, venjulega á fyrstu tveimur vikum meðferðar og hverfur yfirleitt við áframhaldandi meðferð með quetiapini.
- (3) Einkennalaus hækkun (breyting frá eðlilegu gildi í > þreföld efri mörk eðlilegs gildis á einhverjum tímapunkti) á transamínösum (ALT, AST) í sermi eða á gamma-GT-gildum hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem fengið hafa quetiapin. Þessar hækkunir gengu yfirleitt til baka við áframhaldandi meðferð með quetiapini.
- (4) Eins og á við um önnur sefandi lyf með alfa 1 adrenvirka hamlandi verkun getur quetiapin almennt valdið réttstöðubrýstingsfalli, ásamt sundli, hraðtakti og hjá sumum sjúklingum yfirliði, sérstaklega í upphafi þegar verið er að hækka skammtinn. (Sjá kafla 4.4.).
- (5) Útreikningur á tíðni þessara aukaverkana eru eingöngu byggðir á upplýsingum sem fengnar eru eftir markaðssetningu lyfsins.
- (6) Glúkósi í blóði, fastandi ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmól/l) eða glúkósi í blóði, ekki fastandi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmól/l), í að minnsta kosti eitt skipti.
- (7) Fjölgun tilvika af kyngingartregðu við meðferð með quetiapini í samburði við lyfleysu kom einungis fram í klínískum rannsóknum á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi.
- (8) Byggt á >7% aukinni líkamsþyngd frá grunnildi. Kemur aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar hjá fullorðnum.
- (9) Greint hefur verið frá eftirfarandi fráhvarfseinkennum aðallega í bráðum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð með samburði við lyfleysu, þar sem mat var lagt á fráhvarfseinkenni: svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgang, uppköst, sundl og óróleika. Tíðni þessara aukaverkana minnkaði marktækt einni viku eftir að meðferð var hætt.
- (10) Þríglýseríð ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmól/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmól/l) (sjúklingar < 18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki.
- (11) Kólesteról ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmól/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmól/l) (sjúklingar < 18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki. Aukning á LDL kólesteróli um ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmól/l) er algeng. Meðalbreyting hjá sjúklingum þar sem aukning sást var 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmól/l).
- (12) Sjá texta hér fyrir neðan.
- (13) Blóðflögur $\leq 100 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti.
- (14) Byggt á aukaverkanatilkyningum um kreatínínfosfókínasa í blóði úr klínískum rannsóknum sem tengist ekki illkynja sefunarheilkenni.
- (15) Prólaktín gildi (sjúklingar > 18 ára): > 20 μgdl (> 360 μgdl) > 30 μgdl (> 304 μgdl) óháð því hvenær.
- (16) Getur valdið falli.
- (17) HDL kólesteról: < 40 mg/dl (1,025 mmól/l) karlar; < 50 mg/dl (1,282 mmól/l) konur óháð því hvenær.
- (18) Tilfelli sjúklinga þar sem tilfærsla QT er frá < 450 msek. til ≥ 450 msek. með ≥ 30 msek. aukningu. Í klínískum rannsóknum með lyfleysu og quetiapin er meðal breyting og tilfelli sjúklinga sem sýna klínískt marktæk gildi svipuð hjá quetiapini og lyfleysu.
- (19) Breyting úr > 132 mmól/l í ≤ 132 mmól/l í að minnsta kosti eitt skipti.
- (20) Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun meðan á meðferð með quetiapini stendur eða stuttu eftir að henni er hætt (sjá kafla 4.4 og 5.1).
- (21) Sjá kafla 5.1.
- (22) Lækkun á hemóglóbíni í ≤ 13 g/dl (8,07 mmól/l) hjá körlum, ≤ 12 g/dl (7,45 mmól/l) hjá konum, í að minnsta kosti eitt skipti, kom fram hjá 11% sjúklinga sem tók quetiapin í öllum rannsóknum, þ.m.t. opnum framlengdum rannsóknum. Hámarkslækkun hemóglóbíns var að meðaltali -1,50 g/dl hjá þessum sjúklingum.
- (23) Þessi tilvik áttu sér oft stað þar sem fyrir var hraðtaktur, sundl, réttstöðubrýstingsfall, og/eða undirleggjandi hjarta-eða öndunarfarærasjúkdómur.
- (24) Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á heildar T₄, óbundnu T₄, heildar T₃, óbundnu T₃ eru skilgreindar sem $< 0,8$ x LLN (pmól/l) og breyting á TSH er > 5 ma.e./l á hvaða tímapunkti sem er.
- (25) Byggt á aukinni tíðni uppkasta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).

- (26) Byggt á breytingu á fjölda daufkýrninga frá $\geq 1,5 \times 10^9/l$ við upphaf í $< 0,5 \times 10^9/l$ á hvaða tímapunkti sem er meðan á meðferð stendur og byggt á sjúklingum með alvarlega daufkýrningafæð ($< 0,5 \times 10^9/l$) og sýkingu meðan allar klínískar rannsóknir með quetiapini stóðu yfir (sjá kafla 4.4).
- (27) Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á eósínfíklum eru skilgreindar sem $> 1 \times 10^9$ frumur/l á einhverjum tímapunkti.
- (28) Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á fjölda hvíttra blóðfrumna eru skilgreindar sem $\leq 3 \times 10^9$ frumur/l á einhverjum tímapunkti.
- (29) Byggt á aukaverkanatilkynningum um efnaskiptaheilkenni úr öllum klínískum rannsóknum með quetiapini.
- (30) Hjá sumum sjúklinganna versnaði fleiri en einn efnaskiptaþáttur, þ.e. þyngd, blóðsykur og blóðfita, í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4).
- (31) Sjá kafla 4.6.
- (32) Getur komið við upphaf eða fljótlega eftir upphaf meðferðar og getur verið tengt lágþrýstingi og/eða yfirliði. Tíðni er byggð á aukaverkanatilkynningum um hægslátt og tengdar verkanir í öllum klínískum rannsóknum með quetiapini.

Greint hefur verið frá tilfellum um lengingu á QT, sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmia), skyndilegum óútskýrðum dauða, hjartastoppi og „torsades de pointes“ við notkun sefandi lyfja og eru talin tengjast þessum lyfjaflokki.

Börn

Sömu aukaverkanir og taldar eru upp hér að ofan fyrir fullorðna á að hafa í huga fyrir börn og unglunga. Eftirfarandi tafla sýnir þær aukaverkanir sem eru algengari hjá börnum og unglungum (10-17 ára) en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem hafa ekki komið fram hjá fullorðnum.

Tafla 2 Aukaverkanir hjá börnum og unglungum sem tengjast meðferð með quetiapini sem komu fram í hærri tíðni en hjá fullorðnum, eða komu ekki fram hjá fullorðnum

Tíðni aukaverkana er flokkuð samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($>1/10$), algengar ($>1/100$, $<1/10$), sjaldgæfar ($>1/1.000$, $<1/100$), mjög sjaldgæfar ($>1/10.000$, $<1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$).

Aukaverkun	Mjög algengar	Algengar
Innkirtlar	Hækkun prólaktíns ¹	
Efnaskipti og næring	Aukin matarlyst	
Taugakerfi	Utanstrýtuheilkenni ^{3,4}	Yfirlið
Æðar	Hækkaður blóðþrýstingur ²	
Öndunarferi, brjósthól og miðmæti		Nefslímubólga
Meltingarferi	Uppköst	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Skapstyggð ³

1. Prólaktíngildi (sjúklingar <18 ára): $>20 \mu g/l$ ($>869,56 \text{ pmól/l}$) karlar; $>26 \mu g/l$ ($>1130,428 \text{ pmól/l}$) konur hvenær sem er. Hjá minna en 1% sjúklinga voru prólaktíngildin hærri en $100 \mu g/l$.
2. Byggt á tilfærslu yfir klínískt marktæk viðmið (aðlagð úr mælikvarða National Institute of Health) eða meira en 20mmHg hækkun slagbilsþrýstings eða meira en 10mmHg hækkun þanbilsþrýstings óháð tímasetningu í tveimur bráðum (3-6 vikur) samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá börnum og unglungum.
3. Athugið: Tíðnin er sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum en tengist hugsanlega mismunandi klínískum áhrifum á börn og unglunga samanborið við fullorðna.
4. Sjá kafla 5.1.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Almennt séð voru einkennin sem greint var frá afleiðing af ýktum lyfjafræðilegum áhrifum virka efnisins sem eru þekkt, s.s. svefnhöfgi og róandi áhrif, hraðtaktur og lágþrýstingur. Ofskömmun getur valdið lengingu QT bils, flogum, síflogum, rákvöðvalýsu, öndunarbælingu, þvagteppu, ringlun, óráði og/eða æsingi, dái og dauðsföllum. Sjúklingar með undirliggjandi, alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm geta verið í aukinni hættu vegna áhrifa ofskömmunar. (Sjá kafla 4.4, Réttstöðulágþrýstingur).

Meðhöndlun ofskömmunar

Ekkert sérstakt móteitur er til gegn quetiapini. Ef fram koma alvarleg einkenni skal hafa í huga að sjúklingur kann að hafa tekið fleiri lyf og mælt er með meðhöndlun á gjörgæsludeild, þar á meðal að tryggja og viðhalda opnum öndunarvegi, tryggja fullnægjandi súrefnismettun og loftskipti og fylgjast með og styðja hjarta- og æðakerfi.

Samkvæmt birtum greinum má gefa physostigmin, 1-2 mg (undir stöðugu eftirliti með hjartalínuriti) sjúklingum með óráð og æsing og skýrt andkólínvirkt heilkenni. Þetta er ekki ráðlagt sem stöðluð meðferð vegna hugsanlegra neikvæðra áhrifa physostigmíns á leiðni í hjarta. Physostigmin má nota ef ekkert óeðlilegt kemur fram á hjartalínuriti. Ekki nota physostigmin ef taktruflanir, gáttasleglarof eða breikkun QRS er til staðar.

Þó svo að hindrun á frásogi eftir ofskömmun hafi ekki verið rannsökuð á að íhuga magaskolun við alvarlegar eitranir og ef hægt er að framkvæma slíkt innan við klukkustund frá inntöku. Íhuga skal gjöf á lyfjakolum og hægðalosandi lyfjum.

Í tilfelli ofskömmunar quetiapins, skal meðhöndla óviðráðanlegan lágþrýsting (refractory hypotension) með viðeigandi úrræðum eins og t.d. vökvagjöf í æð og/eða adrenvirkum efnum. Forðast skal notkun adrenalíns og dópamíns, þar sem beta örvun getur lækkað blóðþrýstinginn enn frekar þegar um er að ræða quetiapin örvaða alfa-hömlun.

Sjúklingur skal vera áfram undir ströngu eftirliti þar til hann hefur náð sér.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðrofslyf

ATC flokkur: N 05 AH 04

Verkunarháttur:

Quetiapin er ódæmigert geðrofslyf. Quetiapin og virka umbrotsefnið í plasma hjá mönnum, norquetiapin, milliverka við ýmsa viðtaka taugaboðefna. Quetiapin og norquetiapin hafa sækni í serótónínviðtaka (5HT₂) og dópamín D₁ og D₂ viðtaka í heila. Þessi samsetning á viðtakablokkun, meiri sækni í 5HT₂ en D₂ viðtaka er talin eiga þátt í klínískt sefandi eiginleikum Seroquel og lágrí tíðni utanstrýtu (extrapyramidal) aukaverkana samanborið við dæmigerð geðrofslyf. Quetiapin og norquetiapin hafa ekki merkjanlega sækni í benzódíazepínviðtaka en mikla sækni í histamínviðtaka og α₁-adrenvirkaviðtaka, miðlungsmikla sækni í α₂-adrenvirkaviðtaka og miðlungsmikla til mikla sækni í nokkra múskarínviðtaka. Hömlun á NET og örvandi verkun norquetiapins að hluta til á 5HT_{1A} staði geta átt þátt í lyfjafræðilegum áhrifum Seroquel sem þunglyndislyf.

Lyfhrif:

Quetiapín er virkt í prófum sem gerð eru til að kanna sefandi virkni, s.s. skilyrta hliðrun (conditioned avoidance). Einnig vegur það upp áhrif dópamín viðtakaörva, hvort sem mælt er atferlislega eða raflífeðlisfræðilega, og eykur þéttni dópamínubrotsefna sem er taugaefnafræðileg vísbending um blokkun á D₂ viðtökum.

Í forklínískum prófum sem geta spáð fyrir um tilhneigingu lyfs að valda utanstrýtu aukaverkunum, er quetiapín frábrugðið dæmigerðum geðrofslyfjum og hefur óhefðbundna eiginleika. Quetiapín veldur ekki ofurnæmi í dópamín D₂ viðtökum við langtímanotkun. Quetiapín veldur aðeins vægum dástjarfa (catalepsy) í skömmtum sem blokka dópamín D₂ viðtaka. Sérþækni quetiapíns á limbíska kerfið sést á því að við langtímanotkun veldur það afskautandi blokkun á mesólimbískum en ekki á nigrostriatal taugafrumum sem innihalda dópamín.

Við bráða- og langtímanotkun quetiapíns hjá haloperídol næmum Cebus öpum og Cebus öpum sem ekki höfðu fengið lyfið áður, hefur quetiapín aðeins lágmarks tilhneigingu til að valda truflun í vöðvaspennu (sjá kafla 4.8).

Verkun:

Geðklofi

Í þremur klínískum samanburðarrannsóknunum á Seroquel og lyfleysu hjá sjúklingum með geðklofa, þar sem notaðir voru mismunandi skammtar af quetiapíni, sást enginn munur á tíðni utanstrýtu aukaverkana eða á samhliðanotkun andkólínvirkra lyfja. Í samanburðarrannsókn á lyfleysu og Seroquel þar sem notaðir voru fastir skammtar af Seroquel á bilinu frá 75 til 750 mg/sólarhring benti ekkert til aukinna utanstrýtu aukaverkana eða aukningar samhliðanotkun andkólínvirkra lyfja. Langvarandi verkun Seroquel í að fyrirbyggja bakslag (relapses) í geðklofa hefur ekki verið staðfest í blindum klínískum rannsóknunum. Í opnum klínískum rannsóknunum (open label) hjá sjúklingum með geðklofa viðhélt quetiapín klínískum ávinningi við áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem sýndu svörum í byrjun meðferðar og bendir það til einhverrar langvarandi verkunar.

Geðhvarfasjúkdómur

Í fjórum klínískum samanburðarrannsóknunum með lyfleysu var lagt mat á Seroquel skammta allt að 800 mg/sólarhring til meðferðar við í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum. Í tveimur af rannsóknunum var lyfið gefið eitt sér og í tveimur var lyfið gefið sem viðbótarmeðferð með litíum eða divalproexi. Enginn munur var á milli hópanna sem fengu meðferð með Seroquel og lyfleysu hvað varðar tíðni utanstrýtu aukaverkana eða á samtímis notkun andkólínvirkra lyfja.

Við meðferð á í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum, hefur verið sýnt fram á að verkun Seroquel er meiri en lyfleysu til að draga úr geðhæðareinkennum á 3. og 12. viku, í tveimur rannsóknunum þar sem meðferð var án viðbótarlyfs. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi úr langtíma rannsóknunum sem sýna verkun Seroquel til að koma í veg fyrir síðari geðhæðar- eða þunglyndislotur. Upplýsingar um Seroquel ásamt divalproexi eða litíum við bráðum í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum í 3. og 6. viku eru takamarkaðar; engu að síður þoldist samsett meðferð vel. Niðurstöðurnar sýndu samverkandi áhrif í viku 3. Önnur rannsókn sýndi ekki samverkandi áhrif í viku 6.

Miðgildi skammts síðustu viku af Seroquel hjá svarendum var að meðaltali um 600 mg/sólarhring og um 85% þeirra fengu skammt á bilinu 400 til 800 mg/sólarhring.

Í fjórum klínískum rannsóknunum sem stóðu í 8 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlegar geðlæggðarlotur í geðhvarfasjúkdómi af tegund I eða II, hafði Seroquel 300 mg og 600 mg yfirburði í samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum varðandi útkomu gilda sem máli skipta: meðaltalsbati á MADRS þunglyndiskvarðanum og fyrir svörum sem er skilgreind sem að minnsta kosti 50% bati á heildarskori MADRS þunglyndiskvarðans frá grunnlínu.

Enginn munur var á því hve mikil áhrifin voru á milli þeirra sjúklinga sem fengu 300 mg skammt af Seroquel og þeirra sem fengu 600 mg skammt.

Í framhaldsfasa tveggja þessara rannsókna var sýnt fram á að langtíma meðferð sjúklinga, sem svöruðu meðferð með Seroquel 300 mg eða 600 mg, var áhrifarík í samanburði við meðferð með lyfleysu hvað varðar geðlægdareinkenni, en ekki hvað varðar geðhæðareinkenni.

Í tveimur rannsóknum á fyrirbyggjandi áhrifum á endurkomu þar sem mat var lagt á Seroquel í samsetningu með skapstillandi lyfjum, hjá sjúklingum með geðhæðar-, geðlægdar- eða blönduð skapbreytingarköst, reyndist samsetningin með Seroquel vera mun áhrifaríkari en einlyfjameðferð með skapstillandi lyfjum til að lengja tímann að endurkomu allra skapbreytinga (geðhæðar, blandaðrar eða geðlægdar). Seroquel var gefið tvisvar sinnum á sólarhring, samtals 400 mg til 800 mg á dag samhliða litíum eða valpróati.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og SEROQUEL PROLONG var borið saman við lyfleysu og SEROQUEL PROLONG hjá fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð, var mismunur á meðalhækkun á YMRS kvarða hjá þeim sem fengu litíum til viðbótar og hjá þeim sem fengu lyfleysu til viðbótar 2,8 stig og mismunur á hlutfalli þeirra sem svöruðu meðferð (skilgreint sem hækkun á YMRS skala um 50% frá grunnlínu) var 11% (79% hjá þeim sem fengu litíum til viðbótar á móti 68% hjá þeim sem fengu lyfleysu til viðbótar).

Í einni langtímarannsókn (allt að 2 ára meðferð) sem mat hindrun á endurkomu hjá sjúklingum með geðhæðar-, geðlægdar- eða blönduð skapbreytingarköst reyndist quetiapín vera áhrifaríkara en lyfleysa til að lengja tímann að endurkomu allra skapbreytinga (geðhæðar, blandaðrar eða geðlægdar), hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm af flokki I. Fjöldi sjúklinga með skapbreytingu var 91 (22,5%) í quetiapín hópnun, 208 (51,5%) í lyfleysuhópnum og 95 (26,1%) í litíumhópnum.

Þegar bornar eru saman áframhaldandi meðferðir með quetiapíni eða skipti yfir í litíum hjá sjúklingum sem svöruðu quetiapíni, gáfu niðurstöðurnar til kynna að skipti yfir í litíum virtust ekki vera tengd lengri tíma fram að endurkomu skapbreytingar.

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að Seroquel er áhrifaríkt við geðklofa og geðhæð þegar það er gefið tvisvar á sólarhring, þrátt fyrir að helmingunartími quetiapíns sé u.þ.b. 7 klst. Niðurstöður úr PET (positron emission tomography) rannsókn styðja þetta enn frekar, en þar kom í ljós að binding quetiapíns við 5HT₂ og dópamín D₂ viðtaka helst í allt að 12 klst. Öryggi og verkun skammta sem eru stærri en 800 mg/sólarhring hefur ekki verið metið.

Öryggi

Í skammtíma, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á geðklofa og geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna svipuð og með lyfleysu (geðklofi: 7,8% fyrir quetiapín og 8,0% fyrir lyfleysu; geðhæð í geðhvarfasjúkdómi: 11,2% fyrir quetiapín og 11,4% fyrir lyfleysu). Utanstrýtueinkenni komu oftast fram hjá sjúklingum sem fengu quetiapín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í skammtíma, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á alvarlegu þunglyndi og geðlægd í geðhvarfasjúkdómi. Í skammtíma samanburðarrannsóknum með lyfleysu, á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 8,9% fyrir quetiapín samanborið við 3,8% fyrir lyfleysu. Í skammtíma, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og einu lyfi, á alvarlegu þunglyndi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 5,4% fyrir Seroquel Prolong og 3,2% fyrir lyfleysu. Í skammtíma einlyfjasamanburðarrannsókn með lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með alvarlegt þunglyndi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 9,0% fyrir Seroquel Prolong og 2,3% fyrir lyfleysu. Bæði í geðlægd í geðhvarfasjúkdómi og alvarlegu þunglyndi fór tíðni einstakra aukaverkana (t.d. hvíldaróþols (akathisia), utanstrýtukvilla, skjálfta, hreyfingatregðu, truflaðrar vöðvaspennu, óróleika, ósjálfráðra vöðvasamdrátta, skynhreyfiofvirgni og vöðvastífni) ekki yfir 4% í neinum meðferðarhópnum.

