

**LIITE I**

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUKSISTA,  
ANTOREITISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
AT - Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Itävalta	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
AT - Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Itävalta	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
AT - Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Itävalta	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
AT - Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Itävalta	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
AT - Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Itävalta	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
BE – Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
BE – Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Depottabletit	Suun kautta

<b><u>Jäsenvaltio</u></b>	<b><u>Myyntiluvan haltija</u></b>	<b><u>Kauppanimi</u></b>	<b><u>Vahvuus</u></b>	<b><u>Lääkemuoto</u></b>	<b><u>Antoreitti</u></b>
BE – Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
BE – Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
BE – Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
CY – Kypros	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
CY – Kypros	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
CY – Kypros	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
CY - Kypross	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Depottabletit	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
DE – Saksa	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 50 mg Retardtableten	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
DE – Saksa	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 150 mg Retardtableten	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
DE – Saksa	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 200 mg Retardtableten	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
DE – Saksa	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 300 mg Retardtableten	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
DE – Saksa	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 400 mg Retardtableten	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
DK - Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
DK – Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
DK – Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Depottabletit	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
DK – Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
DK – Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
EL – Kreikka	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 50 mg	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
EL – Kreikka	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 150 mg	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
EL – Kreikka	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 200 mg	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
EL – Kreikka	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 300 mg	300 mg	Depottabletit	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
EL – Kreikka	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 400 mg	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
ES- Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
ES- Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
ES- Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
ES- Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	Depottabletit	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
ES- Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
FI – Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
FI – Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
FI – Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
FI – Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
FI – Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
IS – Islanti	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	50 mg	Depottabletit	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
IS – Islanti	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
IS – Islanti	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
IS – Islanti	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
IS – Islanti	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
IE – Irlanti	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
IE – Irlanti	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
IE – Irlanti	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
IE – Irlanti	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Depottabletit	Suun kautta



<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
IE – Irlanti	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
LU – Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
LU – Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
LU – Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
LU – Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
LU – Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
MT – Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Depottabletit	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
MT – Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
MT – Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
MT – Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
MT – Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
NL - Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
NL - Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
NL - Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Depottabletit	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
NL - Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
NL – Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
NO- Norja	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
NO- Norja	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
NO- Norja	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
NO- Norja	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
NO- Norja	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
PL – Puola	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	50 mg	Depottabletit	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
PL – Puola	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
PL – Puola	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
PL – Puola	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
PL – Puola	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
PT – Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
PT – Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	150 mg	Depottabletit	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
PT – Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	200 mg	Depottabletit	Suun kautta
PT – Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
PT – Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	400 mg	Depottabletit	Suun kautta
SE - Ruotsi	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Depottabletit	Suun kautta
SE - Ruotsi	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Depottabletit	Suun kautta
SE - Ruotsi	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Depottabletit	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
SE - Ruotsi	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Depottabletit	Suun kautta
SE - Ruotsi	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Depottabletit	Suun kautta

**LIITE II**

**EMAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET  
VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

## TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

### TIIVISTELMÄ SEROQUEL XR -VALMISTEEN JA SEN MUIDEN KAUPPANIEMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (katso liite I)

Ketiapiini on epätyypillinen psykoosilääke, jonka toiminta perustuu norketiapiini-nimisen aktiivisen metaboliitin ja monien välittäjänereseptoreiden yhteisvaikutukseen. Muiden psykoosilääkkeiden tavoin ketiapiinin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta reseptoriantagonismin yhdistelmä ja suurempi selektiivisyys serotoniini 5HT<sub>2</sub> -reseptoreihin verrattuna dopamiini-D<sub>2</sub>-reseptoreihin, saattaa vaikuttaa sen psyykkisiin toimintoihin kohdistuviin ja mielialaa tasapainottaviin ominaisuuksiin.

Seroquel (ketiapiinifumaraatti) depottabletit (XR), joiden vahvuus on 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ja 400 mg, on hyväksytty Euroopan unionissa keskinäisen tunnustamisen menettelyssä ja hajautetussa menettelyssä seuraaviin käyttöaiheisiin:

- skitsofrenian hoito, mukaan luettuna sairauden uusiutumisen ehkäisy vakaassa vaiheessa olevilla skitsofreniapotilailla, jotka käyttävät Seroquel XR:ää ylläpitohoitona.
- keskivaikeiden ja vaikeiden maniavaiheiden hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä.
- keskivaikeiden ja vaikeiden maniavaiheiden hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä.
- sairauden uusiutumisen ehkäisy kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä potilailla, joihin ketiapiinilääkitys on tehonnut maanisen vaiheen tai masennusvaiheen hoidossa.

Myyntiluvan haltija, Astra Zeneca AB, toimitti Seroquel XR:n myyntiluvan ehtoja koskevan tyypin II muutoshakemuksen (NL/H/156/08-011/II/058) keskinäisen tunnustamisen menettelyn kautta.

Tarkoituksena oli sisällyttää sairauden uusiutumisen ehkäisy vaikeaa masennusta sairastavilla potilailla - lukuun ottamatta käyttö aloitushoitona - kun muista masennuslääkkeistä ei ole ollut riittävästi apua. Kaikki asiassa osalliset jäsenvaltiot hylkäsivät hakemuksen 15. toukokuuta 2009.

Myyntiluvan haltija aloitti 22. toukokuuta 2009 komission asetuksen (EY) N:o 1084/2003 6 artiklan 13 kohdan mukaisen menettelyn, jossa se pyysi lääkevalmistekomiteaa harkitsemaan, voidaanko Seroquel XR:ää käyttää 50–300 mg:n vuorokausiannoksina vaikeaa masennusta sairastavien potilaiden hoitoon. Lääkevalmisteen käyttö aloitushoitona suljettaisiin pois käyttöaiheista, ja sitä käytettäisiin potilailla, joiden hoidossa muista masennuslääkkeistä ei ole ollut apua.

Lääkevalmistekomitea arvioi myyntiluvan haltijan tyypin II muutoshakemuksen keskinäiseen tunnustamisen menettelyyn toimittamat tiedot uudestaan, ja se arvioi myös myyntiluvan haltijan tätä menettelyä varten toimittamat kirjalliset tiedot ja suulliset selvitykset.

#### **Tehokkuus**

Myyntiluvan haltija toimitti lääkevalmistekomitealle kuusi tutkimusta, joissa lääkevalmistetta oli käytetty yksilääkehoitona, ja kaksi tutkimusta, joissa sitä oli käytetty lisähoitona.

Viiden lumelääkekontrolloidun yksilääkehoitotutkimuksen (mukaan luettuna iäkkäillä potilailla tehty tutkimus) tulokset osoittivat, että ketiapiini tehoi vaikeaa masennusta sairastavan rajoittamattoman potilasväestön hoidossa. Kaksi tutkimusta käsitteli lääkevalmistetta lisähoitona potilailla, joiden hoitovaste oli ollut riittämätön vähintään yhdelle aloitushoitona käytetylle masennuslääkkeelle. Tutkimustulokset osoittivat, että ketiapiinin vaikutukset olivat tilastollisesti ja kliinisesti merkittäviä lumelääkkeeseen verrattuna. Sairauden uusiutumisen ehkäisyä käsitellyt tutkimus (yksilääkehoito) tehtiin myös vaikeaa masennusta sairastavan rajoittamattoman potilasväestön parissa, ja 14–26 viikon mittaisen avoimen hoitajakson jälkeen hoitoon vastanneet potilaat satunnaistettiin ketiapiini- tai lumelääkeryhmiin enintään 52 viikon ajaksi. Tutkimuksesta saatiin merkitseviä ja kliinisesti merkittäviä tuloksia vaikuttavaa ainetta sisältävän lääkkeen eduksi.

Käytettävissä olleiden tietojen perusteella ja kliinisen neurotieteen tieteellisen neuvonnan työryhmän (SAG-CNS:n) kuulemisen jälkeen lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkevalmisteen tehokkuutta myyntiluvan hakijan esittämässä käyttöaiheessa (yksilääkehoitona uusiutuvissa vaikeissa masennusjaksoissa, jota muut masennuslääkkeet eivät saa hallintaan) ei ollut tutkittu tarkasti tehdyissä tutkimuksissa. Kohdepopulaatiota ei ollut tutkittu lumelääkekontrolloiduissa



yksilääkehoitotutkimuksissa, ja vaihtoehtoisten masennuslääkkeiden mahdollisesti parempi turvallisuusprofiili sulkee pois myönteisen tasapainon tehokkuuden ja turvallisuuden välillä esitetystä käyttöaiheesta.

Lääkevalmistekomitea kuitenkin totesi, että lääkevalmisteen käyttöä tukeva epäsuora näyttö viittaa siihen, että sillä voidaan odottaa olevan vaikutusta, jos meneillään oleva tai aiempi hoito yhdellä tai kahdella masennuslääkkeellä ei ole tuottanut tulosta (riittämätön hoitovaste tai intoleranssi). Mahdollista hyötyä lisähoitona harkittiin.

Kahdesta tutkimuksesta, joissa tarkasteltiin lääkettä lisähoitona potilailla, joiden hoitovaste aloitushoitona käytettyyn masennuslääkkeeseen yksilääkehoitona oli ollut riittämätön, kävi ilmi, että lyhytaikainen tehokkuus oli myönteisesti sopusoinnussa ketiapiinin jo tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Vaikka valmisteen pitkäaikaisesta tehokkuudesta lisähoitona ei ole tietoa, lääkevalmistekomitea katsoi, että sairauden uusiutumisen ehkäisyä tarkastelleen tutkimuksen (yksilääkehoito) tulokset voidaan yleistää koskemaan myös lisähoitoa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että ketiapiinin käyttämisestä lisähoitona voi olla hyötyä vaikeiden masennusjaksojen hoidossa vaikeasta masennuksesta kärsiville potilaille, joiden hoitovaste yksilääkehoitona käytetyille masennuslääkkeille ei ole ollut riittävän hyvä.

### **Turvallisuus**

Turvallisuusprofiili vaikeaa masennusta sairastavassa tutkimusväestössä oli yhdenmukainen ketiapiinin muista käyttöaiheista tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Lyhytaikaiset yksilääkehoitotutkimukset osoittivat, että ketiapiinilla hoidetuilla potilailla oli enemmän haittavaikutuksia ja että he myös keskeyttivät niiden vuoksi lääkityksen useammin kuin aktiiviset verrokkit (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät duloksetiini ja eskitaloprami). Yleisimmät ketiapiinista ilmoitetut haittavaikutukset olivat suun kuivuminen, rauhoittava vaikutus ja uneliaisuus, kun taas aktiivisista verrokeista ilmoitettiin enemmän pahoinvointia ja päänsärkyä.

Iäkkäiden potilaiden yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin nuoremmilla aikuispotilailla, joskin iäkkäillä esiintyi enemmän uneliaisuutta, huimausta ja ekstrapyramidaalioireita.

Lääkevalmisteesta ei ole aktiivisesti kontrolloitua pitkäaikaista turvallisuustietoa vaikeaa masennusta sairastavista potilaista, ja lumelääkekontrolloitujen satunnaistettujen tietojen käyttökelpoisuus on rajoittunutta potilaiden ajan mittaan vähentyneen määrän takia. Lääkevalmistekomitea kuitenkin totesi, että haittavaikutusten ilmenemisen tavat tämän tutkimuksen satunnaistetussa vaiheessa olivat samanlaisia kuin lyhytaikaisissa tutkimuksissa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkevalmisteen turvallisuusprofiili lisähoitona lyhytaikaisissa tutkimuksissa oli samankaltainen kuin yksilääkehoitotutkimuksissa osoitettu turvallisuusprofiili. Tästä huolimatta komitea katsoi, että lääkevalmisteen pitkäaikaisesta turvallisuudesta lisähoitona tarvitaan tietoa, koska erilaisten lääkeyhdistelmien määrä voi olla hyvin suuri ja koska mahdollisia pitkäaikaista turvallisuutta koskevia huolenaiheita on havaittu (esimerkiksi muutokset metaboliassa ja ekstrapyramidaalioireet). Lääkevalmistekomitea katsoi, että mahdolliset pitkäaikaiseen turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet voisi olla hallittavissa ajantasaistamalla tuoteinformaatiossa olevat varoitukset ja keräämällä tietoa meneillään olevista ja uusista markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuustutkimuksista, jotka lisätään ajantasaistettuun riskinhallintasuunnitelmaan.

Edellä esitetyn perusteella ja myyntiluvan ehtojen mukaisesti Seroquel XR:n hyöty-riskisuhdetta pidetään suotuisana, kun sitä käytetään vaikeiden masennusjaksojen lisähoitona vaikeasta masennuksesta kärsivillä potilailla, joiden hoitovaste aloitushoitona käytettyyn masennuslääkkeeseen yksilääkehoitona ei ole ollut riittävä.

## PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea toteutti Seroquel XR:ää ja sen rinnakkaisnimiä (katso liite I) koskevan, Euroopan komission asetuksen (EY) N:o 1084/2003 6 artiklan 13 kohdan mukaisen menettelyn myyntiluvan hakijan aloitteesta;
- lääkevalmistekomitea pohti seuraavien seikkojen tarkoituksenmukaisuutta: Seroquel XR:n käyttäminen 50–300 mg:n päiväannoksina vaikeaa masennusta sairastavien potilaiden hoidossa, lukuun ottamatta aloitushoitona, ja potilailla, joiden hoidossa muista masennuslääkkeistä ei ole ollut riittävästi apua;
- komitea arvioi kaiken ketiapiinin turvallisuudesta ja tehokkuudesta käytettävissä olevan tiedon;
- lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkevalmisteen suotuisasta vaikutuksesta on näyttöä potilailla, joiden vähintään yksi masennuslääkehoito ei ole aikaansaanut vastetta. Siitä huolimatta, että lääkevalmisteen pitkäaikaisesta tehokkuudesta ei ole tietoa, lääkevalmistekomitea piti hyväksyttävänä, että yksiläikehoitotutkimuksista saadut tiedot tehokkuuden säilymisestä voidaan yleistää;
- lääkevalmistekomitea katsoi, että pitkäaikaista turvallisuutta koskevien tietojen puuttumisesta huolimatta mahdollisia pitkäaikaiseen turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita (etenkin niitä, jotka koskevat metabolisia muutoksia ja ekstrapyramidaalioireita), mukaan luettuina lisälääkkeenä käytetyn ketiapiinin ja muiden lääkeaineiden mahdolliset yhdistelmät, voidaan hallita riittävästi keräämällä tietoa meneillään olevista ja uusista markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuustutkimuksista, jotka lisätään ajantasaistettuun riskinhallintasuunnitelmaan;
- lääkevalmistekomitea katsoi, että ottaen huomioon Seroquelin turvallisuusprofiilin Seroquel XR:n hyöty-riskisuhde on suotuisa, kun sitä käytetään lisähoitona vaikeiden masennusjaksojen hoidossa vaikeaa masennusta sairastavilla potilailla, joiden hoitovaste aloitushoitona käytettyyn masennuslääkkeeseen yksiläikehoitona ei ole ollut riittävä;
- lääkevalmistekomitea katsoi, että ketiapiinin tuoteinformaation tulee sisältää maininta siitä, että tällä hetkellä ei ole tietoa ketiapiinin pitkäaikaisesta käytöstä lisähoitona osana vaikeiden masennusjaksojen hoidossa vaikeaa masennusta sairastavilla potilailla, joille aloitushoitona käytetystä masennuslääkkeestä yksiläikehoitona ei ole ollut riittävästi apua, ja suositteli valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen vastaavien kohtien muuttamista.

Lääkevalmistekomitea suositteli niiden myyntiluvan/-lupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste ovat Seroquel XR:ää ja sen muita kauppa nimiä (katso liite I) koskevassa liitteessä III liitteessä IV lueteltujen ehtojen mukaisesti.

**LIITE III**

**VALMISTEYHTEENVETO,  
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Seroquel Prolong 50 mg depottabletti sisältää 50 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina) ja apuaineena 119 mg laktoosia (kidevedettömänä).