Í skammtíma (á bilinu 3 til 8 vikur) samanburðarrannsóknum með lyfleysu, og föstum skömmtum (50 mg/sólarhring til 800 mg/sólarhring), var meðalþyngdaraukning hjá sjúklingum sem fengu quetiapín á bilinu 0,8 kg fyrir 50 mg sólarhringsskammtinn til 1,4 kg fyrir 600 mg sólarhringsskammtinn (aukningin var minni hjá sjúklingum sem fengu 800 mg á sólarhring), samanborið við 0,2 kg hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hlutfall quetiapín meðhöndlaðra sjúklinga sem þyngdust um 7% eða meira af líkamsþyngd var á bilinu 5,3% fyrir 50 mg sólarhringsskammtinn til 15,5% fyrir 400 mg sólarhringsskammtinn (aukningin var minni hjá sjúklingum sem fengu 600 og 800 mg á sólarhring), samanborið við 3,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem lítúm og SEROQUEL PROLONG var borið saman við lyfleysu og SEROQUEL PROLONG hjá fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð komu fram vísbendingar um að samhliðanotkun SEROQUEL PROLONG og lítúms valdi fleiri aukaverkunum (63% á móti 48% hjá þeim sem fengu SEROQUEL PROLONG ásamt lyfleysu). Í niðurstöðum varðandi öryggi kom fram hærri tíðni utanstrýtueinkenna, 16,8% sjúklinga sem fengu lítúm til viðbótar og 6,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu til viðbótar greindu frá utanstrýtueinkennum, oftast var greint frá skjálfta, eða hjá 15,6% sjúklinga sem fengu lítúm til viðbótar og hjá 4,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu til viðbótar.

Tíðni svefnhöfða var hærri hjá þeim sem fengu SEROQUEL PROLONG og lítúm til viðbótar (12,7%) samanborið við þá sem fengu SEROQUEL PROLONG og lyfleysu til viðbótar (5,5%). Að auki var þyngdaraukning ($\geq 7\%$) við lok meðferðar algengari hjá þeim sem fengu lítúm til viðbótar (8,0%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu til viðbótar (4,7%).

Í langtíma rannsóknum á fyrirbyggingu bakslags var opið tímabil (sem stóð í 4 til 36 vikur) þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með quetiapíni, sem síðan var svo fylgt eftir með slembiröðuðu fráhrarfstímabili þar sem sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort quetiapín eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu quetiapín var meðal þyngdaraukning á opna tímabilinu 2,56 kg og eftir 48 vikur á slembiraðaða tímabilinu var meðalþyngdaraukning 3,22 kg, miðað við upphafsþyngd á opna tímabilinu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu var meðalþyngdaraukning á opna tímabilinu 2,39 kg og eftir 48 vikur á slembiraðaða tímabilinu var meðalþyngdaraukning 0,89 kg, miðað við upphafsþyngd á opna tímabilinu.

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengt elligliöpum, var tíðni aukaverkana á heilaeðar á hver 100 sjúklingaár ekki hærri hjá sjúklingum sem fengu quetiapín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í öllum skammtíma einlyfjasamanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með daufkyrningafjölda við grunnlínu $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var tíðni tilvika þar sem daufkyrningafjöldi breyttist í $< 1,5 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapíni samanborið við 1,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Tíðnin þar sem fjöldinn breyttist í $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ var sú sama (0,2%) hjá sjúklingum sem fengu quetiapín og sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í öllum klínískum rannsóknum (samanburðarrannsóknum með lyfleysu, opnum rannsóknum, samanburðarrannsóknum með virku lyfi) hjá sjúklingum með daufkyrningafjölda við grunnlínu $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var tíðni tilvika þar sem daufkyrningafjöldi breyttist í $< 0,5 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti 2,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapíni og tíðni tilvika þar sem tíðnin breyttist í $\geq 0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ var 0,21% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapíni.

Quetiapín meðferð hefur tengst skammtaháðri lækkun á skjaldkirtilshormónum. Tíðni breytinga á TSH var 3,2% fyrir quetiapín á móti 2,7% fyrir lyfleysu. Tíðni afturkræfra, hugsanlegra klínískt marktækra breytinga á bæði T3 eða T4 og TSH í þessum rannsóknum var mjög sjaldgæf og eru venjulega ekki tengdar klínískri vanstarfsemi skjaldkirtils með einkennum.

Lækkunin á heildar T₄ og óbundnu T₄ náði hámarki á fyrstu 6 vikum quetiapín meðferðar, en við langvarandi notkun varð ekki frekari lækkun. Hjá um það bil 2/3 tilfellanna gengu áhrifin á heildar og óbundið T₄ til baka, óháð því hve lengi meðferðin stóð.

Starblindna (cataract)/ógegnsæi augasteins (lens opacity)

Í klínískum rannsóknum þar sem áhrif Seroquel (200-800 mg/sólarhring) á starblindu, samanborið við risperidon (2-8 mg), voru rannsökuð hjá sjúklingum með geðklofa eða geðklofalík einkenni, var hlutfall sjúklinga með aukið ógegnsæi augasteins ekki hærra hjá Seroquel (4%) samanborið við risperidon (10%), þar sem útsetning fyrir lyfinu varði í að minnsta kosti 21 mánuð.

Börn

Verkun

Í 3-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu voru verkun og öryggi Seroquel, sem meðferð við geðhæð, rannsökuð (n=284 sjúklingar í USA, á aldrinum 10-17 ára). Um 45% sjúklinganna höfðu einnig verið greindir með ADHD. Að auki fór fram 6-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu á meðferð við geðklofa (n=222 sjúklingar, á aldrinum 13-17 ára). Í báðum rannsóknum voru sjúklingar, sem vitað var að svöruðu ekki Seroquel, útilokaðir. Meðferð með Seroquel hófst á 50 mg/sólarhring og á degi 2 var skammturinn stækkaður í 100 mg/sólarhring; eftir það var skammturinn smám saman stækkaður upp í markskammt (geðhæð 400-600 mg/sólarhring; geðklofi 400-800 mg/sólarhring) þar sem skammturinn var stækkaður um 100 mg/sólarhring, gefinn í tveimur til þremur skömmtum á sólarhring.

Í geðhæðarrannsókninni var mismunurinn á meðalbreytingu minnstu kvaðrata (LS) frá grunnlínu í YMRS (Young Mania Rating Scale) heildarstigum (heildarstig hjá þeim sem fengu virkt lyf-heildarstig hjá þeim sem fengu lyfleysu) -5,21 fyrir Seroquel 400 mg/sólarhring og -6,56 fyrir Seroquel 600 mg/sólarhring. Svörunartíðni (hækkun á YMRS skala um $\geq 50\%$) var 64% fyrir Seroquel 400 mg/sólarhring, 58% fyrir 600 mg/sólarhring og 37% fyrir lyfleysuhópinn.

Í geðklofarannsókninni var mismunurinn á meðalbreytingu minnstu kvaðrata (LS) frá grunnlínu í PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) heildarstigum (heildarstig hjá þeim sem fengu virkt lyf-heildarstig hjá þeim sem fengu lyfleysu) -8,16 fyrir Seroquel 400 mg/sólarhring og -9,29 fyrir Seroquel 800 mg/sólarhring. Hvorki litlir skammtar af quetiapín (400 mg/sólarhring) né stórir skammtar (800 mg/sólarhring) voru betri en lyfleysa með tilliti til hlutfalls sjúklinga sem svöruðu, þar sem svörun var skilgreind sem $\geq 30\%$ lækkun á PANSS heildarstigum frá grunnlínu. Stærri skammtar ollu tölulega lægri svörunartíðni bæði í geðhæð og geðklofa.

Í þriðju skammtíma samanburðarrannsókninni með lyfleysu og Seroquel Prolong hjá börnum og unglingum (10-17 ára) með geðlægd í geðhvarfasjúkdómi, var ekki sýnt fram á verkun.

Engin gögn liggja fyrir um hversu lengi áhrifin vara eða hver fyrirbyggjandi áhrifin eru hjá þessum aldurshópi.

Öryggi

Í skammtíma rannsóknum á quetiapíni hjá börnum sem lýst er hér að ofan, var tíðni utanstrýtueinkenna hjá þeim sem fengu virkt efni samanborið við þá sem fengu lyfleysu 12,9% á mótí 5,3% í rannsókninni á geðklofa, 3,6% á mótí 1,1% í rannsókninni á geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, og 1,1% á mótí 0% í rannsókninni á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi. Tíðni þyngdaraukningar $\geq 7\%$ frá grunnlínu hjá þeim sem fengu virkt efni samanborið við lyfleysu var 17% á mótí 2,5% í rannsóknunum á geðklofa og geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, og 12,5% á mótí 6% í rannsókninni á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi. Tíðni sjálfsvígstengdra atburða hjá þeim sem fengu virkt efni samanborið við þá sem fengu lyfleysu var 1,4% á mótí 1,3% í rannsókninni á geðklofa, 1,0% á mótí 0% í rannsókninni á geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, og 1,1% á mótí 0% í rannsókninni á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi. Á framlengdu eftirfylgnitímabili rannsóknarinnar á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi, var greint frá sjálfsvígstengdum atburðum hjá tveimur sjúklingum til viðbótar: annar þessara sjúklinga var að taka quetiapín þegar atburðurinn átti sér stað.

Langtíma öryggi

Frekari öryggisupplýsingar fengust úr 26 vikna opinni framlengingu á bráðarannsóknunum (n=380 sjúklingar), þar sem Seroquel var gefið í breytilegum skömmtum á bilinu 400-800 mg/sólarhring. Greint var frá hækkuðum blóðþrýstingi hjá börnum og unglíngum og greint var frá aukinni matarlyst, utanstrýtukennum og hækkuðum prolaktíni í sermi í hærri tíðni hjá börnum og unglíngum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hvað varðar þyngdaraukningu, þegar aðlagð var fyrir eðlilegum vexti yfir langan tíma, var aukning upp á að minnsta kosti 0,5 staðalfrávik frá grunnlínu líkamsþyngdarstuðuls (BMS) notuð sem mælieining á klínískt marktæka breytingu; 18,3% sjúklinga sem fengu quetiapín í að minnsta kosti 26 vikur féllu undir þessa skilgreiningu.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Quetiapín frásogast vel og umbrotnar að mestu eftir inntöku. Matur hefur ekki marktæk áhrif á aðgengi quetiapíns. Hámarksbólþéttni (peak molar concentrations) virka umbrotsefnisins norquetiapíns við jafnvægi er 35% af því sem sést fyrir quetiapín.

Lyfjahlvörf quetiapíns og norquetiapíns eru línuleg á ráðlögðu skammtabili. Ekki er munur á lyfjahlvörfum quetiapíns milli karla og kvenna.

Dreifing

Próteinbinding quetiapíns í plasma er um 83%.

Umbrot

Quetiapín er að miklu leyti umbrotið í lifur og aðeins um 5% útskilst óbreytt í þvagi eða hægðir eftir gjöf geislamerks quetiapíns. *In vitro* rannsóknir staðfesta að ensímið CYP3A4 hefur mest áhrif í cýtókróm P450 miðluðum umbrotum quetiapíns. Myndun og brotthvarf norquetiapíns verður að miklu leyti fyrir tilstilli CYP3A4.

Um það bil 73% geislavirkninnar skilst út með þvagi og 21% með hægðum.

Quetiapín og nokkur af umbrotsefnum þess (þ.m.t. norquetiapín) eru lítilvirkir hemlar á virkni cýtókróm P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 hjá mönnum *in vitro*. Hömlun á CYP *in vitro* sást aðeins við þéttni sem var um 5 til 50 falt hærri en sú þéttni sem sást við skammta á bilinu 300 til 800 mg/sólarhring hjá mönnum.

Af þessum *in vitro* niðurstöðum að dæma er ólíklegt að quetiapín hafi klínískt marktæk áhrif á cýtókróm P450 tengd umbrot annarra lyfja sem gefin eru samhliða. Dýrarannsóknir sýna að quetiapín virðist geta örvað cýtókróm P450 ensím. Í sérstakri rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með geðrof (psychotics) kom hins vegar ekki fram aukning á virkni cýtókróm P450 eftir gjöf quetiapíns.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs quetiapíns er 7 klst. og 12 klst. fyrir norquetiapín. <5% af meðaltalsmólskammtshluta (the average molar dose fraction) óbundins quetiapíns og umbrotsefnisins norquetiapíns, sem er virkt í plasma manna, skiljast út í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Ekki er munur á lyfjahlvörfum quetiapíns milli karla og kvenna.

Aldraðir

Meðalúthreinsun quetiapíns hjá öldruðum er u.þ.b. 30 til 50 % lægri en hjá einstaklingum 18 til 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Meðalplasmaúthreinsun quetiapins minnkaði um u.þ.b. 25 % hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín./1,73m²), en einstök úthreinsunargildi voru innan eðlilegra marka.

Skert lifrarstarfsemi

Meðalplasmaúthreinsun quetiapins minnkar um 25% hjá einstaklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarstarfsemi (stöðuga skorpulífur eftir ofdrykkju). Þar sem quetiapin umbrotnar að mestu leyti í lifur er gert ráð fyrir hærri plasmabéttni hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Vera má að breyta þurfi skömmtum hjá þeim sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Börn

Upplýsingum um lyfjahvörf var safnað saman hjá 9 börnum á aldrinum 10-12 ára og 12 unglíngum í meðferð, sem búin var að ná stöðugu ástandi, með 400 mg af quetiapin tvisvar sinnum á sólarhring. Við stöðugt ástand var plasmagildi upphafsefnisins (quetiapin), þegar búið var að leiðrétta fyrir skammtastærð, hjá börnum og unglíngum (10-17 ára) yfirleitt svipað og hjá fullorðnum, þó var C_{max} hjá börnum í hærri enda þess sem sést hefur hjá fullorðnum. AUC var stærra og C_{max} fyrir virka efnið, norquetiapin, var hærri, um það bil 62% og 49% hjá börnum (10-12 ára), talið í sömu röð, og 28% og 14% hjá unglíngum (13-17 ára), talið í sömu röð, samanborið við fullorðna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður úr röð *in vitro* og *in vivo* rannsókna á erfðafræðilegum eitrunaráhrifum benda ekki til eitruáhrifa á erfðaeftni. Eftirfarandi frávik komu fram í niðurstöðum rannsókna á tilraunadýrum sem fengu lækningalega skammta (clinically relevant exposure), en ekki hefur verið hægt að staðfesta niðurstöðurnar í langtíma rannsóknum:

Í rottum hefur komið fram litarútfelling á skjaldkirtli. Í cynomolgus öpum varð stækkun á skjaldkirtli (thyroid follicular cell hypertrophy), lækkun á T₃ í plasma, lækkun á hemóglóbíni og fækkun rauðra og hvíttra blóðkorna og í hundum kom fram ógegnsæi augasteins (lens opacity) og starblinda (cataract) (sjá kafla 5.1 varðandi starblindu/ógegnsæi augasteins).

Í rannsókn á eiturverkunum á fósturþroska hjá kanínum jókst tíðni úlnliðs-/ristarsveigju hjá fóstrum. Þessi áhrif komu fram samhliða sýnilegum einkennum hjá móður, s.s. skertri þyngdaraukningu. Þessi áhrif komu fram við útsetningu hjá móður svipaðri eða örlítið hærri en sést hjá mönnum við hámarksskammta. Þýðing þessa fyrir menn er ekki þekkt.

Í frjósemisrannsókn hjá rottum komu fram örlítið minni frjósemi hjá karldýrum og gervipunganir, lengri eftirgangmál (diestrus), lengra bil milli samfara (precoital interval) og lækkað hlutfall þungana. Þessi áhrif tengjast hækkuðu prolaktíni og ekki hægt að yfirfæra þau beint yfir á menn vegna mismunar milli tegunda hvað varðar hormónastýringu á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni:

Póvidón

Kalsíumhýdrógenfosfattvíhydrat

Örkristallaður sellulósi

Natríumsterkjuglýkóllat teg. A

Mjólkursykurseinhydrat

Magnesiumsterat

Húð:

Hýprómellósi 2910,

Makrógól 400
Títantvíoxíð (E171)
Járnoxíð, Gult járnnoxíð (E172) í 25 mg, 100 mg og 150 mg töflum
Járnoxíð, Rautt járnnoxíð (E172) í 25 mg töflum

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/ál þynnupakkningar

Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar:

Styrkur töflu	Innihald pakka	Þynnur
25 mg töflur	6 töflur 20 töflur 30 töflur 50 töflur 50 töflur 60 töflur 100 töflur 10 töflur	1 þynna með 6 töflum 2 þynnur með 10 töflum 3 þynnur með 10 töflum 10 þynnur með 5 töflum 5 þynnur með 10 töflum 6 þynnur með 10 töflum 12 þynnur með 5 töflum 10 þynnur með 10 töflum 1 þynna með 10 töflum
100 mg, 150 mg, 200 mg og 300 mg töflur	20 töflur 30 töflur 50 töflur 50 töflur 60 töflur 90 töflur 100 töflur 120 töflur 180 töflur 240 töflur	2 þynnur með 10 töflum 3 þynnur með 10 töflum 10 þynnur með 5 töflum 5 þynnur með 10 töflum 6 þynnur með 10 töflum 9 þynnur með 10 töflum 10 þynnur með 10 töflum 12 þynnur með 10 töflum (eingöngu 150 mg og 300 mg) 18 þynnur með 10 töflum (eingöngu 150 mg og 300 mg) 24 þynnur með 10 töflum (eingöngu 150 mg og 300 mg)
3-daga Upphafspakkning (Samsett pakkning)	8 töflur	1 þynna með 6 x 25 mg og 2 x 100 mg töflum
4-daga Upphafspakkning	10 töflur	1 þynna með 6 x 25 mg, 3 x 100 mg og 1 x 200 mg töflum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

27.apríl 1998

12.október 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Seroquel 25 mg filmuhúðaðar töflur
quetiapin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg quetiapin (sem fúmarat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykurseinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

6 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Seroquel 25 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Seroquel 25 mg filmuhúðaðar töflur
quetiapin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Seroquel 100 mg (eða 150 mg, eða 200 mg eða 300 mg) filmuhúðaðar töflur
quetiapin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg (eða 150 mg, eða 200 mg eða 300 mg) quetiapin (sem fúmarat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykurseinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur (eingöngu 150 mg og 300 mg töflur)
180 filmuhúðaðar töflur (eingöngu 150 mg og 300 mg töflur)
240 filmuhúðaðar töflur (eingöngu 150 mg og 300 mg töflur)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Seroquel 100 mg (eða 150 mg, eða 200 mg eða 300 mg) filmuhúðaðar töflur
quetiapin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA3-daga Upphafspakkning

1. HEITI LYFS

Seroquel 25 mg og 100 mg filmuhúðaðar töflur
quetiapin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg quetiapin (sem fúmarat)
Hver tafla inniheldur 100 mg quetiapin (sem fúmarat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykurseinhydrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

8filmuhúðaðar töflur

Samsett pakkning

Þessi pakkning inniheldur:
6 x 25 mg filmuhúðaðar töflur
2 x 100 mg filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Seroquel 25 mg og 100 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNNA 3-daga Upphafspakkning

1. HEITI LYFS

Seroquel 25 mg og 100 mg
quetiapin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Dagur 1
Dagur 2
Dagur 3
Morgun
Kvöld
25 mg
2x25 mg
100 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA4-daga Upphafspakkning

1. HEITI LYFS

Seroquel 25 mg, 100 mg og 200 mg filmuhúðaðar töflur
quetiapin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg quetiapin (sem fúmarat)
Hver tafla inniheldur 100 mg quetiapin (sem fúmarat)
Hver tafla inniheldur 200 mg quetiapin (sem fúmarat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykurseinhydrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur

Samsett pakkning

Þessi pakkning inniheldur:
6 x 25 mg filmuhúðaðar töflur
2 x 100 mg filmuhúðaðar töflur
1 x 200 mg filmuhúðaða töflu

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Seroquel 25 mg, 100 mg og 200 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNNA 4-daga Upphafspakkning

1. HEITI LYFS

Seroquel 25 mg, 100 mg og 200 mg töflur
quetiapin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

Exp

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Dagur 1

Dagur 2

Dagur 3

Dagur 4

Morgun

Kvöld

25 mg

2x25 mg

100 mg

200 mg

FYLGISEÐILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg filmuhúðaðar töflur
Seroquel 3-daga Upphafspakkning (Samsett pakkning)
Seroquel 4-daga Upphafspakkning

quetiapin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Seroquel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Seroquel
3. Hvernig taka á Seroquel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Seroquel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Seroquel og við hverju það er notað

Seroquel inniheldur virka efnið quetiapin. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast geðrofslyf. Hægt er að nota Seroquel til að meðhöndla ýmsa sjúkdóma, eins og:

- Geðlægð í geðhvarfsjúkdómi (bipolar depression): Þú finnur fyrir dapurleika, eða þú getur fundið fyrir þunglyndi, fengið sektarkennd, verið orkulaus, misst matarlyst eða getur ekki sofið.
- Geðhæð (mania): Þú finnur fyrir miklum æsingi, ofsakæti, uppnámi, ákafa eða ofvirkni eða þú hefur slæma dómgreind, getur m.a. verið árásgjarn/gjörn eða truflandi.
- Geðklofi: Þú sérð, heyrir eða finnur fyrir hlutum sem ekki eru til staðar, trúir hlutum sem ekki eru sannir eða finnur fyrir óeðlilegri tortryggni, kvíða, ert ráðvillt/ur, hefur sektarkennd, ert spennt/ur eða finnur fyrir geðlægð/þunglyndi.