Seroquel Prolong 150 mg depottabletti sisältää 150 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina) ja apuaineena 71 mg laktoosia (kidevedettömänä).

Seroquel Prolong 200 mg depottabletti sisältää 200 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina) ja apuaineena 50 mg laktoosia (kidevedettömänä).

Seroquel Prolong 300 mg depottabletti sisältää 300 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina) ja apuaineena 47 mg laktoosia (kidevedettömänä).

Seroquel Prolong 400 mg depottabletti sisältää 400 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina) ja apuaineena 15 mg laktoosia (kidevedettömänä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Depottabletti.

Seroquel Prolong 50 mg depottabletit ovat persikanvärisiä ja toiselle puolelle tablettia on kaiverrettu ”XR 50”.

Seroquel Prolong 150 mg depottabletit ovat valkoisia ja toiselle puolelle tablettia on kaiverrettu ”XR 150”.

Seroquel Prolong 200 mg depottabletit ovat keltaisia ja toiselle puolelle tablettia on kaiverrettu ”XR 200”.

Seroquel Prolong 300 mg depottabletit ovat vaalean keltaisia ja toiselle puolelle tablettia on kaiverrettu ”XR 300”.

Seroquel Prolong 400 mg depottabletit ovat valkoisia ja toiselle puolelle tablettia on kaiverrettu ”XR 400”.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1. Käyttöaiheet**

Seroquel Prolong on tarkoitettu käytettäväksi:

- Skitsofrenian hoitoon
  - sekä relapsien estämiseen vakaan vaiheen skitsofreniapotilaille.
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon:
  - Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon.
  - Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennustilan hoitoon.
  - Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estoon potilaille, jotka ovat reagoineet ketiapiinihoidolle maanisten tai depressiivisten vaiheiden aikana.

- Lisälääkkeenä masennusjaksojen hoitoon vaikeaa masennusta sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet osittaisen vasteen masennuslääkityksestä monoterapiana (ks. kohta 5.1). Ennen hoidon aloittamista lääkärin tulee harkita Seroquel Prolongin turvallisuusprofiilia (ks. kohta 4.4).

## 4.2 Annostus ja antotapa

Kullekin käyttöaiheelle on erilaiset annostusohjeet. Tästä syystä on varmistettava, että potilaat saavat selvät ohjeet oikeasta annostuksesta omaan sairauteensa.

Seroquel Prolong annostellaan kerran päivässä, ei aterioiden yhteydessä. Tabletit on nieltävä kokonaisina, niitä ei saa jakaa, purra tai murskata.

*Aikuiset:*

### **Skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoito**

Seroquel Prolong tulee annostella vähintään 1 tunti ennen ateriaa. Hoidon aloitusvaiheen vuorokausiannos aloituspäivänä on 300 mg ja toisena hoitopäivänä 600 mg. Suositeltava vuorokausiannos on 600 mg. Kliinisesti perustelluissa tapauksissa annos voidaan nostaa 800 mg:aan asti. Vuorokausiannos sovitetaan kunkin potilaan kliinisen vasteen ja sietokyvyn mukaan annokseen 400-800 mg vuorokaudessa. Skitsofrenian ylläpito-hoidossa annoksen sovittamista ei tarvita.

### **Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennustilan hoito**

Seroquel Prolong annostellaan nukkumaanmenon aikaan. Aloitusvaiheen vuorokausiannos on ensimmäisenä hoitopäivänä 50 mg, toisena hoitopäivänä 100 mg, kolmantena hoitopäivänä 200 mg ja neljäntenä hoitopäivänä 300 mg. Suositeltu vuorokausiannos on 300 mg. Kliinisissä tutkimuksissa ei 600 mg:n annoksella hoidetussa potilasryhmässä ole havaittu suurempaa tehoa kuin 300 mg:lla hoidetussa ryhmässä (ks. kohta 5.1). Yli 300 mg:n annoksia käytettäessä hoito tulee aloittaa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön perehtyneen lääkärin määräyksellä. Kliinisten tutkimusten perusteella voidaan annosta pienentää 200 mg:aan, jos potilaalla havaitaan siedettävyysoongelmia.

### **Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen esto**

Potilaat, jotka ovat reagoineet kaksisuuntaisen mielialahäiriön akuuttiin hoitoon Seroquel Prolongilla, voivat jatkaa samalla annoksella Seroquel Prolong -hoitoa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten, sekamuotoisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estämiseksi nukkumaanmenon aikaan annosteltuna. Potilaan hoitovasteesta ja hoidon siedettävyydestä riippuen Seroquel Prolong -annos voi olla 300 mg-800 mg vuorokaudessa. Ylläpito-hoidossa on tärkeää käyttää matalinta tehokasta annosta.

### **Masennusjaksojen hoitoon vaikean masennuksen lisähoitona:**

Seroquel Prolong tulee annostella ennen nukkumaanmenoa. Aloitusvaiheen vuorokausiannos on 50 mg ensimmäisenä ja toisena hoitopäivänä, ja 150 mg kolmantena ja neljäntenä hoitopäivänä. Antidepressiivinen vaikutus havaittiin annoksilla 150 ja 300 mg/vrk lyhytkestoisissa tutkimuksissa masennuslääkkeen lisänä (amitriptyliinin, bupropionin, sitalopraamin, duloksetiinin, essitalopraamin, fluoksetiinin, paroksetiinin, sertraliinin ja venlafaksiinin kanssa – ks. kohta 5.1) ja annoksella 50 mg/vrk lyhytkestoisissa monoterapiatutkimuksissa. Haittavaikutusten riski kasvaa suuremmilla annoksilla. Tästä syystä lääkärin tulee varmistaa, että hoitoon käytetään alinta tehokasta annosta aloittamalla annoksella 50 mg/vrk. Potilaan yksilöllisen arvioinnin perusteella voi olla tarpeen nostaa annosta 150 mg:sta 300 mg:aan vuorokaudessa.

*Seroquel tableteista siirtyminen Seroquel Prolong -depottabletteihin*

Paremmän hoitomyöntyvyyden saavuttamiseksi potilaat, joita hoidetaan Seroquel tableteilla kahdesti vuorokaudessa, voivat siirtyä käyttämään Seroquel Prolong -depottabletteja samalla vuorokausiannoksella kerran päivässä otettuna. Annosta on tarvittaessa säädettävä.

*Iäkkäät potilaat:*

Iäkkäitäpotilaita hoidettaessa Seroquel Prolongin, kuten muidenkin antipsykoottien ja masennuslääkkeiden käytössä, on noudatettava varovaisuutta, erityisesti hoidon alussa. Annoksen säätämiseen vaadittava aika saattaa olla pidempi ja päivittäinen hoitoannos pienempi kuin

nuoremmilla potilailla. Ketiapiinin keskimääräisen puhdistuman on osoitettu vähenevän 30-50 % iäkkäillä potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Iäkkäiden potilaiden aloitusannos on 50 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan päivittäin nostaa 50 mg:lla tehokkaaseen annokseen asti potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä riippuen.

Masennusjaksojen hoitoon vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla annostus tulee aloittaa annoksella 50 mg/vrk hoitopäivinä 1-3. Annos voidaan nostaa 100 mg:aan vuorokaudessa neljäntenä hoitopäivänä ja 150 mg:aan kahdeksantena hoitopäivänä. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä aloittamalla annoksella 50 mg/vrk. Jos annosta tarvitsee nostaa 300 mg:aan/vrk, se arvioidaan yksilöllisesti 22. hoitopäivän jälkeen.

Tehoa ja turvallisuutta kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen hoidossa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole tutkittu.

#### *Lapset ja nuoret:*

Seroquel Prolong -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Lumekontrolloiduista kliinisistä Seroquel-tutkimuksista saadut tiedot on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Annoksen sovittamista ei tarvita.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Ketiapiini metaboloituu valtaosin maksassa. Tämän vuoksi Seroquel Prolong on annettava varoen potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta, erityisesti hoidon alussa. Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, hoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk. Annosta voidaan lisätä päivittäin 50 mg:lla tehokkaan annoksen saavuttamiseksi riippuen potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä.