Hugsanlega mun lækinn halda áfram að ávísa þér Seroquel jafnvel þegar þér er farið að líða betur.

2. Áður en byrjað er að nota Seroquel

Ekki má nota Seroquel:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir quetiapini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú tekur eitthvert eftirfarandi lyfja:
 - viss lyf við alnæmi (HIV).
 - azól lyf (við sveppasýkingum).
 - erytromycin eða claritromycin (við sýkingum).
 - nefazodon (við þunglyndi).

Ekki taka Seroquel ef ofangreint á við um þig. Ef þú ert ekki viss, skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Seroquel.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Seroquel er notað ef:

- þú, eða einhver í fjölskyldu þinni, ert með eða hefur verið með hjartakvilla, til dæmis hjartsláttartruflanir, skerta starfsemi hjartavöðvans eða bólgur í hjarta, eða ef þú tekur einhver lyf sem gætu haft áhrif á hjartslátt.
- þú ert með lágan blóðþrýsting.
- þú hefur fengið heilablóðfall, sérstaklega ef þú ert öldruð/aldraður.
- þú ert með lifrarkvilla.
- þú hefur fengið flogakast (krampa).
- þú ert með sykursýki eða ert í áhættu á að fá sykursýki. Ef svo er, getur verið að læknirinn mæli blóðsykursgildi hjá þér á meðan þú tekur Seroquel.
- þú veist til þess að þú hafir haft lág gildi hvíttra blóðkorna (sem getur hugsanlega verið af völdum annarra lyfja).
- þú ert aldraður einstaklingur með elliglöp (skert heilastarfsemi). Aldraðir sjúklingar með elliglöp mega ekki taka Seroquel þar sem Seroquel getur aukið hættu á heilablóðfalli, eða í nokkrum tilvikum aukið dánarlíkur, hjá þessum sjúklingum.
- þú eða einhver í fjölskyldunni hefur sögu um blóðkekki, þar sem lyf sem þessi hafa tengt myndun blóðkekksja.

Láttu lækninn vita samstundis ef þú finnur fyrir einhverju eftirtalinna eftir töku Seroquel:

- Samblöndu af hita, verulegum stífleika í vöðvum, svitamyndun eða skertri meðvitund (ástand sem nefnist "illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome)). Bráð lækni meðferð getur verið nauðsynleg.
- Ósjálfráðum hreyfingum, aðallega í andliti eða tungu.
- Sundli eða mikilli syfjutilfinningu. Þetta gæti aukið hættuna á slysum (byltum) hjá öldruðum sjúklingum.
- Flogum (krömpum).
- Langvarandi og sársaukafullri standþínu (priapism).

Lyf af þessari gerð geta valdið slíkum einkennum.

Láttu lækninn vita eins fljótt og mögulegt er ef þú ert með:

- Hita, flensulík einkenni, hálssæri, eða aðra sýkingu, þar sem þetta gæti verið vegna mjög lágs magns af hvítum blóðkornum, sem gæti valdið því að hætta þurfi meðferð með Seroquel og/eða veita meðferð.
- Hægðatregðu með viðvarandi kviðverkjum, eða hægðatregðu sem hefur ekki svarað meðferð, þar sem þetta getur leitt til alvarlegri stíflu í þörmum.

Sjálfsvígshugsanir eða versnun þunglyndis

Ef þú ert með þunglyndi gætir þú stundum hugsað um að skaða þig eða fremja sjálfsvíg.

Þetta getur aukist í upphafi meðferðar þar sem tíma tekur fyrir lyfin að virka, venjulega um tvær vikur en stundum lengur. Þessar hugsanir geta ágerst ef þú hættir skyndilega að nota lyfið.

Líklegra er að þessar hugsanir komi fram ef þú ert ung/ungur. Upplýsingar úr klínískum rannsóknum hafa sýnt aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og/eða sjálfsvígshæðun hjá fólki yngra en 25 ára með þunglyndi.

Ef þú hugsar um að skaða þig eða fremja sjálfsvíg hafðu strax samband við lækninn eða leitaðu aðstoðar á sjúkrahúsi. Hjálplegt getur verið að segja ættingja eða nánum vini frá því að þú sért með þunglyndi og biðja þau um að lesa þennan fylgiseðil. Þú gætir beðið þau um að segja þér frá því ef þeim finnst þunglyndið fara versnandi eða þau hafa áhyggjur af hegðunarbreytingum hjá þér.

Þyngdaraukning

Þyngdaraukning hefur sést hjá sjúklingum sem taka Seroquel. Þú og læknirinn ættuð að hafa reglulegt eftirlit með líkamsþyngd þinni.

Börn og unglingar

Seroquel er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Seroquel

Látið lækninn vita um önnur lyf sem eru notuð, eða hafa nýlega verið notuð. .

Ekki taka Seroquel ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

- Viss lyf við alnæmi (HIV).
- Azól lyf (við sveppasýkingum).
- Erytromycin eða claritromycin (við sýkingum).
- Nefazodon (við þunglyndi).

Láttu lækninn vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- Lyf við flogaveiki (eins og fenýtóín eða carbamazepín).
- Lyf við háum blóðþrýstingi.
- Barbitúröt (við svefnerfiðleikum).
- Thioridazin eða Litíum (önnur geðrofslyf).
- Lyf sem gætu haft áhrif á hjartslátt, til dæmis lyf sem geta valdið truflunum á jafnvægi blóðsalta (minnkuðu magni kalíums eða magnesíums í blóði) eins og t.d. þvagræsilyf (bjúgtöflur) og ákveðin sýklalyf (lyf við sýkingum).
- Lyf sem geta valdið hægðatregðu.

Talaðu við lækninn áður en þú hættir notkun hvaða lyfja sem er.

Notkun Seroquel með mat, drykk eða áfengi

- Seroquel má taka með eða án fæðu.
- Gættu varúðar varðandi magn áfengis sem þú neytir. Notkun Seroquel ásamt áfengi getur valdið syfju.
- Ekki drekka greipaldinsafa meðan þú tekur Seroquel. Það getur haft áhrif á verkun lyfsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki taka Seroquel á meðgöngu án þess að ræða það við lækninn. Ekki taka Seroquel ef þú ert með barn á brjósti.

Eftirtalin einkenni, sem geta einkennt fráhvörf, geta komið fram hjá nýfæddum börnum mæðra sem hafa notað Seroquel á síðasta þriðjungi meðgöngu (síðustu þremur mánuðum meðgöngu): Skjálfti, vöðvastífleiki og/eða máttleysi, syfja, æsingur, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við fæðuneyslu. Ef barnið fær eitthvert þessara einkanna gætir þú þurft að hafa samband við lækninn.

Akstur og notkun véla

Vera má að lyfið valdi syfju. Ekki aka eða stjórna neinum tækjum eða vélum fyrr en þú veist hvaða áhrif lyfið hefur á þig.

Seroquel inniheldur mjólkursykur

Seroquel inniheldur mjólkursykur (laktósa) sem er ein tegund sykurs. Ef læknir hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir tilteknum sykurtegundum, skaltu tala við lækninn áður en þú tekur þetta lyf.

Áhrif á niðurstöður lyfjaprófa á þvagi

Ef gert er lyfjapróf á þvagi hjá þér getur Seroquel valdið falskri jákvæðri niðurstöðu, þ.e. sýnið mælist jákvætt fyrir methadoni eða ákveðnum þunglyndislyfjum sem kallast þríhringlaga þunglyndislyf (TCA) þegar ákveðnum prófunaraðferðum er beitt. Jafnvel þótt þú notir ekki methadon eða TCA. Ef þetta gerist er hægt að nota sértækari prófunaraðferðir.

3. Hvernig nota á Seroquel

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Læknirinn ákveður upphafsskammt þinn. Viðhaldsskammtur (sólarhringskammtur) er háður sjúkdómsástandi þínu og þörfum en venjulegur skammtur er á bilinu 150 mg til 800 mg.

- Taktu töflurnar einu sinni á sólarhring, að kvöldi, eða tvisvar á sólarhring, háð sjúkdómsástandi þínu.
- Gleyptu töflurnar í heilu lagi með vatni.
- Taka má töflurnar með eða án fæðu.
- Ekki drekka greipaldinsafa meðan þú tekur Seroquel. Það getur haft áhrif á verkun lyfsins.
- Ekki hætta töku taflnanna, jafnvel þótt þér líði betur, nema læknirinn gefi þér fyrirmæli um það.

Lifrarsjúkdómar

Læknirinn gæti breytt skammtinum ef þú ert með lifrarsjúkdóm.

Aldraðir

Læknirinn gæti breytt skammtinum ef þú ert aldraður/öldruð.

Notkun hjá börnum og unglungum

Ekki skal nota Seroquel hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið stærri skammt af Seroquel en læknirinn hefur gefið fyrirmæli um, getur þú fundið fyrir syfju, svima og óeðlilegum hjartslætti. Hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Hafðu Seroquel töflurnar meðferðis.

Ef gleymist að taka Seroquel

Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir honum. Ef komið er nánast að þeim tíma þegar þú átt að taka næsta skammt, skaltu bíða eftir honum. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Seroquel

Ef þú hættir skyndilega að taka Seroquel, getur þú átt erfitt með svefn (svefnleysi), fundið fyrir ógleði eða fengið höfuðverk, niðurgang, uppköst, svima eða fundið fyrir viðkvæmni. Læknirinn getur gefið fyrirmæli um að minnka skammtinn smátt og smátt áður en meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svimi (getur valdið falli), höfuðverkur, munnþurrkur.

- Syfja (hún getur horfið með tímanum, með áframhaldandi meðferð með Seroquel) (getur valdið falli).
- Fráhvarfseinkenni (einkenni sem koma fram þegar þú hættir að taka Seroquel) eru meðal annars svefnleysi, ógleði, höfuðverkur, niðurgangur, uppköst, svimi og viðkvæmni. Ráðlagt er að minnka töku lyfsins smám saman á að minnsta kosti 1 til 2 vikum.
- Þyngdaraukning.
- Óeðlilegar vöðvahreyfingar. Þar á meðal erfiðleikar við að hefja vöðvahreyfingar, skjálfti, óróleiki eða vöðvastífleiki án verkja.
- Breytingar á magni tiltekinnar fitu (þríglýseríða og heildarkólesteróli)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hraður hjartsláttur.
- Tilfinning um að hjartað berjist í brjóstinu, hamist eða sleppi úr slögum.
- Hægðatregða, meltingartruflanir.
- Lásleiki
- Bólga í höndum og fótum.
- Blóðþrýstingsfall þegar staðið er upp. Þetta getur valdið svima eða aðsvifi (getur valdið falli).
- Hækkaður blóðsykur.
- Þokusýn.
- Óeðlilegir draumar og martraðir.
- Aukin svengdartilfinning.
- Skapstygð.
- Truflun á tali og tungumáli.
- Sjálfsvígshugsanir og versnun þunglyndis.
- Mæði.
- Uppköst (aðallega hjá öldruðum).
- Hiti.
- Breytingar á magni skjaldkirtilshormóna í blóði
- Fækkun ákveðinna frumna í blóði
- Aukning lifrarensíma í blóði
- Aukning á magni hormónsins prólaktíns í blóði. Aukning á magni hormónsins prólaktíns gæti, í mjög sjaldgæfum tilfellum, valdið eftirfarandi:
 - Þroti í brjóstum og óvænt framleiðsla á brjóstamjólki hjá konum og körlum.
 - Engar eða óreglulegar tíðablæðingar hjá konum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Flogakast eða krampar.
- Ofnæmisviðbrögð, meðal annars upphleyptir flekkir, bólga í húð og í kringum munninn.
- Óþægileg tilfinning í fótum (einnig kallað fótaóeirð).
- Erfiðleikar við að kyngja.
- Ósjálfráðar hreyfingar, aðallega í andliti eða tungu.
- Kynlífsvanstarfsemi.
- Sykursýki.
- Breyting á rafleiðni hjartans á hjartalínuriti (QT lenging).
- Hægari hjartsláttur sem getur komið fram við upphaf meðferðar og getur tengst lágum blóðþrýstingi og yfirliði.
- Erfiðleikar við þvaglát.
- Yfirlið (getur valdið falli)
- Nefstífla.
- Fækkun rauðra blóðkorna
- Minnkað magn natríums í blóði

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sambland af háum hita (sótthita), svitamyndun, stífleika í vöðvum, mikilli syfju eða yfirliði (sjúkdómur sem kallast „illkynja sefunarheilkenni“).

- Gul húð og augu (gula).
- Lifrabólga.
- Langvarandi og sársaukafull standþína (priapism).
- Þroti í brjóstum og óvænt framleiðsla á brjóstamjólk (mjólkurflæði).
- Truflanir á tíðahring.
- Blóðkekkir í bláæðum, sérstaklega í fótleggjum (einkenni eru m.a. þroti, verkur og roði á fótlegg), sem geta borist með blóði til lungna og valdið brjóstverkjum og öndunarerfiðleikum. Leitaðu samstundis til læknis ef þú tekur eftir einhverjum þessara einkenna.
- Gengið, talað, borðað eða aðrar athafnir framkvæmdar í svefni.
- Lækkaður líkamshiti.
- Bólga í brisi.
- Ástand (kallað „efnaskiptaheilkenni“) þar sem um þrjú eða fleiri eftirfarandi atriði getur verið að ræða: aukning á fitu í kringum kvið, lækun á „góða kólesterólinu“ (HDL-C), aukning á fitu í blóði sem kallast þríglýseríð, hár blóðþrýstingur og blóðsykurshækkun.
- Blanda af hita, flensulíkum einkennum, hálssæri, eða annarri sýkingu þar sem magn hvítra blóðkorna er mjög lágt, ástand sem kallast „kyrningahrap“.
- Stífla í þörmum.
- Aukning kreatínfosfókínasa í blóði (efni í vöðvum)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Alvarleg útbrot, blöðrur eða rauðir flekkir á húð.
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) sem geta valdið öndunarerfiðleikum eða losti.
- Skyndileg bólga í húð, venjulega í kringum augu, varir og kok (ofnæmisbjúgur).
- Alvarleg blöðrumyndun í húð, munn, augum og á kynfærum (Stevens-Johnson heilkenni).
- Óviðeigandi losun hormóns sem stýrir þvagnmagni.
- Niðurbrot vöðvaþráða og vöðvaverkur (rákvöðvalýsa).
- Versnun sykursýki.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Útbrot með óreglulegum rauðum dílum (regnbogaróðasótt)
- Alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og hita og blöðrum á húð og húðflögnun (eitrunardrep í húðþekju).
- Fráhvarfseinkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað Seroquel á meðgöngu.

Sá flokkur lyfja sem Seroquel tilheyrir getur valdið hjartsláttartruflunum, sem geta verið alvarlegar og í alvarlegum tilvikum leitt til dauða.

Sumar aukaverkanir koma aðeins fram í blóðprufu. Þar á meðal eru breytingar á magni tiltekinnar fitu (tríglýseríða og heildarkólesteróli) eða sykurs í blóði, breytingar á magni skjaldkirtilhormóna í blóði, aukning lifrarensíma, fækkun tiltekinnar blóðfruma, fækkun rauðra blóðkorna, aukning kreatínfosfókínasa í blóði (efni í vöðvum), minnkað magn natríums í blóði og aukning á magni hormónsins prólaktíns í blóði. Aukning á magni hormónsins prólaktíns gæti, í mjög sjaldgæfum tilfellum, valdið eftirfarandi:

- Þroti í brjóstum og óvænt framleiðsla á brjóstamjólk hjá konum og körlum.
- Engar eða óreglulegar tíðablæðingar hjá konum.

Læknirinn getur beðið þig um að koma í blóðprufu af og til.

Viðbótaraukaverkanir hjá börnum og unglíngum

Sömu aukaverkanir og hefur verið greint frá hjá fullorðnum geta einnig komið fram hjá börnum og unglíngum.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa sést oftast hjá börnum og unglingum eða hafa ekki sést hjá fullorðnum:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Aukning hormóns í blóði sem kallast prólaktín. Aukning á hormóninu prólaktíni getur í mjög sjaldgæfum tilfellum leitt til eftirfarandi:
 - Brjóstastækkun og óvænt brjóstamjólkurmyndun hjá stelpum og stráku.
 - Engar eða óreglulegar blæðingar hjá stelpum.
- Aukin matarlyst.
- Uppköst.
- Óeðlilegar vöðvahreyfingar. Meðal annars erfiðleikar við að hefja vöðvahreyfingar, skjálfti, eirðarleysi eða vöðvastífleiki án verkja.
- Hækkaður blóðþrýstingur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lasleiki, yfirið (getur valdið falli).
- Nefstífla.
- Skapstyggi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Seroquel

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið ekki lyfið við hærri hita en 30°C.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Seroquel inniheldur

- Virka innihaldsefnið er quetiapín. Seroquel töflur innihalda 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, eða 300 mg af quetiapíni (sem quetiapín fúmarat).

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: póvidón, kalsíumhýdrógenfosfat tvíhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjúglýkóllat af gerð A, mjólkursykurseinhýdrat, magnesíumsterat.

Töfluhúð: hýprómellósi, makrógól, títantvíoxíð (E171). 25 mg, 100 mg og 150 mg töflurnar innihalda einnig gult járnnoxíð (E172) og 25 mg töflurnar innihalda rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Seroquel og pakkningastærðir

Seroquel 25 mg filmuhúðaðar töflur eru ferskjulitar, kringlóttar, tvíkúptar og með áletrunina SEROQUEL 25 á annarri hliðinni,

Seroquel 100 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, kringlóttar, tvíkúptar og með áletrunina SEROQUEL 100 á annarri hliðinni,

Seroquel 150 mg filmuhúðaðar töflur eru fölgular, kringlóttar, tvíkúptar og með áletrunina SEROQUEL 150 á annarri hliðinni,

Seroquel 200 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, kringlóttar, tvíkúptar og með áletrunina SEROQUEL 200 á annarri hliðinni,

Seroquel 300 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, ílangar (hylkjalaga) og með áletrunina SEROQUEL á annarri hliðinni og 300 á hinn hliðinni.

Pakkningastærðirnar 20, 30, 50, 60 og 100 töflur eru skráðar fyrir alla styrkleika. Að auki er pakkning með 6 töflum skráð fyrir 25 mg töflurnar. Fyrir 100 mg, 150 mg, 200 mg og 300 mg töflur eru skráðar pakkningastærðirnar 10 og 90 töflur. Fyrir 150 mg og 300 mg eru skráðar 120, 180 og 240 töflur.