### **4.3. Vasta-aiheet**

Yliherkkyys valmisteen vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4 -estäjien, kuten HIV-proteaasin estäjien, atsolijohdosten, erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Seroquel Prolong on tarkoitettu potilaille, jotka sairastavat skitsofreniaa, kaksisuuntaista mielialahäiriötä tai lisälääkkeenä vaikean masennuksen masennusjaksoon. Tästä johtuen sen turvallisuus tulee arvioida kunkin potilaan diagnoosin ja annoksen mukaan.

Pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta lisähoitona masennusjaksojen hoitoon vaikeaa masennusta sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Sen sijaan pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta monoterapiana on tutkittu (ks. kohta 5.1).

#### *Lapset ja nuoret (10-17-vuotiaat)*

Seroquel Prolongin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Kliinisten Seroquel-tutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) mukaisia haittatapahtumia (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua ja ekstrapyramidaalioireita) esiintyi lapsilla ja nuorilla useammin kuin aikuisilla. Lisäksi lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, jota ei ole havaittu aikuistutkimuksissa. Lapsilla ja nuorilla todettiin myös muutoksia kilpirauhastoiminnassa.

Seroquel-pitkäaikaishoidon turvallisuutta kasvun ja kypsymisen osalta ei ole tutkittu pidemmältä ajalta kuin 26 viikkoa. Valmisteen pitkäaikaisvaikutuksista kognitiiviseen ja käytöksen kehitykseen ei tunneta.

Lapsilla ja nuorilla esiintyi ekstrapyramidaalioireita ketiapiiniryhmässä lumeryhmää yleisemmin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui skitsofreniaan ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen vaiheeseen Seroquel-hoitoa saavia lapsia ja nuoria. (ks. kohta 4.8).

### ***Itsemurha/itsetuhoiset ajatukset tai kliinisen tilan heikkeneminen***

Masennusjaksoihin liittyy lisääntynyt itsetuhoisten ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan (itsetuhoiset tapahtumat) riski, siihen asti kunnes potilas elpyy merkittävästi (remissio). Koska tila ei välttämättä kohene ensimmäisten tai useampien hoitoviikkojen aikana, potilaita tulee seurata tarkoin kunnes paranemista havaitaan. Yleinen kliininen kokemus on, että itsemurhan riski saattaa lisääntyä toipumisen varhaisessa vaiheessa.

Itsemurhariski voi lisääntyä myös muissa psykiatrisissa tiloissa, joihin Seroquel Prolongia määrätään. Nämä tilat saattavat esiintyä yhtäaikaisesti vaikeiden masennusvaiheiden kanssa. Samoja varoitoimenpiteitä kuin vaikeita masennusvaiheita sairastavia potilaita hoidettaessa tulee tämän vuoksi noudattaa hoidettaessa muista psyykkisiä häiriöitä sairastavia potilaita.

Potilaiden, joiden anamneesissa on itsemurhaan liittyviä tapahtumia, tai joilla on merkittävässä määrin itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan riskialttiimpia itsemurha-ajatuksille tai itsemurhayrityksille. Heitä tulee tarkkailla huolellisesti hoidon aikana. Lumelääkekontrolloitujen masennuslääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsemurhakäyttäytymisen riskin lisääntymistä masennuslääkkeillä lumelääkkeeseen verrattuna alle 25-vuotiailla psykiatrisista häiriöistä kärsivillä aikuispotilailla.

Lääkehoidon lisäksi potilaita tulee valvoa tarkkaan, etenkin niitä potilaita, joilla on suuri riski, erityisesti hoidon alussa sekä annosmuutosten jälkeen. Potilaille (ja potilaiden omaishoitajille) tulee kertoa, että kliinistä tilaa on syytä tarkkailla heikkenemisen varalta, ja ottaa yhteyttä lääkäriin heti, jos potilaalla ilmenee itsemurha-ajatuksia, itsetuhoista käytöstä tai epätavallisia muutoksia käyttäytymisessä.

Lyhytkestoisissa lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoja sairastavilla potilailla todettiin suurentunut itsetuhoisten tapahtumien riski ketiapiinilla hoidetuilla nuorilla aikuispotilailla (alle 25-vuotiailla) verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (3,0 % vs. 0 %). Vaikeaa masennusta sairastaville potilaille suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa todettu itsetuhoisten tapahtumien esiintyvyys nuorilla aikuispotilailla (alle 25-vuotiailla) oli ketiapiinilla 2,1 % (3/144) ja lumelääkkeellä 1,3 % (1/75).

### ***Ekstrapyramidaalioireet***

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa aikuispotilaita kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän masennuksen ja vaikeaan masennuksen takia, ketiapiinihoitoon liittyi enemmän ekstrapyramidaalioireita (EPS) kuin lumelääkkeeseen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Ketiapiinin käytön yhteydessä on esiintynyt akatisiaa, jonka piirteitä ovat subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava levottomuus ja tarve liikkua jatkuvasti kykenemättä istua tai pysytellä paikoillaan. Tämän todennäköisyys on suurin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Annoksen suurentaminen saattaa olla haitallista potilaille, joille kehittyvät näitä oireita.

### ***Tardiivi dyskinesia***

Jos tardiivin dyskinesian merkkejä ja oireita ilmenee, Seroquel Prolong -lääkityksen keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä tulee harkita. Tarviidi dyskinesian oireet voivat pahentua tai jopa ilmaantua hoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

### ***Uneliaisuus ja huimaus:***

Ketiapiinihoitoon on liittynyt uneliaisuutta ja muita vastaavia oireita, kuten sedaatiota (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta ja vaikeaa masennusta sairastavia potilaita, sedaatio-oireet tulivat esiin yleensä kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana ja olivat intensiivisyydeltään lähinnä lieviä tai kohtalaisia. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikean masennuksen masennusjaksoa sairastavat potilaat, jotka kokevat voimakasta uneliaisuutta,



saattavat tarvita säännöllisempää seuranta vähintään 2 viikon ajan oireiden alkamisesta tai kunnes uneliaisuusoireet helpottuvat. Myös mahdollista hoidon lopettamista tulee harkita.

Ketiapiinihoidon yhteydessä on esiintynyt ortostaattista hypotensiota ja siihen liittyvää huimausta (ks. kohta 4.8), joka uneliaisuuden tapaan on alkanut annoksen aloitustitrauksen aikana. Tämä voi lisätä vahingossa tapahtuvan vamman (kaatuminen) mahdollisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Tästä syystä potilaita tulee neuvoa olemaan varovaisia siihen asti, kunnes he tottuvat lääkkityksen mahdollisiin vaikutuksiin.

#### ***Kardiovaskulaariset***

Seroquel Prolongia tulee käyttää varoen potilaille, joilla tiedetään olevan jokin kardiovaskulaarinen sairaus, aivoverenkierron sairaus tai muu hypotonialle altistava tila. Ketapiini saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotoniaa, varsinkin lääkkityksen alkuvaiheessa annosta titrattaessa. Tällöin annoksen pienentämistä tai asteittaisempaa titraamista tulee harkita. Hitaampaa annoksen titraamista tulee harkita potilailla, joilla on taustalla kardiovaskulaarinen sairaus.

#### ***Kouristuskohdotukset***

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu eroa kouristusten yleisyydessä potilailla, joita hoidettiin Seroquelilla tai lumelääkkeellä. Kuten muidenkin antipsykoottien yhteydessä suositellaan varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ollut kouristuskohdotuksia (ks. kohta 4.8).

#### ***Maligni neuroleptioireyhtymä***

Seroquel Prolongin, kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden, käytön yhteydessä voi ilmetä maligni neuroleptioireyhtymä, jolle on ominaista kuume, psyykkisen tilan muutos, lihasjäykkyys, autonomiset oireet ja kohonnut kreatiinikinaasi (ks. kohta 4.8). Tällaisissa tapauksissa Seroquel Prolongin käyttö tulee keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito.