Fyrir 3-daga Upphafspakkingar er pakkningastærð með 8 töflum skráð og fyrir 4-daga

Upphafspakningu er pakkningastærð með 10 töflum skráð.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu fánlegar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

Petta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

Land	Heiti
Austurríki	Seroquel
Belgía	Seroquel
Kýpur	Seroquel
Danmörk	Seroquel
Eistland	Seroquel
Finnland	Seroquel
Pýskaland	Seroquel® 25 mg Filmtabletten, Seroquel® 100 mg Filmtabletten, Seroquel® 200 mg Filmtabletten, Seroquel® 300 mg Filmtabletten
Grikkland	Seroquel
Ísland	Seroquel
Írland	Seroquel
Ítalía	Seroquel
Lettland	Seroquel
Litháen	Seroquel
Lúxemburg	Seroquel
Malta	Seroquel
Holland	Seroquel
Noregur	Seroquel
Portúgal	Seroquel
Rúmenía	Seroquel
Slóvenía	Seroquel
Spánn	Seroquel
Svíþjóð	Seroquel
Bretland	Seroquel

<[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]> [For referral procedures, as appropriate]

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

Version 3.0, 04/2013

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS,
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Seroquel Prolong 50 mg inniheldur 50 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat)
Hjálparefni: 119 mg af mjólkursykri (vatnsfríum) í hverri töflu
Seroquel Prolong 150 mg inniheldur 150 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat)
Hjálparefni: 71 mg af mjólkursykri (vatnsfríum) í hverri töflu
Seroquel Prolong 200 mg inniheldur 200 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat)
Hjálparefni: 50 mg af mjólkursykri (vatnsfríum) í hverri töflu
Seroquel Prolong 300 mg inniheldur 300 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat)
Hjálparefni: 47 mg af mjólkursykri (vatnsfríum) í hverri töflu
Seroquel Prolong 400 mg inniheldur 400 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat)
Hjálparefni: 15 mg af mjólkursykri (vatnsfríum) í hverri töflu

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla

Seroquel Prolong 50 mg töflur eru ferskjulitaðar með áletruninni „XR 50“ á annarri hliðinni
Seroquel Prolong 150 mg töflur eru hvítar með áletruninni „XR 150“ á annarri hliðinni
Seroquel Prolong 200 mg töflur eru gular með áletruninni „XR 200“ á annarri hliðinni
Seroquel Prolong 300 mg töflur eru ljósgular með áletruninni „XR 300“ á annarri hliðinni
Seroquel Prolong 400 mg töflur eru hvítar með áletruninni „XR 400“ á annarri hliðinni

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Seroquel Prolong er ætlað sem;

- meðferð við geðklofa
- meðferð við geðhvarfasjúkdómi (bipolar disorder):
 - Sem meðferð við miðlungsalvarlegri til mjög alvarlegri geðhæð í geðhvarfasjúkdómi
 - Sem meðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi
 - Til að koma í veg fyrir endurkomu (recurrence) geðhæðar- eða geðlægðarlotna hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm sem hafa áður svarað meðferð með quetiapíni.
- viðbótarmeðferð við alvarlegum geðlægðarlotum hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (Major Depressive Disorder [MDD]) sem hafa ekki svarað þunglyndismeðferð með einu lyfi nógu vel (sub-optimal) (sjá kafla 5.1). Læknar skulu hafa öryggi notkunar Seroquel Prolong í huga áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Mismunandi skammtaleiðbeiningar eiga við hverja ábendingu. Því þarf að tryggja að sjúklingar fái skýrar upplýsingar um rétta skammta fyrir sinn sjúkdóm.

Seroquel Prolong á að gefa einu sinni á sólarhring, án matar. Töflurnar á að gleypa heilar, hvorki má skipta þeim, tyggja þær né mylja.

Fullorðnir:

Til meðferðar við geðklofa og miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarlotum í geðhvarfasjúkdómi.

Seroquel Prolong á að gefa að minnsta kosti einni klukkustundu fyrir máltíð.

Dagsskammtur við upphaf meðferðar er 300 mg á fyrsta degi og 600 mg á öðrum degi.

Ráðlagður dagsskammtur er 600 mg, hins vegar má auka skammtinn í 800 mg á dag ef það er klínískt réttlætandi. Breyta skal skammtinum innan virka skammtabilsins 400 – 800 mg/sólarhring, háð klínískri svörun og þoli sjúklings. Í viðhaldsmeðferð við geðklofa er ekki þörf á að stilla skammta.

Til meðferðar á alvarlegum geðlæðarlotum í geðhvarfasjúkdómi

Gefa á Seroquel Prolong að kvöldi, fyrir svefn. Heildardagsskammtur fyrir fyrstu fjóra daga meðferðar er 50 mg (dagur 1), 100 mg (dagur 2), 200 mg (dagur 3) og 300 mg (dagur 4).

Ráðlagður sólarhringsskammtur er 300 mg. Í klínískum rannsóknum sást engin viðbótaráhrif hjá þeim sem fengu 600 mg á sólarhring samanborið við þá sem fengu 300 mg (sjá kafla 5.1).

Ávinningur getur komið fram við 600 mg skammt hjá einstaka sjúklingi.

Einungis lækna með reynslu af meðferð geðhvarfasjúkdóms skulu hefja meðferð með stærri skömmtum en 300 mg.

Klínískar rannsóknir hafa gefið til kynna að íhuga megi að minnka skammt í allt að 200 mg í einstaka sjúklingi ef grunur um þolmyndun er til staðar.

Til að koma í veg fyrir endurkomu í geðhvarfasjúkdómi

Til að koma í veg fyrir endurkomu geðhæðar-, geðlæðar- eða blandaðra lotna í geðhvarfasjúkdómi eiga sjúklingar sem svarað hafa Seroquel Prolong sem bráðameðferð að halda áfram meðferð með sama skammt af Seroquel Prolong gefinn að kvöldi til. Aðlaga má skammt Seroquel Prolong eftir klínískum viðbrögðum og þoli hvers sjúklings fyrir sig, á skammtabilinu 300 til 800 mg/sólarhring. Mikilvægt er að lægsti skammtur sem veiti verkun sé notaður í viðhaldsmeðferð.

Viðbótar meðferð við alvarlegum geðlæðarlotum í alvarlegu þunglyndi (MDD)

Gefa á Seroquel Prolong að kvöldi, fyrir svefn. Sólarhringsskammtur við upphaf meðferðar er 50 mg á degi 1 og 2, og 150 mg á degi 3 og 4. Verkun gegn þunglyndi sást við 150 mg og 300 mg/sólarhring í stuttum klínískum rannsóknum á viðbótar meðferð (með amitriptylíni, bupropíóni, citaloprami, duloxetíni, escitaloprami, fluoxetíni, paroxetíni, sertralíni og venlafaxíni – sjá kafla 5.1) og við 50 mg/sólarhring í stuttum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð. Aukin hættu er á aukaverkunum við stærri skammta. Því þurfa lækna að tryggja að minnsti virki skammtur, byrja skal á 50 mg/sólarhring, sé notaður til meðferðar. Meta skal þörfina á að stækka skammtinn úr 150 mg/sólarhring í 300 mg/sólarhring hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Skript úr Seroquel filmuhúðuðum töflum:

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með fleiri en einum skammti daglega af Seroquel filmuhúðuðum töflum má skipta yfir í meðferð með jafngildum skömmtum af Seroquel Prolong einu sinni á dag til að einfalda skömmtun. Nauðsynlegt getur verið að stilla skammta einstaklingsbundið.

Aldraðir:

Eins og við á um önnur geðrofslyf og þunglyndislyf, skal gæta varúðar við notkun Seroquel Prolong handa öldruðum, einkum í upphafi meðferðar. Verið getur að breyta þurfi skömmtum Seroquel Prolong hægar og lækningalegur dagsskammtur getur verið minni en hjá yngri sjúklingum.

Úthreinsun quetiapíns úr plasma var að meðaltali 30-50% hægari hjá öldruðum en hjá yngri sjúklingum. Hefja á meðferð hjá öldruðum með 50 mg/sólarhring.

Auka má skammtinn um 50 mg/sólarhring þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings.

Hjá öldruðum sjúklingum með alvarlegar geðlæggðarlotur í alvarlegu þunglyndi (MDD), skal hefja meðferð með 50 mg/sólarhring á 1.-3. degi, og auka skammt í 100 mg/sólarhring á degi 4 og 150 mg/sólarhring á degi 8. Nota skal minnsta virka skammt, byrja skal á 50 mg/sólarhring. Ef stækka þarf skammt í 300 mg/sólarhring, en það skal byggt á mati fyrir hvern sjúkling fyrir sig, á ekki að gera það fyrr en á 22. degi meðferðar.

Verkun og öryggi hafa ekki verið metin hjá sjúklingum eldri en 65 ára með geðlæggðarlotur þegar um geðhvarfasjúkdóm er að ræða.

Börn

Ekki er mælt með notkun Seroquel Prolong fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Fyrirliggjandi gögn úr klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu má finna í köflum 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi:

Quetiapín umbrotnar að miklu leyti í lifur. Því skal gæta varúðar við notkun Seroquel Prolong hjá sjúklingum sem vitað er að eru með skerta lifrastarfsemi, sérstaklega í upphafi meðferðar. Upphafsskammtur á að vera 50 mg/sólarhring hjá sjúklingum sem vitað er að eru með skerta lifrastarfsemi. Skammtinn má auka daglega um 50 mg/sólarhring þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna.

Samhliðanotkun cýtókróm P450 3A4 hemla, eins og HIV-próteasa hemla, azól sveppalyfja, erytromycins, claritromycins og nefazodons er frábending. (Sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem ábendingar Seroquel Prolong eru nokkrarskal hafa í huga öryggi lyfsins m.t.t. greiningar hvers sjúklings fyrir sig og skammtsins sem gefinn er.

Öryggi og verkun lyfsins í langtímaviðbótarmeðferð, hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (MDD), hafa ekki verið metin, en langtímaöryggi og verkun hafa verið metin hjá fullorðnum sjúklingum í einlyfjameðferð (sjá kafla 5.1).

Börn

Ekki er mælt með notkun quetiapíns fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi.

Samkvæmt þekktum öryggisþáttum (safety profile) úr klínískum ránsóknum með quetiapín hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8), voru vissar aukaverkanir algengari hjá börnum og unglungum samanborið við fullorðna (aukin matarlyst, hækkun prólaktíns í sermi, uppköst, nefslímubólga og yfirlið), eða birtast á mismunandi hátt hjá börnum og unglungum (utanstrýtueinkenni og skapstygð), og ein aukaverkun hafði ekki áður komið fram hjá fullorðnum (hækkaður blóðþrýstingur). Hjá börnum og unglungum hafa einnig niðurstöður prófana á starfsemi skjaldkirtils breyst.

Enn fremur hafa langtímaáhrif meðferðar með quetiapíni á vöxt og þroska ekki verið rannsökuð umfram 26 vikur. Langtímaáhrif á vitsmunþroska og hegðun eru ekki þekkt.

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá börnum og unglingum, var quetiapín tengt aukinni tíðni utanstrýttueinkenna (extrapyramidal symptoms, EPS) samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð við geðklofa, geðhæð í geðhvarfasjúkdómi og geðlægð í geðhvarfasjúkdómi (sjá kafla 4.8).

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun:

Þunglyndi er tengt aukningu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdir atburðir). Áhættan er til staðar þar til merkjanlegum bata er náð. Þar sem ekki er víst að bati náist á fyrstu vikum meðferðar skal fylgjast vel með sjúklingum þar til bati kemur fram. Samkvæmt almennri klínískri reynslu getur hættan á sjálfsvígum aukist í upphafi bata.

Að auki skulu lækningar hafa í huga hugsanlega hættu á sjálfsvígstengdum atburðum eftir að töku lyfsins er skyndilega hætt, vegna þekktra áhættuþátta sjúkdómsins sem meðhöndlaður er.

Aðrir geðsjúkdómar sem quetiapíni er ávísað við geta einnig tengst aukinni hættu á sjálfsvígstengdum hugsunum eða hegðun. Auk þess geta þessir geðsjúkdómar verið samverkandi alvarlegum geðlægðarlotum. Varúðarráðstafanir sem eiga við þegar sjúklingar með alvarlegar geðlægðarlotur eru meðhöndlaðir eiga því einnig við þegar sjúklingar með aðra geðræna kvilla eru meðhöndlaðir.

Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengdar hugsanir eða hegðun og sjúklingar sem tjá verulega miklar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð hefst eru líklegri til að hugsa um sjálfsvíg eða reyna sjálfsvíg, og fylgjast skal vel með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma sýndi aukna hættu á sjálfsvígshögðun með þunglyndislyfjum samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Náið eftirlit með sjúklingum og sérstaklega sjúklingum í áhættuhópi skal viðhaft meðan á meðferð stendur, sérstaklega í upphafi meðferðar og eftir að skömmtum er breytt. Upplýsa skal sjúklinga (og þá sem annast um þá) um nauðsyn þess að fylgjast vel með einkennum um klíníska versnun af einhverju tagi, sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsanir eða óvenjulegar breytingar á hegðun sem og nauðsyn þess að ráðfæra sig strax við lækni ef þessi einkenni koma fram.

Í styttri klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með alvarlegar geðlægðarlotur í geðhvarfasjúkdómi kom fram aukin hættu á sjálfsvígstengdum hugsunum/hegðun hjá ungum, fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) sem meðhöndlaðir voru með quetiapíni samanborið við þá sem fengu lyfleysu (3,0% á móti 0%, talið í sömu röð). Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (MDD) var tíðni sjálfsvígstengdra hugsana/hegðunar hjá ungum, fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) 2,1 % (3/144) fyrir quetiapín og 1,3% (1/75) fyrir lyfleysu.

Áhrif á efnaskipti

Þar sem merkjanleg hættu er á neikvæðum áhrifum á efnaskipti, þ.m.t. breytingar á þyngd, glúkósa í blóði (sjá blóðsykurshækkun) og lípíðum, sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum, skal meta efnaskiptaþætti sjúklings við upphaf meðferðar og bregðast reglulega við breytingum á þessum þáttum meðan á meðferð stendur. Neikvæð áhrif á þessa þætti skal meðhöndla klínískt eins og við á (sjá einnig kafla 4.8).

Utanstrýttueinkenni:

Aukin tíðni utanstrýttueinkenna kom fram við notkun quetiapíns í samanburði við lyfleysu í klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi og alvarlegu þunglyndi (MDD) (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Notkun quetiapíns hefur verið tengd við hvíldaróþol (akathisia), sem einkennist af eirðarleysi sem veldur huglægum óþægindum eða streitu, og þörf fyrir að vera á hreyfingu, sem oft veldur því að sjúklingur er ófær um að sitja eða standa kyrr. Líklegast er að þetta gerist á fyrstu vikum meðferðar. Skaðlegt getur verið að stækka skammta hjá sjúklingum með þessi einkenni.

Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia):

Ef vart verður einkenna um síðkomna hreyfitruflun á að íhuga að hætta notkun quetiapins eða minnka skammta. Einkenni um síðkomna hreyfitruflun geta versnað eða jafnvel komið fram eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.8).

Svefnhöfgi (somnolence) og sundl:

Meðferð með quetiapini hefur verið tengd við svefnhöfga og tengd einkenni, eins og sljóleika (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum á meðferð sjúklinga með geðlægd vegna geðhvarfasjúkdóms og alvarlegt þunglyndi (MDD), hófust þessi einkenni venjulega á fyrstu þremur dögum meðferðar og voru aðallega væg eða í meðallagi alvarleg. Sjúklingar sem finna fyrir miklum svefnhöfga geta þurft á tíðara eftirliti að halda í að minnsta kosti 2 vikur frá upphafi svefnhöfga eða þar til einkennin ganga til baka og hafa verður í huga hvort hætta á meðferð.

Réttstöðulágþrýstingur:

Meðferð með quetiapini hefur verið tengd réttstöðulágþrýstingi og sundli tengdu því (sjá kafla 4.8) sem líkt og svefnhöfgi, byrjar yfirleitt þegar verið er að stækka skammta í upphafi meðferðar. Þetta gæti aukið tíðni slysa (byltur), sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum. Því skal brýna fyrir sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir þekkja hugsanleg áhrif meðferðarinnar.

Quetiapin á að nota með varúð hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúkdóm í heilaeðum eða aðra sjúkdóma þegar hætta er á lágþrýstingi. Minnka skal skammta eða auka skammta hægar ef réttstöðulágþrýstingur kemur fram, sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóma.

Flog (seizures):

Í klínískum samanburðarrannsóknum var enginn munur á tíðni floga hjá sjúklingum sem fengu quetiapin eða lyfleysu. Engin gögn liggja fyrir um tíðni floga hjá sjúklingum með sögu um flogasjúkdóm. Eins og á við um önnur geðrofslyf, er mælt með að gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með sögu um flog (sjá kafla 4.8).

Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome):

Illkynja sefunarheilkenni hefur verið tengt við meðferð með geðrofslyfjum, þ.m.t. quetiapin (sjá kafla 4.8). Klínísk einkenni eru t.d. ofhiti, breytt andlegt ástand, vöðvastífni, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu og hækkun á kreatín fosfókínasa. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun quetiapins og veita viðeigandi lyfjameðferð.

Alvarleg daufkyrningafæð og kyrningahrap:

Greint hefur verið frá alvarlegri daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga $<0,5 \times 10^9/l$) í klínískum rannsóknum á quetiapini. Flest tilvik alvarlegrar daufkyrningafæðar komu fram innan nokkurra mánaða eftir upphaf meðferðar með quetiapini. Engin augljós tengsl voru við skammta. Banvæn tilfelli hafa komið fram eftir markaðssetningu. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir daufkyrningafæð eru meðal annars undirliggjandi lágur fjöldi hvítra blóðkorna og saga um daufkyrningafæð af völdum lyfja. Þó voru sum tilfelli hjá sjúklingum sem ekki voru með undirliggjandi áhættuþætti. Hætta á meðferð með quetiapini hjá sjúklingum með fjölda daufkyrninga $<1,0 \times 10^9/l$. Fylgjast á með einkennum sýkinga hjá sjúklingum sem og fjölda daufkyrninga (þar til fjöldi þeirra fer yfir $1,5 \times 10^9/l$) (sjá kafla 5.1).

Hafa skal daufkyrningafæð í huga hjá sjúklingum með sýkingu eða hita, sérstaklega ef ekki eru til staðar augljósir áhættuþættir, og meðhöndla skal hana klínískt eins og við á.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina strax frá tilkomu einkenna sem eru í samræmi við kyrningahrap eða sýkingu (t.d. hita, þröttleysi, svefndruna, eða hálsærindum) meðan á meðferð með Seroquel Prolong stendur. Mæla skal strax gildi hvítra blóðkorna og daufkyrninga (Absolute Neutrophil Count [ANC]), sérstaklega ef áhættuþættir eru ekki til staðar.

Milliverkanir:

Sjá einnig kafla 4.5.

Þegar quetiapín er notað samhliða öflugum lifrarenímahvötum s.s. carbamazepíni eða fenýtóíni lækkar plasmabéttni quetiapíns verulega og getur það haft áhrif á verkun quetiapíns meðferðar. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum sem nota lifrarenímhvata ef læknirinn metur að ávinningur quetiapíns meðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarenímhvatans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensímhvatans gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki hvetur lifrarením (t.d. natríumvalproat).

Þyngd

Skýrt hefur verið frá þyngdaraukningu hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með quetiapíni, fylgjast skal með og meðhöndla þyngdaraukningu eins og við á í samræmi við þær leiðbeiningar fyrir geðrofslyf sem notaðar eru (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Blóðsykurshækkun:

Mjög sjaldan hefur verið greint frá blóðsykurshækkun og/eða myndun eða versnun sykursýki, stundum í tengslum við ketónblóðsýringu eða dá, þ.m.t. banvænum tilfellum (sjá kafla 4.8). Í sumum tilfellum hefur áður verið greint frá þyngdaraukningu sem gæti verið áhættuþáttur. Mælt er með viðeigandi eftirliti í samræmi við þær leiðbeiningar fyrir geðrofslyf sem notaðar eru. Fylgjast skal með einkennum blóðsykurshækkunar (svo sem tíðum þorsta, tíðum þvaglátum, ofáti og þróttleysi) hjá sjúklingum sem fá geðrofslyf, þ.m.t. quetiapín, og hjá sjúklingum með sykursýki eða áhættuþætti sykursýki skal fylgjast reglulega með því hvort stjórn á glúkósa versni. Fylgjast skal reglulega með þyngd.

Lípíð:

Greint hefur verið frá hækkun þríglýseríða, LDL- og heildarkólesteróls og lækkun HDL kólesteróls í klínískum rannsóknum á quetiapíni (sjá kafla 4.8). Allar lípíð breytingar skal meðhöndla með viðeigandi meðferð.

Lenging á QT:

Í klínískum rannsóknum og við notkun í samræmi við SPC hefur quetiapín ekki verið tengt þrálátri aukningu á algildum (absolute) QT bilum. Eftir markaðssetningu hefur lenging á QT komið fram við notkun quetiapíns í meðferðarskömmtum (sjá kafla 4.8) og í ofskömmtum (sjá kafla 4.9). Eins og við á um önnur geðrofslyf skal gæta varúðar þegar quetiapín er ávísað handa sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um lengingu á QT. Einnig skal gæta varúðar þegar quetiapín er ávísað annaðhvort með lyfjum sem þekkt er að auka QT bilið eða samhliða sefandi lyfjum (neuroleptics), sérstaklega hjá öldruðum, sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT, hjartabilun (congestive heart failure), hjartastækkun, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiúmlækkun (sjá kafla 4.5).

Hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólga:

Greint hefur verið frá hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólgu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, en ekki hefur verið sýnt fram á orsakatengsl við quetiapín. Endurmeta skal meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á um hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólgu.

Fráhvarf:

Bráðum fráhrarfseinkennum eins og svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgangi, uppköstum, sundli og óróleika hefur verið lýst þegar meðferð með quetiapíni hefur verið hætt skyndilega. Mælt er með að dregið sé smám saman úr skömmtum á einni til tveimur vikum þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.8).

Aldraðir sjúklingar með geðrof tengd elliglöpum:

Notkun quetiapins til meðferðar hjá sjúklingum með geðrof tengd elliglöpum er ekki viðurkennd.

Með sumum ódæmigerðum geðrofslyfjum hefur sést um 3-föld aukning áhættu hvað varðar aukaverkanir á heilaæðar (cerebrovascular) í slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá þýði með elliglöp. Ekki er þekkt af hverju þessi aukna áhætta stafar.

Ekki er hægt að útiloka aukna áhættu fyrir önnur geðrofslyf eða önnur sjúklingaþýði. Gæta skal varúðar við notkun quetiapins hjá sjúklingum þegar áhættuþættir heilablóðfalls eru til staðar.

Í safngreiningu á ódæmigerðum geðrofslyfjum hefur verið greint frá aukinni hættu á dauða hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengd elliglöpum samanborið við lyfleysu. Þó var dánartíðni sjúklinga í tveimur 10-vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu og quetiapini hjá sama sjúklingaþýði (n=710, meðalaldur 83 ár, á bilinu 56-99 ára) 5,5% á móti 3,2% fyrir lyfleysuhópinn. Ýmsar orsakir voru fyrir dauða sjúklinganna í þessum rannsóknum en þær voru í samræmi við það sem búast má við fyrir þýðið. Þessar niðurstöður staðfesta ekki að orsakasamband sé á milli quetiapin meðferðar og dauðsfalla hjá öldruðum sjúklingum með elliglöp.

Kyngingartregða

Greint hefur verið frá kyngingartregðu (sjá kafla 4.8) við notkun quetiapins.

Nota skal quetiapin með varúð hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá svelgjulungnabólgu (aspiration pneumonia).

Hægðatregða og stífla í þörmum

Hægðatregða er áhættuþáttur stíflu í þörmum. Greint hefur verið frá hægðatregðu og stíflu í þörmum í tengslum við quetiapin (sjá kafla 4.8 Aukaverkanir). Meðal annars hefur verið greint frá banvænum tilvikum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá stíflu í þörmum, þ.m.t. þeir sem nota fleiri en eitt lyf samhliða sem draga úr þarmahreyfingum og/eða greina hugsanlega ekki frá einkennum hægðatregðu. Meðhöndla skal sjúklinga með stíflu í þörmum/garnastíflu með nánu eftirliti og tafarlausri umönnun.

Bláæðasegarek (venous thromboembolism, VTE)

Greint hefur verið frá bláæðasegareki í tengslum við notkun geðrofslyfja. Þar sem sjúklingar sem fá geðrofslyf eru oft með áunna áhættuþætti fyrir bláæðasegareki, skal bera kennsl á alla hugsanlega áhættuþætti fyrir bláæðasegareki áður en og meðan á meðferð með quetiapini stendur og grípa til fyrirbyggjandi ráðstafana.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Í tilfellum sem komu fram eftir markaðssetningu, en ekki voru áhættuþættir til staðar í öllum tilfellum, voru áhættuþættir, sem vítað er að tengjast brisbólgu, eins og hækkun þríglyseríða (sjá kafla 4.4), gallsteinar og áfengisneysla, til staðar hjá mörgum sjúklinganna.

Viðbótarupplýsingar

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun quetiapins samhliða divalproex eða lítúm við bráðum, miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarköstum; hins vegar þoldist samsetningin vel (sjá kafla 4.8 og 5.1). Niðurstöður sýndu viðbótaráhrif á þriðju viku.

Mjólkursykur (laktósi):

Seroquel Prolong töflur innihalda mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem áhrif quetiapins beinast að mestu að miðtaugakerfinu ber að gæta varúðar við samhliða-notkun quetiapins og annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið sem og alkóhóls.

Cýtókróm P450 (CYP) 3A4 er það ensím sem að mestu leyti sér um cýtókróm P450 miðluð umbrot quetiapins. Samhliðanotkun quetiapins (25 mg) og ketoconazols, CYP 3A4 hemils, í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, olli 5- til 8-faldri aukningu á AUC quetiapins. Með þetta til hliðsjónar er samhliðanotkun quetiapins og CYP3A4 hemla frábending. Auk þess er ekki mælt með neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með quetiapin stendur.

Í fjölskammta rannsókn á sjúklingum til að meta lyfjahvörf quetiapins fyrir og meðan á meðferð með carbamazepini (þekktum lifrarensímhvata) stóð yfir kom fram að carbamazepin eykur úthreinsun quetiapins marktækt. Þessi aukning á úthreinsun minnkaði altæka útsetningu fyrir quetiapini (mælt sem AUC) að meðaltali í um 13% af því sem var þegar quetiapin er notað eitt sér; þó að meiri áhrif hafi komið fram hjá sumum sjúklingum. Afleiðing þessarar milliverkunar getur verið minni plasmabætti sem getur haft áhrif á verkun quetiapin meðferðarinnar. Samhliðanotkun quetiapins og fenýtóíns (annar frymisagnarensímhvati) jók úthreinsun quetiapins um það bil 450%. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapini hjá sjúklingum sem nota lifrarensímhvata ef lækurinn metur að ávinningur quetiapin meðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifarensímhvata. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun lifrarensímhvata gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki hvetur lifrarensím (t.d. natríumvalproát) (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvörf quetiapins breyttust ekki marktækt við samhliðanotkun þunglyndislyfjanna imipramins (þekktur CYP 2D6 hemill) eða fluoxetins (þekktur CYP 3A4 og CYP 2D6 hemill).

Gedrofslyfin risperidon og haloperidol höfðu ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf quetiapins við samhliðanotkun. Samhliðanotkun quetiapins og thioridazins olli um 70% aukningu á úthreinsun quetiapins.

Lyfjahvörf quetiapins breyttust ekki við samhliðanotkun með cimetidini.

Lyfjahvörf litíums breyttust ekki við samhliðanotkun með quetiapini.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og SEROQUEL PROLONG var borið saman við lyfleysu og SEROQUEL PROLONG hjá fullorðnum sjúklingum með bráða gedhæð, var tíðni utanstrýttengdra aukaverkana (sérstaklega skjálfta), svefnhöfuga, og þyngdaraukningar hærrí hjá hópnum sem fékk litíum til viðbótar samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu til viðbótar (sjá kafla 5.1).

Við samhliðanotkun natríumvalproats og quetiapins breyttust lyfjahvörf þeirra ekki að því marki að það hefði klínísku þýðingu. Í aftursærri rannsókn á börnum og unglíngum sem fengu valproat, quetiapin eða bæði, var tíðni hvítfrumnafæðar og dauþkyrningafæðar hærrí hjá þeim sem fengu samsetta meðferð samanborið við þá sem fengu meðferð með einu lyfi.

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum við algeng lyf við hjarta- og æðasjúkdómum.

Gæta skal varúðar þegar quetiapin er notað samhliða lyfjum sem þekkt eru að valda ójafnvægi blóðsalta eða auka QT bilið.

Greint hefur verið frá fölskum jákvæðum niðurstöðum úr ensímónæmismælingum á methadóni og þríhrínglaga þunglyndislyfjum hjá sjúklingum sem hafa tekið quetiapin. Mælt er með að vafasamar niðurstöður úr ónæmismælingum verði staðfestar með viðeigandi litskiljuaðferð (chromatographic technique).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Fyrsti þriðjungur

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (þ.e. milli 300-1.000 þunganir), þ.m.t. skýrslur um einstaka tilvik og nokkrar áhorfsrannsóknir, og gefa þær ekki til kynna aukna hættu á vansköpun af völdum meðferðar. Þó er ekki hægt að draga ákveðnar ályktanir enn út frá öllum fyrirbyggjandi upplýsingum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Því skal einungis nota quetiapín á meðgöngu ef ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu.

Síðasti þriðjungur

Nýburar sem eru útsettir fyrir geðrofslyfjum (þar með talið quetiapíni) á síðasta þriðjungi meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir, þ.m.t. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og staðið yfir í mislangan tíma eftir fæðingu. Greint hefur verið frá æsingi, ofspennu vöðva, vanspennu vöðva, skjálfta, svefnhöfuga, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal hafa náð eftirlit með nýburum.

Brjóstagjöf

Byggt á mjög takmörkuðum upplýsingum úr birtum gögnum um útskilnað quetiapíns í brjóstamjólk, virðist útskilnaður quetiapíns við lækningalega skammta vera ekki alltaf sá sami. Vegna skorts á fullnægjandi gögnum, verður að byggja ákvörðum um hvort hætta skuli brjóstagjöf eða stöðva meðferð með Seroquel Prolong á ávinningi brjóstagjafar fyrir barnið og ávinningi meðferðar fyrir móður.

Frjósemi

Áhrif quetiapíns á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Áhrif sem tengjast auknu prolaktín-magni sáust hjá rottum, en þetta skiptir ekki máli fyrir menn (sjá kafla 5.3 forklínískar upplýsingar).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aðalverkun quetiapíns er á miðtaugakerfið og því getur það haft áhrif á athafnir sem krefjast árvekni. Því skal ráðleggja sjúklingum að hvorki aka né stjórna tækjum fyrr en áhrifin á viðkomandi liggja fyrir.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir quetiapíns sem greint hefur verið frá ($\geq 10\%$) eru svefnhöfgi, sundl, munþurrkur, höfuðverkur, fráhrarfseinkenni, hækkun á gildum þríglýseríða í sermi, hækkun á heildarkólesteróli (aðallega LDL kólesteróli), lækkun á HDL kólesteróli, þyngdaraukning, lækkun hemóglóbíns og utanstrýtueinkenni.

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með quetiapíni, er talin upp hér að neðan (Tafla 1) í samræmi við þá uppsetningu sem Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995) mælir með.

Tafla 1 Aukaverkanir í tengslum við meðferð með quetiapíni

Tíðni aukaverkana er flokkuð í samræmi við eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Aukaverkun	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt

Aukaverkun	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>	Lækkun hemóglóbíns ²²	Hvítfrumna-fæð ^{1, 28} , fækkun daufkyrninga, fjölgun eósínfíkla ²⁷	Blóðflagnafæð, blóðleysi, fækkun blóðflagna ¹³	Kyrningahrap ²⁶		Daufkyrninga-fæð ¹
<i>Ónæmiskerfi</i>			Ofnæmi (þ.m.t. ofnæmisviðbrögð í húð)		Bráða-ofnæmi ⁵	
<i>Innkirtlar</i>		Hækkað prólaktín í blóði ¹⁵ , lækkað heildar T ₄ ²⁴ , lækkað óbundið T ₄ ²⁴ , lækkað heildar T ₃ ²⁴ hækkað TSH ²⁴	Lækkað óbundið T ₃ ²⁴ , Vanstarfsemi skjaldkirtils ²¹		Óviðeigandi seyting þvagtemprandi hormóns	
<i>Efnaskipti og næring</i>	Hækkun á gildum þríglýseríða í sermi ^{10,32} Hækkun á heildar-kólesteróli (aðallega LDL kólesteróli) ^{11,30} Lækkun á HDL kólesteróli ^{17,30} , Þyngdaraukning ^{8,30}	Aukin matarlyst, hækkun glúkósa í blóði að gildum fyrir of háan blóðsykur ^{6, 30}	Blóðnatríum-lækkun ¹⁹ , Sykursýki ^{1, 5}	Efnaskipta-heilkenni ²⁹	Versnun sykursýki	
<i>Gedræn vandamál</i>		Óeðlilegir draumar og martraðir, sjálfsvígs-hugsanir og sjálfsvígs-hegðun ²⁰		Svefnganga og tengdir atburðir, eins og að tala í svefni og svefntengd átröskun		

Aukaverkun	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Taugakerfi</i>	Sundl ^{4,16} , svefnhöfgi ^{2,16} , höfuðverkur, utanstrýtu-einkenni ^{1,21}	Tormæli	Flog ¹ , fótaóeirð, síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia) ^{1,5} , yfirlið ^{4,16}			
<i>Hjarta</i>		Hraðtaktur ⁴ , hjartsláttartruflanir ²³	Lenging QT bils ^{1,12,18} Hægsláttur ³²			
<i>Augu</i>		Þokusýn				
<i>Æðar</i>		Réttstöðuþrýstingsfall ^{4,16}		Bláæðasegarek ¹		
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>		Mæði ²³	Nefslímubólga			
<i>Meltingarfæri</i>	Munnþurrkur	Hægðatregða, meltingartruflanir, uppköst ²⁵	Kyngingar-tregða ⁷	Brisbólga ¹ , Stífla í þörmum/garna-stífla		
<i>Lifur og gall</i>		Hækkun á alanín amínó-transferasa (ALT) í sermi ³ Hækkun á gamma-GT gildum ³	Hækkun á aspartat transamínasa (AST) í sermi ³	Gula ⁵ , lifrabólga		
<i>Húð og undirhúð</i>					Ofnæmisbjúgur ⁵ , Stevens-Johnson heilkenni ⁵	Eitrunardrep í húðþekju, regnbogaroðasótt
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>					Rákvöðvalýsa	
<i>Nýru og þvaggfæri</i>			Þvaggteppa			

Aukaverkun	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Meðganga, sængurlega og burðarmál</i>						Fráhrarfsheilkenni hjá nýbura ³¹
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Kynlífsvanstarfsemi	Standpína (priapism), mjólkurmyndun, þroti í brjóstum, truflanir á tíðahring		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Fráhrarfs-einkenni ^{1,9}	Vægt þróttleysi, bjúgur á útlimum, skapstyggð, hiti		Illkynja sefunarheilkenni ¹ , lágur líkamshiti		
<i>Rannsóknar-niðurstöður</i>				Hækkun á kreatínínfosfókínasa í blóði ¹⁴		

- (1) Sjá kafla 4.4.
- (2) Svefnhöfgi getur komið fram, venjulega á fyrstu tveimur vikum meðferðar og hverfur yfirleitt við áframhaldandi meðferð með quetiapini.
- (3) Einkennalaus hækkun (breyting frá eðlilegu gildi í > þreföld efri mörk eðlilegs gildis á einhverjum tímamarki) á transamínósum (ALT, AST) í sermi eða á gamma-GT-gildum hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem fengið hafa quetiapin. Þessar hækkunir gengu yfirleitt til baka við áframhaldandi meðferð með quetiapini.
- (4) Eins og á við um önnur sefandi lyf með alfa 1 adrenergískum hamlandi verkun getur quetiapin almennt valdið réttstöðuprýstingsfalli, ásamt sundli, hraðtakti og hjá sumum sjúklingum yfirliði, sérstaklega í upphafi þegar verið er að hækka skammtinn. (Sjá kafla 4.4).
- (5) Útreikningar á tíðni þessara aukaverkana eru eingöngu byggðir á upplýsingum sem fengnar eru eftir markaðssetningu quetiapin lyfjaforma með hraða losun.
- (6) Blóðsykur, fastandi ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmól/l) eða ekki fastandi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmól/l) í að minnsta kosti einu tilviki.
- (7) Fjölgun tilvika af kyngingartregðu við meðferð með quetiapini í samanburði við lyfleysu kom einungis fram í klínískum rannsóknum á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi.
- (8) Byggt á >7% aukinni líkamsþyngd frá grunnildi. Kemur aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar hjá fullorðnum.
- (9) Greint hefur verið frá eftirfarandi fráhrarfseinkennum aðallega í bráðum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu, þar sem mat var lagt á fráhrarfseinkenni: svefnleysi, ógleði, höfuðverkur, niðurgangur, uppköst, sundl og óróleiki. Tíðni þessara aukaverkana minnkaði marktækt einni viku eftir að meðferð var hætt.
- (10) Þríglyseríð ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmól/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmól/l) (sjúklingar < 18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki.
- (11) Kólesteról ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmól/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmól/l) (sjúklingar < 18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki. Aukning á LDL kólesteróli um ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmól/l) er mjög algeng. Meðalbreyting hjá sjúklingum þar sem aukning sást var 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmól/l).
- (12) Sjá texta hér fyrir neðan
- (13) Blóðflögur $\leq 100 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti.
- (14) Byggt á aukaverkanatilkyningum um kreatínínfosfókínasa í blóði úr klínískum rannsóknum sem tengist ekki illkynja sefunarheilkenni.
- (15) Prólaktín gildi (sjúklingar > 18 ára): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmól/l) karlar; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmól/l) konur óháð því hvenær.
- (16) Getur valdið falli.
- (17) HDL kólesteról: < 40 mg/dl (1,025 mmól/l) karlar; < 50 mg/dl (1,282 mmól/l) konur óháð því hvenær.
- (18) Tilfelli sjúklinga þar sem tilfærsla QT er frá < 450 msek. til ≥ 450 msek. með ≥ 30 msek. aukningu. Í klínískum rannsóknum með lyfleysu og quetiapin er meðal breyting og tilfelli sjúklinga sem sýna klínískt marktæk gildi svipuð hjá quetiapin og lyfleysu.
- (19) Breyting úr > 132 mmól/l í ≤ 132 mmól/l í að minnsta kosti eitt skipti.

- (20) Greint hefur verið frá tilvikum um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun meðan á meðferð með quetiapini stendur eða stuttu eftir að henni er hætt (sjá kafla 4.4 og 5.1).
- (21) Sjá kafla 5.1.
- (22) Lækkun á hemóglóbíni í ≤ 13 g/dl (8,07 mmól/l) hjá körlum, ≤ 12 g/dl (7,45 mmól/l) hjá konum, í að minnsta kosti eitt skipti, kom fram hjá 11% sjúklinga sem tóku quetiapín í öllum rannsóknunum, þ.m.t. opnum framlengdum rannsóknum. Hámarks-lækkun hemóglóbíns var að meðaltali -1,5 g/dl hjá þessum sjúklingum.
- (23) Þessi tilvik áttu sér oft stað þar sem fyrir var hraðtaktur, sundl, réttstöðubrýstingsfall, og/eða undirliggjandi hjarta-eða öndunarferasjúkdómur.
- (24) Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á heildar T_4 , óbundnu T_4 , heildar T_3 , óbundnu T_3 eru skilgreindar sem $< 0,8 \times LLN$ (pmól/l) og breyting á TSH er > 5 ma.e./l á hvaða tímapunkti sem er.
- (25) Byggt á aukinni tíðni uppkasta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).
- (26) Byggt á breytingu á fjölda daufkyrninga frá $\geq 1,5 \times 10^9/l$ við upphaf í $< 0,5 \times 10^9/l$ á hvaða tímapunkti sem er meðan á meðferð stendur og byggt á sjúklingum með alvarlega daufkyrningafæð ($< 0,5 \times 10^9/l$) og sýkingu meðan allar klínískar rannsóknir með quetiapini stóðu yfir (sjá kafla 4.4).
- (27) Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á eósínfíklum eru skilgreindar sem $> 1 \times 10^9$ frumur/l á einhverjum tímapunkti.
- (28) Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á fjölda hvíttra blóðfrumna eru skilgreindar sem $\leq 3 \times 10^9$ frumur/l á einhverjum tímapunkti.
- (29) Byggt á aukaverkanatilkynningum um efnaskiptaheilkenni úr öllum klínískum rannsóknum með quetiapini.
- (30) Hjá sumum sjúklinganna versnaði fleiri en einn efnaskiptaþáttur, þ.e. þyngd, blóðsykur og blóðfita, í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4).
- (31) Sjá kafla 4.6.
- (32) Getur komið við upphaf eða fljótlega eftir upphaf meðferðar og getur verið tengt lágbrýstingi og/eða yfirliði. Tíðni er byggð á aukaverkanatilkynningum um hægslátt og tengdar verkanir í öllum klínískum rannsóknum með quetiapini.