#### ***Vakava neutropenia:***

Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiilien määrä  $<0,5 \times 10^9/l$ ) on raportoitu harvoin Seroquelilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmat vakavat neutropeniatapaukset on todettu Seroquel-hoidon aloittamista seuranneiden parin kuukauden aikana. Ilmeistä yhteyttä annokseen ei ole todettu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset kokemukset ovat osoittaneet, että leukopenia ja/tai neutropenia häviävät Seroquel-hoidon keskeyttämisen jälkeen. Mahdollisia neutropenian riskitekijöitä ovat muun muassa jo ennen hoitoa havaittava valkosolujen pieni määrä ja aiempi lääkkeen käytön aiheuttama neutropenia. Ketapiinihoito tulisi lopettaa potilailla, joilla neutrofiilien määrä on  $<1,0 \times 10^9/l$ . Potilailta tulisi tarkkailla tulehduksen merkkejä ja oireita ja neutrofiilien määrää tulisi seurata (kunnes arvo on  $>1,5 \times 10^9/l$ ) (ks. kohta 5.1).

#### ***Yhteisvaikutukset***

Katso myös kohta 4.5.

Käytettäessä ketiapiinia samanaikaisesti voimakkaasti maksaentsyymejä indusoivien lääkkeiden kuten karbamatsepiinin tai fenytoiinin kanssa, alenevat ketiapiinin plasmapitoisuudet merkittävästi. On huomattava, että tällä voi olla vaikutusta Seroquel Prolong -hoidon tehoon. Seroquel Prolong -hoito tulee aloittaa maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla vasta sitten, kun lääkäri on harkinnut Seroquel Prolong -hoidon hyötyä verrattuna maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuviin riskeihin. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti).

#### ***Paino:***

Painonnousua on havaittu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla. Heitä tulee seurata ja hoitaa kliinisen käytännön sekä antipsykoottisten lääkkeiden hoito-ohjeiden mukaisesti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

#### ***Hyperglykemia***

Hyperglykemiaa ja/tai sokeritaudin puhkeamista tai pahenemista, johon joskus liittyy ketoasidoosi tai kooma, on raportoitu harvoin, mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa on raportoitu edeltävästä painonnoususta, mikä saattaa olla altistava tekijä. Asianmukainen seuranta antipsykoottisten lääkkeiden hoito-ohjeistuksen mukaisesti on aiheellista. Antipsykoottisilla lääkkeillä, myös ketiapiinilla, hoidettuja potilaita tulee seurata shyperglykemian oireiden varalta (kuten polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikkous). Potilaita, joilla on diabetes mellitus tai sen riskitekijöitä, tulee seurata säännöllisesti verensokeritasapainon heikkenemisen varalta. Painoa tulee seurata säännöllisesti.

### ***Rasva-aineet***

Ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu kohonneita triglyseridi-, LDL- ja kokonaiskolesterolipitoisuuksia ja vähentyneitä HDL-kolesterolipitoisuuksia (ks. kohta 4.8). Muuttuneita rasva-ainepitoisuuksia tulee hoitaa kliinisesti tarkoituksenmukaisesti.

### ***Metabolinen riski***

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut muutokset painossa, veren sokeriarvoissa (ks. hyperglykemia) ja rasva-arvoissa saattavat pahentaa yksittäisten potilaiden metabolisia riskejä. Niitä hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla (ks. kohta 4.8).

### ***QT-ajan pidentyminen***

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteyhteenvedon mukaisessa käytössä ketiapiiniin ei ole liittynyt pysyvää absoluuttisen QT -ajan pidentymistä. Markkinoilletulon jälkeen ketiapiinilla on raportoitu terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 4.8) ja yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9) QT -ajan pidentymistä. Kuten muidenkin antipsykoottien kohdalla, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä ketiapiinia potilaille, joilla on todettu kardiovaskulaarinen sairaus tai joiden perheessä on esiintynyt QT-ajan pidentymistä. Varovaisuutta on noudatettava myös määrättäessä ketiapiinia joko lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT -aikaa, tai muiden antipsykoottisten lääkkeiden kanssa, erityisesti vanhuksilla sekä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT- oireyhtymä, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, sydämen hypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia (ks. kohta 4.5).

### ***Lääkehoidon lopettaminen***

Akutteja lopettamisoireita, kuten unettomuutta, pahoinvointia, päänsärkyä, ripulia, oksentelua, heitehuimausta ja ärtyvyyttä on raportoitu ketiapiiniin äkillisen lopettamisen jälkeen. Vähintään 1-2 viikon kestoinen asteittainen lopettaminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.8).

### ***Vanhusten dementiaan liittyvä psykoosi***

Seroquel Prolongia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

Dementiapotilailla on satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa joidenkin atyyppisten antipsykoottien käytön yhteydessä todettu noin kolminkertainen aivoveren-kiertoon kohdistuvien haittavaikutusten riski. Riskin suurenemisen mekanismia ei tunneta. Suurentunutta riskiä ei voida sulkea pois muiden antipsykoottien ja potilasryhmien kohdalla. Seroquelia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Atyyppisten antipsykoottien meta-analyysissä on todettu dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla vanhuksilla kuolleisuusriskin lisääntyminen lumelääkeryhmään verrattuna. Kahdessa ketiapiinilla tehdyssä 10-viikon kestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa samalla potilasryhmällä (n=710, keski-ikä 83 vuotta, hajonta 56-99 vuotta) kuolleisuus oli Seroquelilla hoidetuilla potilailla 5,5 % ja lumelääkeryhmässä 3,2 %. Näissä tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden kuolemat aiheutuivat monista syistä, jotka olivat odotettavissa tälle potilasryhmälle. Tutkimustulokset eivät osoita kausaalista suhdetta ketiapiinihoidon ja dementiaa sairastavien vanhusten kuolemien välillä.

### ***Dysfagia***

Ketiapiinilla on raportoitu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketapiinia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on riski sairastua aspiraatiokeuhkokuumeeseen.

### **Laskimotukos**

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Seroquel Prolong -hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

### **Muuta tietoa**

Tietoa ketiapiinin yhteiskäytöstä natriumdivalproaatin tai litiumin kanssa akuutissa kohtalaisten tai vaikeiden maniavaiheiden hoidossa on saatavissa rajoitetusti. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen 3. hoitoviikolla.

### **Laktoosi**

Seroquel Prolong -depottabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ketiapiinin primaarien keskushermostovaikutusten vuoksi Seroquel Prolongia tulee käyttää varoen muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden ja alkoholin kanssa.

Sytokromi P450 (CYP) 3A4 on ensisijainen entsyymi, joka vastaa ketiapiinin sytokromi P450-välitteisestä metaboliasta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa aiheutti ketiapiinin (annos 25 mg/vrk) samanaikainen anto ketokonatsolin (CYP3A4-estäjä) kanssa ketiapiinin AUC-arvon suurenemisen 5-8-kertaiseksi. Tästä johtuen ketiapiinin samanaikainen käyttö CYP3A4-estäjien kanssa on vasta-aiheinen. Greippimehua ei myöskään suositella käytettäväksi ketiapiinihoidon aikana.

Farmakokineettisessä moniannostutkimuksessa havaittiin, että karbamatsepiinin (tunnettu maksaentsyymi-induktori) anto ketiapiinihoidon aikana lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa. Puhdistuman lisääntyminen pienentää ketiapiinin systeemistä altistumista (mitattuna AUC-arvona) keskimäärin 13 %:iin siitä mitä pelkästään ketiapiinia saaneilla, vaikka joillakin potilailla vaikutus onkin lisääntynyt. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena pitoisuudet plasmassa voivat olla matalampia, millä voi olla vaikutusta Seroquel Prolong -hoidon tehoon. Ketapiinin ja fenytoiinin (toinen mikrosomaalinen entsyymi-induktori) samanaikainen annostelu lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa, arviolta 450 %. Seroquel Prolong -hoito tulee aloittaa maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla vasta sitten, kun lääkäri on harkinnut Seroquel Prolong -hoidon hyötyä verrattuna maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuviin riskeihin. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti) (ks. kohta 4.4).