Greint hefur verið frá tilfellum um lengingu á QT, sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmia), skyndilegum óútskýrðum dauða, hjartastoppi og „torsades de pointes“ við notkun sefandi lyfja sem eru talin tengjast þessum lyfjaflokki.

Börn

Sömu aukaverkanir og taldar eru upp hér að ofan fyrir fullorðna á að hafa í huga fyrir börn og unglunga. Eftirfarandi tafla sýnir þær aukaverkanir sem eru algengari hjá börnum og unglungum (10-17 ára) en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem hafa ekki komið fram hjá fullorðnum.

Tafla 2 Aukaverkanir hjá börnum og unglungum sem tengjast meðferð með quetiapini sem komu fram í hærri tíðni en hjá fullorðnum, eða komu ekki fram hjá fullorðnum

Tíðni aukaverkana er flokkuð samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($> 1/10$), algengar ($> 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($> 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Aukaverkun	Mjög algengar	Algengar
Innkirtlar	Hækkun prólaktíns ¹	
Efnaskipti og næring	Aukin matarlyst	
Taugakerfi	Utanstrýtuheilkenni ^{3, 4}	Yfirlið
Æðar	Hækkaður blóðþrýstingur ²	
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti		Nefslímubólga
Meltingarferi	Uppköst	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Skapstyggið ³

1. Prólaktíngildi (sjúklingar < 18 ára): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmól/l) karlar; > 26 $\mu\text{g/l}$ ($> 1130,428$ pmól/l) konur hvenær sem er. Hjá minna en 1% sjúklinga voru prólaktíngildin hærri en 100 $\mu\text{g/l}$.

2. Byggt á tilfærslu yfir klínískt marktæk viðmið (aðlagð úr mælikvarða National Institute of Health) eða meira en 20mmHg hækkun slagbilsþrýstings eða meira en 10mmHg hækkun þanbilsþrýstings óháð tímasetningu í tveimur bráðum (3-6 vikur) samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá börnum og unglingum.
3. Athugið: Tíðnin er sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum en tengist hugsanlega mismunandi klínískum áhrifum á börn og unglunga samanborið við fullorðna.
4. Sjá kafla 5.1.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Almennt séð voru einkennin sem greint var frá afleiðing af ýktum lyfjafræðilegum áhrifum virka efnisins sem eru þekkt, s.s. svefnhöfgi og róandi áhrif, hraðtaktur og lágþrýstingur.

Ofskömmtnun getur valdið lengingu QT bils, flogum, síflogum, rákvöðvalýsu, öndunarbælingu, þvagteppu, ringlu, óráði og/eða æsingi, dái og dauðsföllum. Sjúklingar með undirliggjandi, alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm geta verið í aukinni hættu vegna áhrifa ofskömmtnunar. (Sjá kafla 4.4: Réttstöðulágþrýstingur).

Meðhöndlun ofskömmtnunar

Ekkert sérstakt móteitur er til gegn quetiapini. Ef fram koma alvarleg einkenni skal hafa í huga að sjúklingur kann að hafa tekið fleiri lyf og mælt er með meðhöndlun á gjörgæsludeild, þar á meðal að tryggja og viðhalda opnum öndunarvegi, tryggja fullnægjandi súrefnismettun og loftskipti og fylgjast með og styðja hjarta- og æðakerfi.

Samkvæmt birtum greinum má gefa physostigmin, 1-2 mg (undir stöðugu eftirliti með hjartalínuriti) sjúklingum með óráð og æsing og skýrt andkólínvirkt heilkenni. Þetta er ekki ráðlagt sem stöðluð meðferð vegna hugsanlegra neikvæðra áhrifa physostigmíns á leiðni í hjarta. Physostigmin má nota ef ekkert óeðlilegt kemur fram á hjartalínuriti. Ekki nota physostigmin ef taktruflanir, gáttasleglarof eða breikkun QRS er til staðar.

Þó svo að hindrun á frásogi eftir ofskömmtnun hafi ekki verið rannsökuð má íhuga magaskolun í alvarlegum tilfellum eitrunar og ef mögulegt er að framkvæma hana innan einnar klukkustundar frá inntöku. Íhuga skal gjöf lyfjakola.

Í tilfalli ofskömmtnunar quetiapins, skal meðhöndla óviðráðanlegan lágþrýsting (refractory hypotension) með viðeigandi úrræðum eins og t.d. vökvagjöf í æð og/eða adrenvirkum efnum. Forðast skal notkun adrenalíns og dópamíns, þar sem beta örvun getur lækkað blóðþrýstinginn enn frekar þegar um er að ræða quetiapín örvaða alfa-hömlun.

Sjúklingur skal vera áfram undir ströngu eftirliti þar til hann hefur náð sér.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðrofslyf; Díazepín, oxazepín og tíazepín

ATC flokkur: N 05 AH 04

Verkunarháttur:

Quetiapín er ódæmigert geðrofslyf. Quetiapín og virka umbrotsefnið í plásma hjá mönnum, norquetiapín, milliverka við fjölda viðtaka taugaboðefna. Quetiapín og norquetiapín hafa sækni í serótónínviðtaka ($5HT_2$) og dópamín D_1 og D_2 viðtaka í heila. Það er þessi samsetning á viðtaka-blokkun, með hlutfallslega meiri sækni í $5HT_2$ en D_2 viðtaka, sem talin er eiga þátt í klínískt sefandi eiginleikum Seroquel og lágrí tíðni utanstrýtu (extrapyramidal) aukaverkana samanborið við dæmigerð geðrofslyf. Quetiapín og norquetiapín hafa ekki merkjanlega sækni í benzodíazepínviðtaka en mikla sækni í histamínviðtaka og α_1 -adrenvirkaviðtaka, miðlungsmikla sækni í α_2 -adrenvirkaviðtaka og miðlungsmikla til mikla sækni í nokkra múskarínviðtaka. Hömlun á NET og örvandi verkun norquetiapíns að hluta til á $5HT_1A$ staði geta átt þátt í lyfjafræðilegum áhrifum Seroquel Prolong sem þunglyndislyf.

Lyfhrif:

Quetiapín er virkt í prófunum sem gerðar eru til að kanna sefandi virkni, s.s. skilyrta hliðrun (conditioned avoidance). Einnig hindrar það áhrif dópamín viðtakaörva, hvort sem mælt er atferlislega eða raflífeðlisfræðilega, og eykur þéttni dópamínumbrotsefna sem er taugæfnafræðileg vísbending um blokkun á D_2 viðtökum.

Í forklínískum prófunum sem geta spáð fyrir um tilhneingingu lyfs til að valda utanstrýtu aukaverkunum (EPS), er quetiapín frábrugðið dæmigerðum geðrofslyfjum og hefur ódæmigerða eiginleika. Quetiapín veldur ekki ofurnæmi dópamín D_2 viðtaka við langtímanotkun. Quetiapín veldur aðeins vægum dástjarfa (catalepsy) í skömmtum sem blokkar dópamín D_2 viðtaka.

Sértækni quetiapíns á limbíska kerfið sést á því, að við langtímanotkun veldur það afskautandi blokkun á mesólimbískum en ekki á nigrostriatal taugafrumum sem innihalda dópamín.

Við bráða- og langtímanotkun quetiapíns hjá haloperídol næmum Cebus öpum og Cebus öpum sem ekki höfðu fengið lyfið áður, hefur quetiapín lágmarks tilhneingingu til að valda truflun í vöðvaspennu. (Sjá kafla 4.8).

Verkun:

Geðklofi

Sýnt var fram á verkun Seroquel Prolong í meðferð við geðklofa í einni 6 vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá sjúklingum sem uppfylltu greiningarviðmið DSM-IV fyrir geðklofa, og einni víxlrannsókn með virku efni (switching study) þar sem borin voru saman Seroquel lyfjaform með hraðri losun og Seroquel Prolong hjá klínískt stöðugum göngudeildarsjúklingum með geðklofa. Aðalniðurstæða í samanburðarrannsókninni við lyfleysu var breyting frá grunnlínu að lokamati í PANSS heildarskori. Seroquel Prolong 400 mg/sólarhring, 600 mg/sólarhring og 800 mg/sólarhring tengdust tölfræðilega marktækri minnkun geðrænna einkenna samanborið við lyfleysu. Áhrif 600 mg og 800 mg skammta voru meiri en 400 mg skammts.

Í 6 vikna víxlrannsókninni með samanburði á virku efni voru aðalniðurstöður hlutfall sjúklinga sem ekki fengu næg áhrif, þ.e. sem hættu meðferð í rannsókninni vegna verkunarbrests eða þeirra sem fengu hækkun á PANSS heildarskori um 20% eða meira frá upphafi rannsóknar að einhverri heimsókn.

Hjá sjúklingum sem voru stöðugir á meðferð með Seroquel með hraðri losun, 400 mg eða 800 mg, viðhélst verkunin þegar sjúklingum var skipt yfir á jafngilda sólarhringsskammta af Seroquel Prolong, sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

Í langtímarannsókn hjá geðklofasjúklingum í stöðugu ástandi, sem höfðu verið stöðugt á meðferð með Seroquel Prolong í 16 vikur, verkaði Seroquel Prolong betur en lyfleysa til að hindra bakslag. Áætluð áhætta á bakslagi eftir 6 mánaða meðferð var 14,3% hjá Seroquel Prolong meðferðarhópnum samanborið við 68,2% hjá lyfleysuhópnum. Meðalskammtur var 669 mg. Engir frekari öryggisþættir komu í ljós í tengslum við meðferð með Seroquel Prolong í allt að 9 mánuði (að meðaltali í

7 mánuði). Sérstaklega má nefna að ekki varð aukning í tilkynningum um aukaverkanir tengdar utanstrýtu aukaverkunum (EPS) og þyngdaraukningu við langtímameðferð með Seroquel Prolong.

Geðhvarfasjúkdómur

Við meðferð á miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarköstum, í tveimur rannsóknum á einlyfjameðferð, sýndi Seroquel yfirburði hvað varðar áhrif til minnkunar á geðhæðareinkennum eftir 3 og 12 vikur samanborið við lyfleysu. Sýnt var enn frekar fram á marktæk áhrif Seroquel Prolong samanborið við lyfleysu í þriggja vikna viðbótarrannsókn. Seroquel Prolong var gefið í skömmtum á bilinu 400 mg til 800mg/dag og meðalskammtur var um það bil 600 mg/dag. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um samhliðanotkun Seroquel og divalproex eða litíum við bráðum miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarköstum eftir 3 og 6 vikur; hins vegar þoldist samsetningin vel. Niðurstöður sýndu viðbótaráhrif á þriðju viku. Önnur rannsókn sýndi ekki fram á viðbótaráhrif á sjöttu viku.

Í klínískri rannsókn, hjá sjúklingum með geðlægðarlotur í geðhvarfasjúkdómi af gerð I eða II, sýndi meðferð með 300 mg Seroquel Prolong á sólarhring yfirburði samanborið við meðferð með lyfleysu varðandi lækkun á heildarskori MADRS þunglyndiskvarðans.

Í fjórum viðbótar klínískum rannsóknum á quetiapini, sem stóðu í 8 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlegar geðlægðarlotur í geðhvarfasjúkdómi af tegund I eða II, hafði Seroquel 300 mg og 600 mg yfirburði í samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum varðandi útkomu gilda sem máli skipta: meðaltalsbati á MADRS þunglyndiskvarðanum og fyrir svörun sem er skilgreind sem að minnsta kosti 50% bati á heildarskori MADRS þunglyndiskvarðans frá grunnlínu. Enginn munur var á því hve mikil áhrifin voru á milli þeirra sjúklinga sem fengu 300 mg skammt af Seroquel og þeirra sem fengu 600 mg skammt.

Í framhaldsfasa tveggja þessara rannsókna var sýnt fram á að langtímameðferð sjúklinga, sem svöruðu meðferð með Seroquel 300 mg eða 600 mg, var áhrifarík í samanburði við meðferð með lyfleysu hvað varðar geðlægðareinkenni, en ekki hvað varðar geðhæðareinkenni.

Í tveimur rannsóknum á fyrirbyggjandi áhrifum á endurkomu þar sem mat var lagt á quetiapin í samsetningu með skapstillandi lyfjum, hjá sjúklingum með geðhæðar-, geðlægðar- eða blönduð skapbreytingarköst, reyndist samsetningin með quetiapini vera mun áhrifaríkari en einlyfjameðferð með skapstillandi lyfjum til að lengja tímann að endurkomu allra skapbreytinga (geðhæðar, blandaðrar eða geðlægðar). Quetiapin var gefið tvisvar sinnum á dag, samtals 400 mg til 800 mg á dag samhliða litíum eða valpróati.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og SEROQUEL PROLONG var borið saman við lyfleysu og SEROQUEL PROLONG hjá fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð, var mismunur á meðalhækkun á YMRS kvarða hjá þeim sem fengu litíum til viðbótar og hjá þeim sem fengu lyfleysu til viðbótar 2,8 stig og mismunur á hlutfalli þeirra sem svöruðu meðferð (skilgreint sem hækkun á YMRS skala um 50% frá grunnlínu) var 11% (79% hjá þeim sem fengu litíum til viðbótar á móti 68% hjá þeim fengu lyfleysu til viðbótar).

Í einni langtímarannsókn (allt að 2 ára meðferð) sem mat hindrun á endurkomu hjá sjúklingum með geðhæðar-, geðlægðar- eða blönduð skapbreytingarköst reyndist quetiapin vera áhrifaríkara en lyfleysa til að lengja tímann að endurkomu allra skapbreytinga (geðhæðar, blandaðrar eða geðlægðar), hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm af flokki I. Fjöldi sjúklinga með skapbreytingu var 91 (22,5%) í quetiapin hópnum, 208 (51,5%) í lyfleysuhópnum og 95 (26,1%) í litíumhópnum. Þegar bornar eru saman áframhaldandi meðferðir með quetiapini eða skipti yfir í litíum hjá sjúklingum sem svöruðu quetiapini, gáfu niðurstöðurnar til kynna að skipti yfir í litíum virtust ekki vera tengd lengri tíma fram að endurkomu skapbreytingar.

Alvarlegar geðlægðarlotur í alvarlegu þunglyndi (MDD)

Tvær stuttar (6 vikna) klínískar rannsóknir tóku til sjúklinga sem sýndu ófullnægjandi svörun við að minnsta kosti einu þunglyndislyfi. Seroquel Prolong 150 mg og 300 mg/sólarhring, gefið sem viðbótarmeðferð með annarri meðferð (amitriptylín, bupropíon, citalopram, duloxetín, escitalopram, fluoxetín, paroxetín, sertralín eða venlafaxín) sýndi yfirburði umfram þunglyndislyfjameðferð eina sér að því leyti að það dró úr einkennum þunglyndis, en það var mælt sem framför á heildarskori á MADRS mælikvarða (meðalbreyting minnstu kvaðrata (LS) á móti lyfleysu var 2-3,3 stig).

Öryggi og verkun til langs tíma í viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (MDD) hafa ekki verið metin í viðbótarmeðferð. Hins vegar hafa öryggi og verkun til langs tíma verið metin hjá fullorðnum sjúklingum í einlyfjameðferð (sjá fyrir neðan).

Eftirfarandi rannsóknir voru gerðar með Seroquel Prolong sem einlyfjameðferð, en Seroquel Prolong er hins vegar einungis ætlað til viðbótarmeðferðar.

Í þremur af fjórum stuttum (allt að 8 vikna) rannsóknum á einlyfjameðferð hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (MDD), sýndi Seroquel Prolong 50 mg, 150 mg og 300 mg/sólarhring yfirburði í verkun samanborið við lyfleysu í því að draga úr einkennum þunglyndis, en það var mælt sem framför á heildarskori á Montgomery-Åsberg mælikvarðanum á þunglyndi (Montgomery-Åsberg Depression Rate Scale, MADRS) (meðalbreyting minnstu kvaðrata (LS) á móti lyfleysu var 2-4 stig).

Í rannsókn á fyrirbyggingu bakslags (relapse prevention study) með einlyfjameðferð fengu sjúklingar með geðlæggðarlotur sem höfðu náð jafnvægi á opinni Seroquel Prolong meðferð í að minnsta kosti 12 vikur annað hvort Seroquel Prolong einu sinni á sólarhring eða lyfleysu í allt að 52 vikur, skv. slembiröðun. Meðalskammtur Seroquel Prolong var 177 mg/sólarhring. Tíðni bakslags var 14,2% í hópnnum sem fékk Seroquel Prolong og 34,4% í hópnnum sem fékk lyfleysu.

Í stuttri (9 vikna) rannsókn hjá öldruðum sjúklingum (á aldrinum 66 til 89 ára), sem voru ekki með elliglöp, með alvarlegt þunglyndi (MDD) sýndi Seroquel Prolong yfirburðverkun, í skömmtum á bilinu 50 mg til 300 mg/sólarhring, samanborið við lyfleysu í því að draga úr einkennum þunglyndis, en það var mælt sem framför á heildarskori á MADRS mælikvarða (meðalbreyting minnstu kvaðrata (LS) á móti lyfleysu -7,54). Í þessari rannsókn fengu sjúklingar sem var slembiraðað í Seroquel Prolong hópin 50 mg/sólarhring á degi 1-3, hægt var að stækka skammtinn í 100 mg/sólarhring á degi 4, 150 mg/sólarhring á degi 8 og í allt að 300 mg/sólarhring, en það var háð klínískri svörun og þoli. Meðalskammtur Seroquel Prolong var 160 mg/sólarhring. Fyrir utan tíðni utanstrýtueinkenna (sjá kafla 4.8 og „Klínískt öryggi“ hér fyrir neðan) var þol fyrir Seroquel Prolong einu sinni á sólarhring hjá öldruðum sjúklingum sambærilegt við það sem sést hjá fullorðnum (á aldrinum 18-65 ára). Hlutfalla slembiraðaðra sjúklinga sem voru eldri en 75 ára var 19%.

Öryggi

Í skammtíma samanburðarrannsóknum með lyfleysu, á geðklofa og geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna svipuð og með lyfleysu (geðklofi: 7,8% fyrir quetiapín og 8% fyrir lyfleysu; geðhæð í geðhvarfasjúkdómi: 11,2% fyrir quetiapín og 11,4% fyrir lyfleysu). Hærrí tíðni utanstrýtueinkenna sást hjá sjúklingum sem fengu quetiapín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í stuttum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á alvarlegu þunglyndi (MDD) og geðlægd í geðhvarfasjúkdómi. Í stuttum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 8,9% fyrir quetiapín samanborið við 3,8% fyrir lyfleysu. Í stuttum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á einlyfjameðferð við alvarlegu þunglyndi (MDD) var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 5,4% fyrir Seroquel Prolong og 3,2% fyrir lyfleysu. Í stuttri samanburðarrannsókn með lyfleysu á einlyfjameðferð hjá öldruðum sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (MDD) var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 9,0% fyrir Seroquel Prolong og 2,3% fyrir lyfleysu. Í bæði geðhvarfasjúkdómi og alvarlegu þunglyndi (MDD) var tíðni einstakra aukaverkana (t.d. óeirð (akathisia), utanstrýtukvilla, skjálfta, hreyfingatregðu, truflaðrar vöðvaspennu, óróleika, ósjálfráðra vöðvasamdrátta, skynhreyfiofvirgni og vöðvastífni) ekki yfir 4% í neinum meðferðarhópnum.