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei merkittävästi muuttunut annettaessa samanaikaisesti antidepressantteja, imipramiinia (tunnettu CYP 2D6-estäjä) tai fluoksetiinia (tunnettu CYP 3A4- ja CYP 2D6-estäjä).

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei merkittävästi muuttunut annettaessa samanaikaisesti antipsykootteja, risperidonia tai haloperidolia. Ketapiinin ja tioridatsiinin samanaikainen käyttö lisäsi kuitenkin ketiapiinin puhdistumaa, arviolta noin 70 %.

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut annettaessa samanaikaisesti simetidiiniä.

Samanaikaisesti annettuna Seroquelin ei ole osoitettu vaikuttavan litiumin farmakokinetiikkaan.

Kun natriumvalproaattia ja Seroquelia annettiin potilaalle samanaikaisesti, ei kummankaan lääkkeen farmakokinetiikka muuttunut kliinisesti merkittävästi.

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaarivalmisteiden kanssa ei

ole tehty.

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun ketiapiiniä käytetään lääkkeiden kanssa, jotka aiheuttavat elektrolyyttihäiriöitä tai pidentävät QT-aikaa.

#### 4.6. Raskaus ja imetys

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta ihmisille raskauden aikana ei ole tutkittu. Tähänastisissa eläinkokeissa ei ole ollut mitään merkkejä vahingollisuudesta, mahdollisia vaikutuksia sikiön silmiin ei ole tutkittu. Siksi Seroquel Prolongia tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan tilanteissa, joissa hyöty arvioidaan mahdollisia riskejä suuremmaksi. Vastasyntyneillä havaittiin vieroitusoireita tapauksissa, joissa ketiapiiniä oli käytetty raskauden aikana.

Ei tiedetä, missä määrin ketiapiini erittyy äidinmaitoon. Imettämistä tulisi siksi välttää Seroquel Prolongin käytön aikana.

#### 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Primaarien keskushermostovaikutustensa takia ketiapiini saattaa häiritä valppautta vaativaa toimintaa. Potilaiden tulisi tämän vuoksi välttää autolla ajoa tai koneiden käyttöä, kunnes heidän yksilöllinen herkkyytensä on selvitetty.

#### 4.8. Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ketiapiinilla ovat uneliaisuus, huimaus, suun kuivuminen, lievä voimattomuus, ummetus, takykardia, ortostaattinen hypotensio ja ruoansulatushäiriö.

Muiden antipsykoottien tavoin ketiapiinin käyttöön on liittynyt painon nousu, pyörtyminen, maligni neuroleptioireyhtymä, leukopenia, neutropenia ja perifeerinen edeema.

Ketiapiini-hoidon aikana raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys on taulukoitu alla ”The Council for International Organizations of Medical Sciences’in (CIOMS III Working Group; 1995)” suosittelemassa muodossa:

Haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$  ja  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$  ja  $< 1/1000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ).

<b>Veri- ja imukudos</b>	
<i>Yleinen:</i>	leukopenia <sup>1</sup>
<i>Melko harvinainen:</i>	eosinofilia, trombosytopenia
<i>Tunteeton:</i>	neutropenia <sup>1</sup>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	yliherkkyys
<i>Hyvin harvinainen:</i>	anafylaktinen reaktio <sup>6</sup>
<b>Umpieritys</b>	
<i>Yleinen:</i>	hyperprolaktinemia <sup>16</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
<i>Yleinen:</i>	lisääntynyt ruokahalu
<i>Hyvin harvinainen:</i>	Diabetes mellitus <sup>1, 5, 6</sup>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
<i>Yleinen:</i>	epänormaalit unet ja painajaiset itsetuhoiset ajatukset ja itsetuho käyttäytyminen <sup>20</sup>
<b>Hermosto</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	huimaus <sup>4, 17</sup> , uneliaisuus <sup>2, 17</sup> , päänsärky
<i>Yleinen:</i>	pyörtyminen <sup>4, 17</sup> , ekstrapyramidaalioireet <sup>1, 21</sup> , dysartria

<i>Melko harvinainen:</i>	kouristukset <sup>1</sup> , levottomat jalat –syndrooma, tardiivi dyskinesia <sup>1,6</sup>
<b>Sydän</b>	
<i>Yleinen:</i>	takykardia <sup>4</sup>
<b>Silmät</b>	
<i>Yleinen:</i>	näköhäiriöt
<b>Verisuonisto</b>	
<i>Yleinen:</i>	ortostaattinen hypotensio <sup>4,17</sup>
<i>Harvinainen:</i>	laskimotukos <sup>1</sup>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
<i>Yleinen:</i>	riniitti
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	suun kuivuminen
<i>Yleinen:</i>	ummetus, ruoansulatushäiriö
<i>Melko harvinainen:</i>	dysfagia <sup>8</sup>
<b>Maksa ja sappi</b>	
<i>Harvinainen:</i>	keltatauti <sup>6</sup>
<i>Hyvin harvinainen:</i>	hepatiitti <sup>6</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
<i>Hyvin harvinainen:</i>	angioedeema <sup>6</sup> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>6</sup>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
<i>Harvinainen:</i>	priapismi, galaktorrea
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	lääkehoidon lopettamisoireet <sup>1,10</sup>
<i>Yleinen:</i>	lievä voimattomuus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys
<i>Harvinainen:</i>	maligni neuroleptioireyhtymä <sup>1</sup>
<b>Tutkimukset</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	kohonnut seerumin triglyseridipitoisuus <sup>11</sup> , kohonnut kokonaiskolesterolipitoisuus (lähinnä LDL-kolesteroli) <sup>12</sup> , vähentynyt HDL-kolesterolipitoisuus <sup>18</sup> , painonnousu <sup>9</sup>
<i>Yleinen:</i>	kohonnut seerumin transaminaasi (ALAT tai ASAT) <sup>3</sup> , vähentynyt neutrofiilimäärä, verensokerin nousu hyperglykeemiselle tasolle <sup>7</sup>
<i>Melko harvinainen:</i>	lisääntynyt seerumin gamma-GT <sup>3</sup> , vähentynyt trombosyyttimäärä <sup>14</sup> , QT-ajan pidentyminen <sup>1,13,19</sup>
<i>Harvinainen</i>	lisääntynyt veren kreatiinifosfokinaasi <sup>15</sup>

1. Katso kohta 4.4
2. Uneliaisuutta saattaa esiintyä erityisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mikä kuitenkin yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.
3. Muutamilla ketiapiinia saavilla potilailla on havaittu oireettomia seerumin transaminaasi- (ALAT, ASAT) tai gamma-GT-arvojen nousuja. Nämä arvot ovat yleensä palautuneet ketiapiinihoidon jatkuessa.
4. Kuten muutkin adrenergisia alfa<sub>1</sub>-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi indusoida ortostaattista hypotoniaa, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillain potilailla pyörtymistä, varsinkin ensimmäisen annostitusjakson aikana (ks. kohta 4.4).
5. Diabeteksen pahenemista on todettu hyvin harvoissa tapauksissa.
6. Haittavaikutusten esiintyvyyksiluvut perustuvat Seroquel tabletin markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.
7. Verensokerin paasto-arvo  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) tai verensokeriarvo ilman paastoa  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) ainakin yhdessä tapauksessa.
8. Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihe – tutkimuksissa.
9. Painonnousu lähtötasoon verrattuna  $>7$  %. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.
10. Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkimuksissa akuuteissa, lumekontrolloiduissa, monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus,

- pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden esiintyminen vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
11. Triglyseridipitoisuus  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (potilaat, ikä  $\geq 18$  vuotta) tai  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa.
  12. Kolesterolipitoisuus  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (potilaat, ikä  $\geq 18$  vuotta) tai  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa. LDL-kolesterolin lisääntymistä  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) on yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
  13. Katso teksti alapuolelta.
  14. Trombosyytit  $\leq 100 \times 10^9/l$  ainakin yhdessä tapauksessa.
  15. Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiinifosfokinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligni neurolepti- oireyhtymään
  16. Prolaktiinitasot ( potilaat  $>18$  vuotta):  $>20$  mikrog/l ( $>869,56$  pmol/l) miehet;  $>30$  mikrog/l ( $>1304,34$  pmol/l) naiset, mihin aikaan tahansa.
  17. Voi johtaa kaatumiseen.
  18. HDL-kolesteroli: miehet  $< 40$  mg/dl (1,025 mmol/l), naiset  $< 50$  mg/dl (1,282 mmol/l) mihin aikaan tahansa.
  19. Niiden potilaiden, joilla korjatun QT-ajan muutos oli  $< 450$  ms:sta  $\geq 450$  ms:iin, pidentyminen oli yli  $\geq 30$  ms. Ketiapiinin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja esiintymistiheys potilailla, joiden muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, olivat samanlaisia sekä ketiapiinillä että lumelääkkeellä.
  20. Tapauksia itsetuhoisista ajatuksista ja itsetuhoikäyttyäytymisestä on raportoitu Seroquel Prolong -hoidon aikana tai heti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4. ja 5.1).
  21. Ks. kohta 5.1

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä esiintyviä luokkavaikutuksia, kuten QT-ajan pidentymistä, kammiorytmihäiriöitä, äkillistä odottamatonta kuolemaa, sydämenpysähdystä ja kääntyvien kärkien takykardiaa, on raportoitu.

Ketiapiinin käytön yhteydessä on ilmennyt pientä, annoksesta riippuvaa kilpirauhashormonien määrän vähenemistä, erityisesti kokonais- $T_4$ :n ja vapaan  $T_4$ :n arvoissa. Kokonais- $T_4$ :n ja vapaan  $T_4$ :n väheneminen oli suurinta ensimmäisten 2-4 hoitoviikon aikana, pitkäaikaishoito ei edistänyt vähenemistä. Lähes kaikissa tapauksissa ketiapiinihoidon lopettaminen kumosi kokonais- $T_4$ :ään ja vapaaseen  $T_4$ :ään kohdistuvat vaikutukset riippumatta hoidon kestosta.

Pientä vähenemistä kokonais- $T_3$ :n ja käänteisen- $T_3$ :n ( $rT_3$ ) arvoissa havaittiin vain suurilla annoksilla. Tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuudet olivat muuttumattomat ja yleisesti vastavuoroista tyrotropiinin (kilpirauhasta stimuloiva hormoni TSH) pitoisuuden nousua ei todettu. Ketiapiinin ei ole osoitettu aiheuttavan kliinisesti merkittävää kilpirauhasen vajaatoimintaa.

### Lapset ja nuoret (10-17-vuotiaat)

Edellä kuvattuja aikuisilla esiintyneitä haittavaikutuksia voi esiintyä myös lapsilla ja nuorilla.

Seuraavassa taulukossa esitetään ne haittavaikutukset, joita ilmoitettiin (10-17-vuotiailla) lapsilla ja nuorilla yleisemmin kuin aikuisilla tai joita ei ole todettu aikuisilla.

---

Haittatapahtumien esiintymistiheys annetaan seuraavasti: Hyvin yleiset ( $> 1/10$ ), yleiset ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $> 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $> 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ).

---

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

*Hyvin yleiset:* Ruokahalun lisääntymistä

---

#### *Tutkimukset*

*Hyvin yleiset:* Prolaktiinipitoisuuden nousu<sup>1</sup>, verenpaineen nousu<sup>2</sup>

---

#### *Hermosto*

*Hyvin yleiset:* Ekstrapyramidaalioireet<sup>3</sup>

---

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*Yleiset:* Ärtisyys<sup>4</sup>

---

1. Prolaktiiniarvot (alle 18-vuotiaat potilaat): miehet > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l); naiset > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni > 100 µg/l.
2. Perustuu kliinisesti merkitseviä kynnyсарvoja suurempiin muutoksiin (Kansallisen terveystieteiden tutkimuskeskuksen [NIH] kriteerien mukaan) tai systolisen (> 20 mmHg) tai diastolisen (> 10 mmHg) verenpaineen kohoamiseen ajankohdasta riippumatta kahdessa 3-6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa lyhytaikaistutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.
3. Ks. kohta 5.1.
4. Huom. Esiintymistiheys on samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta lasten ja nuorten ärtyneisyydellä voi olla eri kliininen merkitys kuin aikuisilla.

#### 4.9. Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu kuolemaan johtanut ketiapiinin akuutti yliannostus (13,6 grammaa), ja markkinoille tulon jälkeen yksin ketiapiinin aiheuttamia kuolemaan johtaneita yliannostustapauksia niinkin alhaisella annoksella kuin 6 grammaa. Kuitenkin on raportoitu yliannostuksia aina 30 grammaan asti ilman kuolemaan johtaneita seurauksia. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu hyvin harvoin tapauksia, joissa Seroquelin yliannostus yksinään olisi johtanut kuolemaan tai koomaan tai QT-ajan pidentymiseen.

Potilailla, joilla on vakava kardiovaskulaarinen sairaus, saattaa olla lisääntynyt riski yliannostusten vaikutuksille (ks. kohta 4.4 Kardiovaskulaariset).

Yleensä oireet ovat olleet lääkeaineen tunnettujen farmakologisten vaikutusten lisääntymistä ts. uneliaisuutta ja sedaatiota, takykardiaa ja hypotoniaa.

Ketiapiinille ei ole erityistä vasta-ainetta. Vaikeissa tapauksissa on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta. Tehohoito on suositeltavaa: potilaan hengitystiet tulee pitää vapaana, riittävä hapen saanti ja ilmasteiden aukiolo on varmistettava sekä tarkkailtava ja ylläpidettävä sydämen ja verenkierron toimintaa. Vaikka yliannostelun imeytymisen estoa ei ole tutkittu, mahahuuhtelua (intuboinnin jälkeen, jos potilas on tajuton) ja lääkehiilen antamista yhdessä laksatiivin kanssa tulee harkita.

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* Psykoosilääkkeet; Diatsepiinit, oksatsepiinit ja tiatsepiinit

*ATC-koodi:* N05AH04

*Vaikutusmekanismi:*

Ketiapiini on atyyppinen antipsykoottinen aine. Ketapiini ja sen aktiivinen metaboliitti, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. Ketapiini ja norketiapiini sitoutuvat aivojen serotoniini (5HT<sub>2</sub>) ja dopamiini D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Reseptoreihin sitoutumisessa on havaittavissa suurempi selektiivisyys 5HT<sub>2</sub>-reseptoreihin verrattuna D<sub>2</sub>-reseptoreihin, minkä arvellaan myötävaikuttavan Seroquelin kliinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja alhaiseen alttiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) haittavaikutuksia verrattuna tavanomaisiin antipsykooteihin. Lisäksi norketiapiini sitoutuu voimakkaasti noradrenaliinitransportteriin (NET). Ketapiini ja norketiapiini sitoutuvat voimakkaasti myös histaminergisiin ja adrenergisiin alfa<sub>1</sub>-reseptoreihin, jonkin verran heikommin adrenergisiin alfa<sub>2</sub> - ja serotoniinin 5HT<sub>1A</sub> -reseptoreihin. Ketapiini ei olennaisesti sitoudu muskariini- tai bentsodiatsepiinireseptoreihin.

*Farmakodynaamiset vaikutukset:*

Ketiapiini on aktiivinen antipsykoottista aktiivisuutta tutkivissa testeissä, kuten esim. ehdollistuneessa välttämässä. Se vähentää myös dopamiiniagonistien vaikutuksia mitattuna joko käyttäytymisen

perusteella tai neurofysiologisesti ja lisää dopamiinin metaboliittien määriä, mitä pidetään neurokemiallisena merkinä D<sub>2</sub>-reseptorien salpauksesta.