Í stuttum (á bilinu 3 til 8 vikna) samanburðarrannsóknum með lyfleysu og föstum skömmtum (50 mg/sólarhring til 800 mg/sólarhring) var meðalþyngdaraukning sjúklinga sem fengu quetiapín á bilinu 0,8 kg fyrir 50 mg sólarhringsskammtinn til 1,4 kg fyrir 600 mg sólarhringsskammtinn (minni aukning varð hjá þeim sem fengu 800 mg á sólarhring), samanborið við 0,2 kg fyrir þá sem fengu lyfleysu. Hlutfall quetiapín meðhöndlaðra sjúklinga sem þyngdust um 7% eða meira af líkamsþyngd var á bilinu 5,3% fyrir 50 mg sólarhringsskammtinn til 15,5% fyrir 400 mg sólarhringsskammtinn (minni aukning varð hjá þeim sem fengu 600 mg og 800 mg á sólarhring), samanborið við 3,7% fyrir lyfleysuhópinn.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og SEROQUEL PROLONG var borið saman við lyfleysu og SEROQUEL PROLONG hjá fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð komu fram vísbendingar um að samhliðanotkun SEROQUEL PROLONG og litíums valdi fleiri aukaverkunum (63% á móti 48% hjá þeim sem fengu SEROQUEL PROLONG ásamt lyfleysu). Í niðurstöðum varðandi öryggi kom fram hærrí tíðni utanstrýtueinkenna, 16,8% sjúklinga sem fengu litíum til viðbótar og 6,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu til viðbótar greindu frá utanstrýtueinkennum, oftast var greint frá skjálfta, eða hjá 15,6% sjúklinga sem fengu litíum til viðbótar og hjá 4,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu til viðbótar. Tíðni svefnhöfuga var hærrí hjá þeim sem fengu SEROQUEL PROLONG og litíum til viðbótar (12,7%) samanborið við þá sem fengu SEROQUEL PROLONG og lyfleysu til viðbótar (5,5%). Að auki var þyngdaraukning ($\geq 7\%$) við lok meðferðar algengari hjá þeim sem fengu litíum til viðbótar (8,0%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu til viðbótar (4,7%).

Í lengri rannsóknum á fyrirbyggingu bakslags (relapse prevention trial) var opið tímabil (4 til 36 vikur) þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með quetiapíni sem síðan var svo fylgt eftir með slembiröðuðu fráhrarfstímabili þar sem sjúklingum var slembiraðað og fengu annað hvort quetiapín eða lyfleysu. Hjá sjúklingunum sem fengu quetiapín var meðalþyngdaraukning á opna tímabilinu 2,56 kg og eftir 48 vikur á slembiraðaða tímabilinu var meðalþyngdaraukning 3,22 kg miðað við upphafsþyngd á opna tímabilinu. Hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu var meðalþyngdaraukning á opna tímabilinu 2,39 kg og eftir 48 vikur á slembiraðaða tímabilinu var meðalþyngdaraukning 0,89 kg miðað við upphafsþyngd á opna tímabilinu.

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengt elliglöpum var tíðni aukaverkana á heilæðar á hver 100 sjúklingaár ekki hærrí hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með quetiapíni en sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu.

Í öllum skammtíma samanburðarrannsóknum einlyfjameðferðar við lyfleysu hjá sjúklingum með upphafs fjöldu daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var tíðni þar sem daufkyrningafjöldi breyttist í $< 1,5 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti einu tilviki, 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapíni en 1,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðnin þar sem fjöldinn breyttist í $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ var sú sama (0,2%) hjá sjúklingum sem fengu quetiapín og sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í öllum klínískum

rannsóknnum (samanburður við lyfleysu, opnar, samanburður við virkt efni) hjá sjúklingum með upphafs fjölda daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var tíðni þar sem daufkyrningafjöldi breyttist í $< 0,5 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti einu tilviki, 2,9% , og í $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapini.

Quetiapin meðferð hefur tengst skammtaháðri lækkun á skjaldkirtilshormónum. Tíðni breytinga á TSH var 3,2% fyrir quetiapin á móti 2,7% fyrir lyfleysu. Tíðni afturkræfra, hugsanlegra klínískt marktækra breytinga á bæði T_3 eða T_4 og TSH í þessum rannsóknum var mjög sjaldgæf og breytingarnar sem sáust á þéttu skjaldkirtilshormóna voru ekki tengdar klínískri vanstarfsemi skjaldkirtils með einkennum.

Lækkunin á heildar T_4 og óbundnu T_4 náði hámarki á fyrstu 6 vikum quetiapin meðferðar, en við langvarandi notkun varð ekki frekari lækkun. Hjá um það bil 2/3 tilfellanna gengu áhrifin á heildar og óbundið T_4 til baka, óháð því hve lengi meðferðin stóð.

Starblindna (cataract)/ógegnsæi augasteins (lens opacity)

Í klínískum rannsóknum þar sem áhrif Seroquel (200-800 mg/sólarhring) á starblindu, samanborið við risperidon (2-8 mg), voru rannsökuð hjá sjúklingum með geðklofa eða geðklofalík einkenni, var hlutfall sjúklinga með aukið ógegnsæi augasteins ekki hærra hjá Seroquel (4%) samanborið við risperidon (10%), þar sem útsetning fyrir lyfinu varði í að minnsta kosti 21 mánuð.

Börn

Verkun

Í 3-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu voru verkun og öryggi Seroquel, sem meðferð við geðhæð, rannsökuð (n=284 sjúklingar í USA, á aldrinum 10-17 ára). Um 45% sjúklinganna höfðu einnig verið greindir með ADHD. Að auki fór fram 6-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu á meðferð við geðklofa (n=222 sjúklingar, á aldrinum 13-17 ára). Í báðum rannsóknum voru sjúklingar, sem vitað var að svöruðu ekki Seroquel, útilokaðir.

Meðferð með Seroquel hófst á 50 mg/sólarhring og á degi 2 var skammturinn stækkaður í 100 mg/sólarhring; eftir það var skammturinn smám saman stækkaður upp í marksskammt (geðhæð 400-600 mg/sólarhring; geðklofi 400-800 mg/sólarhring) þar sem skammturinn var stækkaður um 100 mg/sólarhring, gefinn í tveimur til þremur skömmtum á sólarhring.

Í geðhæðarrannsókninni var mismunurinn á meðalbreytingu minnstu kvaðrata (LS) frá grunnlínu í YMRS (Young Mania Rating Scale) heildarstigum (heildarstig hjá þeim sem fengu virkt lyf-heildarstig hjá þeim sem fengu lyfleysu) -5,21 fyrir Seroquel 400 mg/sólarhring og -6,56 fyrir Seroquel 600 mg/sólarhring. Svörunartíðni (hækkun á YMRS skala um $\geq 50\%$) var 64% fyrir Seroquel 400 mg/sólarhring, 58% fyrir 600 mg/sólarhring og 37% fyrir lyfleysuhópinn.

Í geðklofarannsókninni var mismunurinn á meðalbreytingu minnstu kvaðrata (LS) frá grunnlínu í PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) heildarstigum (heildarstig hjá þeim sem fengu virkt lyf-heildarstig hjá þeim sem fengu lyfleysu) -8,16 fyrir Seroquel 400 mg/sólarhring og -9,29 fyrir Seroquel 800 mg/sólarhring. Hvorki litlir skammtar af quetiapin (400 mg/sólarhring) né stórir skammtar (800 mg/sólarhring) voru betri en lyfleysa með tilliti til hlutfalls sjúklinga sem svöruðu, þar sem svörun var skilgreind sem $\geq 30\%$ lækkun á PANSS heildarstigum frá grunnlínu. Stærri skammtar ollu tölulega lægri svörunartíðni bæði í geðhæð og geðklofa.

Í þriðju skammtíma samanburðarrannsókninni með lyfleysu og Seroquel Prolong hjá börnum og unglingum (10-17 ára) með geðlægd í geðhvarfasjúkdómi, var ekki sýnt fram á verkun.

Engin gögn liggja fyrir um hversu lengi áhrifin vara eða hver fyrirbyggjandi áhrifin eru hjá þessum aldurshópi.

Öryggi

Í skammtíma rannsóknum á quetiapini hjá börnum sem lýst er hér að ofan, var tíðni utanstrýtueinkenna hjá þeim sem fengu virkt efni samanborið við þá sem fengu lyfleysu 12,9% á móti 5,3% í rannsókninni á geðklofa, 3,6% á móti 1,1% í rannsókninni á geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, og 1,1% á móti 0% í rannsókninni á geðlægð í geðhvarfasjúkdómi. Tíðni þyngdaraukningar $\geq 7\%$ frá grunnlínu hjá þeim sem fengu virkt efni samanborið við lyfleysu var 17% á móti 2,5% í rannsóknunum á geðklofa og geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, og 12,5% á móti 6% í rannsókninni á geðlægð í geðhvarfasjúkdómi. Tíðni sjálfsvígstengdra atburða hjá þeim sem fengu virkt efni samanborið við þá sem fengu lyfleysu var 1,4% á móti 1,3% í rannsókninni á geðklofa, 1,0% á móti 0% í rannsókninni á geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, og 1,1% á móti 0% í rannsókninni á geðlægð í geðhvarfasjúkdómi. Á framlengdu eftirfylgnitímabili rannsóknarinnar á geðlægð í geðhvarfasjúkdómi, var greint frá sjálfsvígstengdum atburðum hjá tveimur sjúklingum til viðbótar: annar þessara sjúklinga var að taka quetiapin þegar atburðurinn átti sér stað.

Langtíma öryggi

Frekari öryggisupplýsingar fengust úr 26 vikna opinni framlengingu á bráðarannsóknunum (n=380 sjúklingar), þar sem Seroquel var gefið í breytilegum skömmtum á bilinu 400-800 mg/sólarhring. Greint var frá hækkuðum blóðþrýstingi hjá börnum og unglíngum og greint var frá aukinni matarlyst, utanstrýtueinkennum og hækkuðum prolaktíni í sermi í hærri tíðni hjá börnum og unglíngum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hvað varðar þyngdaraukningu, þegar aðlagð var fyrir eðlilegum vexti yfir langan tíma, var aukning upp á að minnsta kosti 0,5 staðalfrávik frá grunnlínu líkamsþyngdarstuðuls (BMS) notuð sem mælieining á klínískt marktæka breytingu; 18,3% sjúklinga sem fengu quetiapin í að minnsta kosti 26 vikur féllu undir þessa skilgreiningu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög:

Quetiapin frásogast vel eftir inntöku. Seroquel Prolong nær hámarksplasmabéttni fyrir quetiapin og norquetiapin um það bil 6 klst. eftir gjöf (T_{max}). Hámarksbólþéttni (peak molar concentrations) virka umbrotsefnisins norquetiapins við jafnvægi er 35% af því sem sést fyrir quetiapin.

Lyfjahvörf quetiapins og norquetiapins eru línuleg og í hlutfalli við skammt fyrir skammta allt að 800 mg, gefnir einu sinni á sólarhring. Þegar Seroquel Prolong, gefið einu sinni á sólarhring, er borið saman við sama heildarsólarhringskammt af quetiapin fúmaratí með hraðri losun (Seroquel lyfjaform með hraðri losun (immediate release)), sem gefið er tvisvar á sólarhring, er flatarmál undir blóðþéttni tímaferli (AUC) jafngilt, en hámarksstyrkur í plasma (C_{max}) er 13% lægri við jafnvægi (steady state). Þegar Seroquel Prolong er borið saman við Seroquel lyfjaform með hraðri losun, er AUC fyrir norquetiapin umbrotsefnið 18% minna.

Í rannsókn þar sem áhrif fæðu á aðgengi quetiapins voru skoðuð, kom í ljós að fiturík máltíð jók tölfraðilega marktækt C_{max} um u.þ.b. 50% og AUC um u.þ.b. 20% fyrir Seroquel Prolong.

Ekki er hægt að útiloka að áhrif fituríkrar máltíðar á lyfjaformið geti verið meiri.

Til samanburðar hafði létt máltíð engin marktæk áhrif á C_{max} eða AUC quetiapins.

Mælt er með að Seroquel Prolong sé tekið einu sinni á sólarhring án matar.

Dreifing:

Próteinbinding quetiapins í plasma er um 83%.

Umbrot:

Quetiapin er að miklu leyti umbrotið í lifur og minna en 5% útskilst óbreytt með þvagi eða hægðum eftir gjöf geislamerks quetiapins.

In vitro rannsóknir staðfesta að ensímið CYP3A4 hefur mest áhrif í cýtókróm P450 miðluðum umbrotum quetiapins. Myndun og brotthvarf norquetiapins verður að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A4.

Quetiapín og nokkur af umbrotsefnum þess (þ.m.t. norquetiapín) eru lítilvirkir hemlar á virkni cýtókróm P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 hjá mönnum *in vitro*. Hömlun á CYP *in vitro* sást aðeins við þéttni sem var um 5 til 50 falt hærri en sú þéttni sem sást við skammta á bilinu 300 til 800 mg/sólarhring hjá mönnum. Af þessum *in vitro* niðurstöðum að dæma er ólíklegt að quetiapín hafi klínískt marktæk áhrif á cýtókróm P450 tengd umbrot annarra lyfja sem gefin eru samhliða. Dýrarannsóknir sýna að quetiapín virðist geta örvað cýtókróm P450 ensím. Í sérstakri rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með geðtruflun (psychotic) kom hins vegar ekki fram aukning á verkun cýtókróm P450 eftir gjöf quetiapíns.

Brotthvarf:

Helmingunartími brotthvarfs quetiapíns er 7 klst. og 12 klst. fyrir norquetiapín. Um það bil 73% geislamerkts lyfs skilst út með þvagi og 21% með hægðum með minna en 5% af heildar geislavirkni sem sýnir óbreytt lyfjaefni. Af meðaltalsmólskammtshluta (the average molar dose fraction) óbundins quetiapíns og umbrotsefnisins norquetiapíns, sem er virkt í plasma manna, skiljast <5% út í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn:

Ekki er munur á lyfjahvörfum quetiapíns milli karla og kvenna.

Aldraðir:

Meðalúthreinsun quetiapíns hjá öldruðum er u.þ.b. 30 til 50% lægri en hjá einstaklingum á aldrinum 18 til 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi:

Meðalplasmaúthreinsun quetiapíns minnkaði um u.þ.b. 25% hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín./1,73m²), en einstök úthreinsunargildi voru innan eðlilegra marka.

Skert lifrarástarfsemi:

Meðalplasmaúthreinsun quetiapíns minnkar um 25% hjá einstaklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarástarfsemi (stöðuga skorpulífur vegna ofdrykkju). Þar sem quetiapín umbrotnar að mestu leyti í lífur er gert ráð fyrir hærri plasmáþéttni hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Vera má að breyta þurfi skömmtum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Börn

Upplýsingum um lyfjahvörf var safnað saman hjá 9 börnum á aldrinum 10-12 ára og 12 unglíngum í meðferð, sem búin var að ná stöðugu ástandi, með 400 mg af quetiapín tvisvar sinnum á sólarhring. Við stöðugt ástand var plasmagildi upphafsefnisins (quetiapín), þegar búin var að leiðrétta fyrir skammtastærð, hjá börnum og unglíngum (10-17 ára) yfirleitt svipað og hjá fullorðnum, þó var C_{max} hjá börnum í hærri enda þess sem sést hefur hjá fullorðnum. AUC var stærra og C_{max} hærra fyrir virka efnið, norquetiapín, um það bil 62% og 49% hjá börnum (10-12 ára), talið í sömu röð, og 28% og 14% hjá unglíngum (13-17 ára), talið í sömu röð, samanborið við fullorðna. Engar upplýsingar liggja fyrir um Seroquel Prolong hjá börnum og unglíngum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður úr röð *in vitro* og *in vivo* rannsókna á erfðafræðilegum eitrunaráhrifum benda ekki til eitrunaráhrifa á erfðaefni. Eftirfarandi frávik komu fram í niðurstöðum rannsókna á tilraunadýrum sem fengu lækningalega skammta (clinically relevant exposure), en ekki hefur verið hægt að staðfesta niðurstöðurnar í langtímarannsóknum:

Í rottum hefur komið fram litarútfelling í skjaldkirtli. Í cynomolgus öpum varð stækkun á skjaldkirtli (thyroid follicular cell hypertrophy), lækkun á T₃ gildum í plasma, lækkun á hemóglóbíni og fækkun rauðra og hvítra blóðkorna hefur sést; og í hundum kom fram ógegnisæi augasteins (lens opacity) og starblindu (cataract) (sjá kafla 5.1 varðandi starblindu/ógegnisæi augasteins).

Í rannsókn á eiturverkunum á fósturþroska hjá kanínum jókst tíðni únlíðs-/ristarsveigju hjá fósturum. Þessi áhrif komu fram samhliða sýnilegum einkennum hjá móður, s.s. skertri þyngdaraukningu. Þessi áhrif komu fram við útsetningu hjá móður svipaðri eða örlítið hærri en sést hjá mönnum við hámarksskammta. Þýðing þessa fyrir menn er ekki þekkt.

Í frjósemisrannsókn hjá rottum komu fram örlítið minni frjósemi hjá karldýrum og gervipunganir, lengri eftirgangmál (diestrus), lengra bil milli samfara (precoital interval) og lækkað hlutfall þungana. Þessi áhrif tengjast hækkuðu prolaktíni og ekki hægt að yfirfæra þau beint yfir á menn vegna mismunar milli tegunda hvað varðar hormónastýringu á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni:

Örkristallaður sellulósi
Natríumsítrat
Mjólkursykurseinhýdrat
Magnesíumsterat
Hýprómellósi 2208

Húð:

Hýprómellósi 2910
Makrógól 400
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172) (50, 200 og 300 mg töflur)
Rautt járnnoxíð (E172) (50 mg töflur)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Polychlorotrifluoroethylene og PVC/ál þynnur

Styrkur töflu	Innihald öskju (pakka)	Þynnur
50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg og 400 mg töflur	10 töflur 30 töflur 50 töflur 50 töflur 60 töflur 100 töflur 100 töflur	1 þynna með 10 töflum 3 þynnur með 10 töflum 10 þynnur með 5 töflum 5 þynnur með 10 töflum 6 þynnur með 10 töflum 10 þynnur með 10 töflum 100 þynnur með 1 töflu

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MIÐI Á GLASI**

1. HEITI LYFS

Seroquel Prolong 50 mg forðatöflur
quetiapin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg quetiapin (sem fúmarat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykurseinhydrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 forðatöflur
30 forðatöflur
50 forðatöflur
60 forðatöflur
100 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki skipta, mylja eða tyggja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Seroquel Prolong 50 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Seroquel Prolong 50 mg forðatöflur
quetiapin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MIÐI Á GLASI**

1. HEITI LYFS

Seroquel Prolong 150 mg forðatöflur
quetiapin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 150 mg quetiapin (sem fúmarat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykurseinhydrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 forðatöflur
30 forðatöflur
50 forðatöflur
60 forðatöflur
100 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki skipta, mylja eða tyggja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Seroquel Prolong 150 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Seroquel Prolong 150 mg forðatöflur
quetiapin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MIÐI Á GLASI**

1. HEITI LYFS

Seroquel Prolong 200 mg forðatöflur
quetiapin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg quetiapin (sem fúmarat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykurseinhydrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 forðatöflur
30 forðatöflur
50 forðatöflur
60 forðatöflur
100 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki skipta, mylja eða tyggja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Seroquel Prolong 200 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Seroquel Prolong 200 mg forðatöflur
quetiapin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MIÐI Á GLASI**

1. HEITI LYFS

Seroquel Prolong 300 mg forðatöflur
quetiapin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg quetiapin (sem fúmarat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykurseinhydrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 forðatöflur
30 forðatöflur
50 forðatöflur
60 forðatöflur
100 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki skipta, mylja eða tyggja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Seroquel Prolong 300 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Seroquel Prolong 300 mg forðatöflur
quetiapin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MIÐI Á GLASI**

1. HEITI LYFS

Seroquel Prolong 400 mg forðatöflur
quetiapin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 400 mg quetiapin (sem fúmarat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykurseinhydrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 forðatöflur
30 forðatöflur
50 forðatöflur
60 forðatöflur
100 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki skipta, mylja eða tyggja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Seroquel Prolong 400 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Seroquel Prolong 400 mg forðatöflur
quetiapin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

FYLGISEDILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

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

quetiapin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Seroquel Prolong og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Seroquel Prolong
3. Hvernig taka á Seroquel Prolong
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Seroquel Prolong
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Seroquel Prolong og við hverju það er notað

Seroquel Prolong inniheldur virka efnið quetiapin. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast geðrofslyf. Hægt er að nota Seroquel Prolong til að meðhöndla ýmsa sjúkdóma, eins og:

- Geðlægð í geðhvarfasjúkdómi (bipolar depression) og alvarlegar geðlægðarlotur í alvarlegu þunglyndi: Þú finnur fyrir dapurleika, eða þú getur fundið fyrir þunglyndi, fengið sektarkennd, verið orkulaus, misst matarlyst eða getur ekki sofið.
- Geðhæð (mania): Þú finnur fyrir æsingi, ofsakæti, uppnámi, ákafa eða ofvirkni eða þú hefur slæma dómgreind getur m.a. verið árásgjarn/gjörn eða truflandi.
- Geðklofi: Þú heyrir eða finnur fyrir hlutum sem ekki eru til staðar, trúir hlutum sem ekki eru sannir eða finnur fyrir óeðlilegri tortryggni, kvíða, ert ráðvillt/ur, hefur sektarkennd, ert spennt/ur eða finnur fyrir geðlægð/þunglyndi.

Þegar Seroquel Prolong er notað til að meðhöndla alvarlegar geðlægðarlotur í alvarlegu þunglyndi, er það tekið með öðru lyfi sem notað er til meðhöndlunar á þeim sjúkdómi.

Læknirinn mun hugsanlega áfram ávísa þér Seroquel Prolong jafnvel þegar þér er farið að líða betur.

2. Áður en byrjað er að nota Seroquel Prolong

Ekki má taka Seroquel Prolong:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir quetiapini eða einhverju öðru innihaldsefni Seroquel Prolong (talin upp í kafla 6).
- Ef þú tekur eitthvert eftirfarandi lyfja:
 - viss lyf við alnæmi (HIV).
 - azól lyf (við sveppasýkingum).
 - erytromycin eða claritromycin (við sýkingum).
 - nefazodon (við þunglyndi).

Ekki taka Seroquel Prolong ef ofangreint á við um þig. Ef þú ert ekki viss, skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Seroquel Prolong.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Seroquel Prolong er notað ef:

- þú, eða einhver í fjölskyldu þinni, ert með eða hefur verið með hjartakvilla, til dæmis hjartsláttartruflanir, skerta starfsemi hjartavöðvans eða bólgur í hjarta, eða ef þú tekur einhver lyf sem gætu haft áhrif á hjartslátt.
- þú ert með lágan blóðþrýsting.
- þú hefur fengið heilablóðfall, sérstaklega ef þú ert öldruð/aldraður.
- þú ert með lifrarkvilla.
- þú hefur fengið flogakast (krampa).
- þú ert með sykursýki eða ert í áhættu á að fá sykursýki. Ef svo er, getur verið að lækinn mæli blóðsykursgildi hjá þér á meðan þú tekur Seroquel Prolong.
- þú veist til þess að þú hafir haft lág gildi hvítra blóðkorna (sem getur hugsanlega verið af völdum annarra lyfja).
- þú ert aldruður einstaklingur með elliglöp (skert heilastarfsemi). Ef svo er, áttu ekki að taka Seroquel Prolong þar sem sá flokkur lyfja sem Seroquel Prolong tilheyrir getur aukið hættu á heilablóðfalli, eða í nokkrum tilvikum aukið dánarlíkur, hjá öldruðum sjúklingum með elliglöp.
- þú eða einhver í fjölskyldunni hefur sögu um blóðkekki, þar sem lyf sem þessi hafa tengt myndun blóðkekka.

Láttu lækinn vita samstundis ef þú finnur fyrir einhverju eftirtalinna eftir töku Seroquel Prolong:

- Samblöndu af hita, verulegum stífleika í vöðvum, svitamyndun eða skertri meðvitund (ástand sem nefnist illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome)). Bráð lækni meðferð getur verið nauðsynleg.
- Ósjálfráðum hreyfingum, aðallega í andliti eða tungu.
- Sundli eða mikilli syfjutilfinningu. Þetta gæti aukið hættuna á slysi (byltum) hjá öldruðum sjúklingum.
- Flogum (krömpum).
- Langvarandi og sársaukafullri standþínu (priapism).

Lyf af þessari gerð geta valdið slíkum einkennum.

Láttu lækinn vita eins fljótt og mögulegt er ef þú ert með:

- Hita, flensulík einkenni, hálssæri, eða aðra sýkingu, þar sem þetta gæti verið vegna mjög lágs magns af hvítum blóðkornum, sem gæti valdið því að hætta þurfi meðferð með Seroquel og/eða veita meðferð.
- Hægðatregðu með viðvarandi kviðverkjum, eða hægðatregðu sem hefur ekki svarað meðferð, þar sem þetta getur leitt til alvarlegri stíflu í þörmum.

Sjálfsvígshugsanir eða versnun þunglyndis

Ef þú ert með þunglyndi gætir þú stundum hugsað um að skaða þig eða fremja sjálfsvíg.

Þetta getur aukist í upphafi meðferðar þar sem tíma tekur fyrir lyfin að virka, venjulega um tvær vikur en stundum lengur. Þessar hugsanir geta ágerst ef þú hættir skyndilega að nota lyfið.

Líklegra er að þessar hugsanir komi fram ef þú ert ung/ungur. Upplýsingar úr klínískum rannsóknum hafa sýnt aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og/eða sjálfsvígshögðun hjá fólki yngra en 25 ára með þunglyndi.

Ef þú hugsar um að skaða þig eða fremja sjálfsvíg hafðu strax samband við lækinn eða leitaðu aðstoðar á sjúkrahúsi. Hjálplegt getur verið að segja ættingja eða nánum vini frá því að þú sért með þunglyndi og biðja þau um að lesa þennan fylgiseðil. Þú gætir beðið þau um að segja þér frá því ef þeim finnst þunglyndið fara versnandi eða þau hafa áhyggjur af hegðunarbreytingum hjá þér.

Þyngdaraukning

Þyngdaraukning hefur sést hjá sjúklingum sem taka Seroquel Prolong. Þú og læknirinn ættuð að hafa reglulegt eftirlit með líkamsþyngd þinni.

Börn og unglingar

Seroquel Prolong er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Seroquel Prolong

Látið lækninn vita um önnur lyf sem eru notuð, eða hafa nýlega verið notuð..

Ekki taka Seroquel Prolong ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

- Viss lyf við alnæmi (HIV).
- Azól lyf (við sveppasýkingum).
- Erytromycin eða claritromycin (við sýkingum).
- Nefazodon (við þunglyndi).

Láttu lækninn vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- Lyf við flogaveiki (eins og fenýtóín eða carbamazepín).
- Lyf við háum blóðþrýstingi.
- Barbitúröt (við svefnerfiðleikum).
- Thioridazin eða lítíum (önnur geðrofslyf).
- Lyf sem gætu haft áhrif á hjartslátt, til dæmis lyf sem geta valdið truflunum á jafnvægi blóðsalta (minnkuðu magni kalíums eða magnesíums í blóði) eins og t.d. þvagræsilyf (bjúgtöflur) og ákveðin sýklalyf (lyf við sýkingum).
- Lyf sem geta valdið hægðatregðu.

Talaðu við lækninn áður en þú hættir notkun hvaða lyfja sem er.

Notkun Seroquel Prolong með mat, drykk eða áfengi

- Fæða getur haft áhrif á verkun Seroquel Prolong og þess vegna skaltu taka töflurnar að minnsta kosti einni klukkustund fyrir máltíð eða áður en gengið er til náða.
- Gættu varúðar varðandi magn áfengis sem þú neytir. Notkun Seroquel Prolong ásamt áfengi getur valdið syfju.
- Ekki drekka greipaldinsafa meðan þú tekur Seroquel Prolong. Það getur haft áhrif á verkun lyfsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki taka Seroquel Prolong á meðgöngu án þess að ræða það við lækninn. Ekki taka Seroquel Prolong ef þú ert með barn á brjósti.

Eftirtalin einkenni, sem geta einkennt fráhvörf, geta komið fram hjá nýfæddum börnum mæðra sem hafa notað Seroquel Prolong á síðasta þriðjungi meðgöngu (síðustu þremur mánuðum meðgöngu): Skjálfti, vöðvastífleiki og/eða máttleysi, syfja, æsingur, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við fæðuneyslu. Ef barnið fær eitthvert þessara einkanna gætir þú þurft að hafa samband við lækninn.

Akstur og notkun véla

Vera má að lyfið valdi syfju. Ekki aka eða stjórna neinum tækjum eða vélum fyrr en þú veist hvaða áhrif lyfið hefur á þig.

Seroquel Prolong inniheldur mjólkursykur

Seroquel Prolong inniheldur mjólkursykur (laktósa) sem er ein tegund sykurs. Ef læknir hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir tilteknum sykurtegundum, skaltu tala við lækninn áður en þú tekur þetta lyf.

Áhrif á niðurstöður lyfjaprófa á þvagi

Ef gert er lyfjapróf á þvagi hjá þér getur Seroquel Prolong valdið falskri jákvæðri niðurstöðu, þ.e. sýnið mælist jákvætt fyrir methadoni eða ákveðnum þunglyndislyfjum sem kallast þríhringlaga þunglyndislyf (TCA) þegar ákveðnum prófunaraðferðum er beitt, jafnvel þótt þú notir ekki methadon eða TCA. Ef þetta gerist er hægt að nota sértækari prófunaraðferðir.

3. Hvernig nota á Seroquel Prolong

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Læknirinn ákveður upphafsskammt þinn. Viðhaldsskammtur (sóláhringsskammtur) er háður sjúkdómsástandi þínu og þörfum en venjulegur skammtur er á bilinu 150 mg til 800 mg.

- Taktu töflurnar einu sinni á sólarhring.
- Ekki má skipta töflunum í hluta, tyggja þær eða mylja.
- Gleyptu töflurnar í heilu lagi með vatni.
- Ekki taka töflurnar með mat (að minnsta kosti einni klukkustund fyrir máltíð eða að kvöldi fyrir svefn, læknirinn mun segja þér hvenær).
- Ekki drekka greipaldinsafa meðan þú tekur Seroquel Prolong. Það getur haft áhrif á verkun lyfsins.
- Ekki hætta töku taflnanna, jafnvel þótt þér líði betur, nema læknirinn gefi þér fyrirmæli um það.

Lifrarsjúkdómar

Læknirinn gæti breytt skammtinum ef þú ert með lifrarsjúkdóm.

Aldraðir

Læknirinn gæti breytt skammtinum ef þú ert aldraður/öldruð.

Notkun hjá börnum og unglingum

Ekki skal nota Seroquel hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið stærri skammt af Seroquel Prolong en læknirinn hefur gefið fyrirmæli um, getur þú fundið fyrir syfju, svima og óeðlilegum hjartslætti. Hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Hafðu Seroquel Prolong töflurnar meðferðis.

Ef gleymist að taka Seroquel Prolong

Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir honum. Ef komið er nánast að þeim tíma þegar þú átt að taka næsta skammt, skaltu bíða eftir honum. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Seroquel Prolong

Ef þú hættir skyndilega að taka Seroquel Prolong, getur þú átt erfitt með svefn (svefnleysi), fundið fyrir ógleði eða fengið höfuðverk, niðurgang, uppköst, svima eða fundið fyrir viðkvæmni. Læknirinn getur gefið fyrirmæli um að minnka skammtinn smátt og smátt áður en meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svimi (getur valdið falli), höfuðverkur, munnþurrkur.
- Syfja (hún getur horfið með tímanum, með áframhaldandi meðferð með Seroquel Prolong) (getur valdið falli).
- Fráhvarfseinkenni (einkenni sem koma fram þegar þú hættir að taka Seroquel Prolong) eru meðal annars svefnleysi, ógleði, höfuðverkur, niðurgangur, uppköst, svimi og viðkvæmni. Ráðlagt er að minnka töku lyfsins smám saman á að minnsta kosti 1 til 2 vikum.
- Þyngdaraukning.
- Óeðlilegar vöðvahreyfingar. Þar á meðal erfiðleikar við að hefja vöðvahreyfingar, skjálfti, óróleiki eða vöðvastífleiki án verkja.
- Breytingar á magni tiltekinnar fitu (þríglýseríða og heildarkólesteróli)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hraður hjartsláttur.
- Tilfinning um að hjartað berjist í brjóstinu, hamist eða sleppi úr slögum.
- Hægðatregða, meltingartruflanir.
- Lasleiki
- Bólga í höndum og fótum.
- Þyngdaraukning, einkum á fyrstu vikum meðferðar.
- Blóðþrýstingsfall þegar staðið er upp. Þetta getur valdið svima eða aðsvifi (getur valdið falli).
- Hækkaður blóðsykur.
- Þokusýn.
- Óeðlilegir draumar eða martraðir.
- Aukin matarlyst.
- Skapstygð.
- Truflun á tali og tungumáli.
- Sjálfsvígshugsanir og versnun þunglyndis.
- Mæði.
- Uppköst (aðallega hjá öldruðum).
- Hiti.
- Breytingar á magni skjaldkirtilshormóna í blóði
- Fækkun ákveðinna fruma í blóði
- Aukning lifrarensíma í blóði
- Aukning á magni hormónsins prólaktíns í blóði. Aukning á magni hormónsins prólaktíns gæti, í mjög sjaldgæfum tilfellum, valdið eftirfarandi:
 - Þroti í brjóstum og óvænt framleiðsla á brjóstamjólk hjá konum og körlum.
 - Engar eða óreglulegar tíðablæðingar hjá konum.
-

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Flogakast eða krampar.
- Ofnæmisviðbrögð, meðal annars upphleyptir flekkir, bólga í húð og í kringum munninn.
- Óþægileg tilfinning í fótum (einnig kallað fótaóeirð).
- Erfiðleikar við að kyngja.
- Ósjálfráðar hreyfingar, aðallega í andliti eða tungu.
- Kynlífsvanstarfsemi.
- Sykursýki.
- Breyting á rafleiðni hjartans á hjartalínuriti (QT lenging).

- Hægari hjartsláttur sem getur komið fram við upphaf meðferðar og getur tengst lágum blóðþrýstingi og yfirliði.
- Erfiðleikar við þvaglát.
- Yfirlið (getur valdið falli).
- Nefstífla.
- Fækkun rauðra blóðkorna
- Minnkað magn natríums í blóði

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sambland af háum hita (sótthita), svitamyndun, stífleika í vöðvum, mikilli syfja eða yfirliði (sjúkdómur sem kallast „illkynja sefunarheilkenni“).
- Gul húð og augu (gula).
- Lifrabólga.
- Langvarandi og sársaukafull standþína (priapism).
- Þroti í brjóstum og óvænt framleiðsla á brjóstamjólki (mjólkurflæði).
- Truflanir á tíðahring.
- Blóðkekkir í bláæðum, sérstaklega í fótleggjum (einkenni eru m.a. þroti, verkur og roði á fótlegg), sem geta borist með blóði til lungna og valdið brjóstverkjum og öndunarerfiðleikum. Leitaðu samstundis til læknis ef þú tekur eftir einhverjum þessara einkenna.
- Gengið, talað, borðað eða aðrar athafnir framkvæmdar í svefni.
- Lækkaður líkamshiti.
- Bólga í brisi.
- Ástand (kallað „efnaskiptaheilkenni“) þar sem um þrjú eða fleiri eftirfarandi atriði getur verið að ræða: aukning á fitu í kringum kvið, lækun á „góða kólesterólinu“ (HDL-C), aukning á fitu í blóði sem kallast þriglýseríð, hár blóðþrýstingur og blóðsykurshækkun.
- Blanda af hita, flensulíkum einkennum, hálssæri, eða annarri sýkingu þar sem magn hvítra blóðkorna er mjög lágt, ástand sem kallast „kynningahráp“.
- Stífla í þörmum.
- Aukning kreatínfosfókínasa í blóði (efni í vöðvum)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Alvarleg útbrot, blöðrur eða rauðir flekkir á húð.
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) sem geta valdið öndunarerfiðleikum eða losti.
- Skyndileg bólga í húð, venjulega í kringum augu, varir og kok (ofnæmisbjúgur).
- Alvarleg blöðrumyndun í húð, munni, augum og á kynfærum (Stevens-Johnson heilkenni).
- Óviðeigandi losun hormóns sem stýrir þvagmagni.
- Niðurbrot vöðvaþráða og vöðvaverkur (rákvöðvalýsa).
- Versnun sykursýki.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Útbrot með óreglulegum rauðum dílum (regnbogarodasótt).
- Alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og hita og blöðrum á húð og húðflögnun (eitrunardrep í húðþekju).
- Fráhvarfseinkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað Seroquel á meðgöngu.

Sá flokkur lyfja sem Seroquel Prolong tilheyrir getur valdið hjartsláttartruflunum, sem geta verið alvarlegar og í alvarlegum tilvikum leitt til dauða.

Sumar aukaverkanir koma aðeins fram í blóðprufu. Þar á meðal eru breytingar á magni tiltekinnar fitu (tríglýseríða og heildarkólesteróli) eða sykurs í blóði, breytingar á magni skjaldkirtilhormóna í blóði, aukning lifrarensíma, fækkun tiltekinnna blóðfruma, fækkun rauðra blóðkorna, aukning kreatínfosfókínasa í blóði (efni í vöðvum), minnkað magn natríums í blóði og aukning á magni hormónsins prólaktíns í blóði. Aukning á magni hormónsins prólaktíns gæti, í mjög sjaldgæfum tilfellum, valdið eftirfarandi:

- Þroti í brjóstum og óvænt framleiðsla á brjóstamjólki hjá konum og körlum.
- Engar eða óreglulegar tíðablæðingar hjá konum.

Læknirinn getur beðið þig um að koma í blóðprufu af og til.

Viðbótaraukaverkanir hjá börnum og unglungum

Sömu aukaverkanir og hefur verið greint frá hjá fullorðnum geta einnig komið fram hjá börnum og unglungum.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa sést oftast hjá börnum og unglungum eða hafa ekki sést hjá fullorðnum:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Aukning hormóns í blóði sem kallast prólaktín. Aukning á hormóninu prólaktíni getur í mjög sjaldgæfum tilfellum leitt til eftirfarandi:
 - Brjóstastækkun og óvænt brjóstamjólkurmyndun hjá stelpum og stráku.
 - Engar eða óreglulegar blæðingar hjá stelpum.
- Aukin matarlyst.
- Uppköst
- Óeðlilegar vöðvahreyfingar. Meðal annars erfiðleikar við að hefja vöðvahreyfingar, skjálfti, eirðarleysi eða vöðvastífleiki án verkja.
- Hækkaður blóðþrýstingur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lasleiki, yfirið (getur valdið falli).
- Nefstífla.
- Skapstyggi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Seroquel Prolong

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyriræli eru um geymsluaðstæður Seroquel Prolong.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Seroquel Prolong inniheldur

- Virka innihaldsefnið er quetiapín. Seroquel Prolong töflur innihalda 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg eða 400 mg af quetiapíni (sem quetiapín fúmarat).
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: örkrystallaður sellulósi, natríumsítrat, mjólkursykurseinhýdrat, magnesíumsterat, hýprómellósi.
Töfluhúð: hýprómellósi, makrógól, títantvíoxíð (E171). 50 mg, 200 mg og 300 mg töflurnar innihalda einnig gult járnnoxíð (E172) og 50 mg töflurnar innihalda rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Seroquel Prolong og pakkningastærðir

Allar forðatöflurnar eru hylkisлага og merktar XR og styrkleika. 50 mg töflur eru ferskjulitar; 150 mg töflur eru hvítar; 200 mg töflur eru gular; 300 mg töflur eru fölgular og 400 mg töflur eru hvítar.

Pakkningastærðirnar 10, 30, 50, 60 og 100 töflur eru skráðar fyrir alla styrkleika. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu fáanlegar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

<[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]>

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

LAND	HEITI
Austurríki	Seroquel XR
Belgía	Seroquel XR
Kýpur	Seroquel XR
Tékkland	Seroquel Prolong
Danmörk	Seroquel Prolong
Eistland	Seroquel XR
Finnland	Seroquel Prolong
Þýskaland	Seroquel Prolong® 50 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 150 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 200 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 300 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 400 mg Retardtabletten
Grikkland	Seroquel XR
Ungverjaland	Seroquel XR
Ísland	Seroquel Prolong
Írland	Seroquel XR
Ítalía	Seroquel compresse a rilascio prolungato

Lettland	Seroquel XR
Litháen	Seroquel XR
Lúxemburg	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Holland	Seroquel XR
Noregur	Seroquel Depot

Portúgal	Seroquel SR
Rúmenía	Seroquel XR
Slóvakía	Seroquel XR
Slóvenía	Seroquel SR
Spánn	Seroquel Prolong
Svíþjóð	Seroquel Depot
Bretland	Seroquel XL

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}>.