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, ketiapiinilla on tavanomaisista antipsykooteista poikkeava profiili. Ketiapiini ei aiheuta dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen annostuksen jälkeen. Ketiapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorit tehokkaasti. Ketiapiinin vaikutus kohdistuu selektiivisesti limbiseen järjestelmään, koska pitkäaikaisen annostelun jälkeen saavutetaan depolarisaation salpaus mesolimbisissä, mutta ei dopamiinia sisältävissä nigrostriataalineuroneissa. Ketiapiini aiheuttaa häviävän vähän dystoniataipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömällä Cebus-apinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen (ks. kohta 4.8).

#### *Kliininen teho:*

#### **Skitsofrenia**

Seroquel Prolong depottablettien teho skitsofrenian hoidossa osoitettiin 6 viikon lume-kontrolloidussa tutkimuksessa, joka suoritettiin skitsofrenian DMS-IV kriteerit täyttävillä potilailla ja kliinisesti tasapainossa olevilla avohoitopotilailla suoritetussa 6 viikon aktiivi-kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa Seroquel tabletti vaihdettiin Seroquel Prolong depottablettiin.

Lumekontrolloidun tutkimuksen pääasiallisena tulosmuuttujana oli muutos lähtötasosta loppuarviointiin PANSS-kokonaispisteissä. Seroquel Prolong 400 mg/vrk, 600 mg/vrk ja 800 mg/vrk yhdistettiin tilastollisesti merkittävään psykoottisten oireiden parannukseen lumelääkkeeseen verrattuna. Vaikutus oli suurempi 600 mg:n ja 800 mg:n annoksilla kuin 400 mg:n annoksella.

Kuuden viikon aktiivi-kontrolloidussa vaihtotutkimuksessa pääasiallinen tulosmuuttuja oli sellaisten potilaiden osuus, joilla ilmeni tehottomuutta, eli tehon puutteen vuoksi hoidon keskeyttäneet potilaat tai potilaat, joiden PANSS-kokonaispisteet nousivat 20 % tai enemmän. Potilailla, jotka olivat hoitotasapainossa Seroquel tablettien annoksilla 400-800 mg vuorokaudessa, teho säilyi vaihdettaessa lääkitys vastaavaan vuorokausi-annokseen annosteltuna kerran vuorokaudessa Seroquel Prolong depottableteilla.

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa stabiileilla skitsofrenia-potilailla, joiden ylläpitohoitona käytettiin Seroquel Prolongia 16 viikon ajan, Seroquel Prolong osoittautui paljon tehokkaammaksi relapsien ehkäisyssä kuin lumelääke. Arvioitu riski relapseille 6 kuukauden hoidon jälkeen oli Seroquel Prolongille 14,3 % ja lumelääkeelle 68,2 %. Keskimääräinen annos oli 669 mg. Mitään uusia turvallisuus löydöksiä ei esiintynyt 9 kuukauden (mediaani 7 kuukautta) Seroquel Prolong -hoidon aikana. Erityisesti EPS-oireisiin ja painon nousuun liittyvissä haittavaikutusraporteissa ei havaittu lisääntymistä Seroquel Prolongin pitkäaikaishoidossa.

#### **Kaksisuuntainen mielialahäiriö**

Kahdessa monoterapiatutkimuksessa Seroquelin osoitettiin olevan teholtaan lumelääkettä parempi mitattaessa maniaoireiden vähenemistä 3. ja 12. hoitoviikon jälkeen kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoidossa. Myös 3 viikkoa kestäneessä lisätutkimuksessa Seroquel Prolongin osoitettiin olevan merkittävästi lumelääkettä tehokkaampi. Seroquel Prolongin vuorokausiannos oli 400 mg–800 mg, keskimäärin 600 mg vuorokaudessa. Tietoa ketiapiinin yhteiskäytöstä natriumdivalproaatin tai litiumin kanssa akuutissa kohtalaisten tai vaikeiden maniavaiheiden hoidossa on saatavissa rajoitetusti. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty. Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen 3. hoitoviikolla. Toinen tutkimus ei osoittanut additiivista vaikutusta 6. hoitoviikolla.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui I tai II tyypin kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavia potilaita, Seroquel Prolong 300 mg:n vuorokausiannoksella osoittautui tehokkaammaksi laskemaan MADRS-kokonaispisteitä lumelääkkeeseen verrattuna.

Neljässä 8 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui I tai II tyypin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita, joilla oli sairauden keskivaikea tai vaikea masennusjakso,



Seroquel 300 mg ja 600 mg annokset olivat merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampia olennaisilla tulostuloksilla arvioituna: keskimääräisenä paranemisena MADRS-asteikolla ja hoitovasteena, joka määriteltiin vähintään 50 %:n MADRS-kokonaispisteiden paranemisena lähtötasosta. Vaikutuksen voimakkuudessa ei ollut eroa 300 mg tai 600 mg Seroquel-annosta käyttäneiden potilasryhmien välillä.

Kahden em. tutkimuksen jatkovaiheessa osoitettiin, että niillä potilailla, jotka saivat vasteen Seroquel 300 mg tai 600 mg hoitoon, pitkäaikaishoito oli lumelääkehoitoon verrattuna tehokasta masennusoireiden mutta ei maniaoireiden osalta.

Ketiapiinin yhteiskäyttöä mielialantasaajien kanssa taudin uusiutumisen ehkäisemisessä tutkittiin kahdessa tutkimuksessa potilailla, joilla oli maanisia, depressiivisiä tai sekamuotoisia vaiheita. Ketapiini-yhdistelmähoito verrattuna monoterapiahoitoon mielialantasaajilla oli parempi lisäten mielialavaihteluiden (mania-, sekamuotoiset ja depressio-oireet) uusiutumiseen kuluvaa aikaa. Ketapiinin annos oli 400 mg–800 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen, yhdistettynä litium- tai valproaattihoitoon.

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa (2 vuoden hoito), jossa arvioitiin maanisten, depressiivisten tai sekamuotoisten mielialavaiheiden uusiutumisen estoa, ketapiini oli lumelääkettä parempi pidentäen eri mielialavaihteluiden (maaniset, sekamuotoiset tai depressiiviset vaiheet) uusiutumiseen kuluvaa aikaa tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla. Potilaiden, joilla esiintyi mielialavaihteluita, määrä oli ketapiiniryhmässä 91 (22,5 %), lumelääkeryhmässä 208 (51,5 %) ja litiumryhmässä 95 (26.1%). Kun verrattiin ketapiinihoitoa saaneita potilaita litiumhoitoon vaihtaneisiin potilaisiin, ei vaihto litiumiin vaikuttanut mielialavaihteluiden uusiutumiseen kuluvaan aikaan pidentävästi.

### **Masennusjaksojen hoito vaikeassa masennuksessa**

Kahteen lyhytkestoiseen (6 viikon) tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut heikko vaste vähintään yhteen masennuslääkkeeseen. Seroquel Prolong 150 mg ja 300 mg/vrk, annettuna jatkuvan masennuslääkehoidon lisäksi (amitriptyliini, bupropioni, sitalopraami, duloksetiini, essitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini tai venlafaksiini) osoittautui depressio-oireiden vähentämisessä paremmaksi kuin masennuslääkehoito yksinään mitattuna parantumista osoittavan MADRS -depressioasteikon kokonaispistemääränä (keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna 2-3,3 pistettä).

Pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta lisähoitona vaikeaa masennusta sairastaville potilaille ei ole tutkittu, mutta pitkäaikais tehoa ja turvallisuutta monoterapiassa aikuispotilaille on tutkittu (ks. alla).

Seuraavat tutkimukset suoritettiin Seroquel Prolong -monoterapialla, mutta Seroquel Prolong on tarkoitettu pelkästään käytettäväksi lisähoitona:

Kolmessa neljästä lyhytkestoisesta (korkeintaan 8 viikkoa) monoterapiatutkimuksesta vaikeaa masennusta sairastavilla potilailla Seroquel Prolong 50 mg, 150 mg ja 300 mg/vrk vähensi depressio-oireita tehokkaammin kuin lumelääke mitattuna Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale -asteikon (MADRS) kokonaispistemääränä (keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna 2-4 pistettä).

Uusiutumisen estotutkimuksessa masennusvaiheita sairastavat potilaat, joiden tila oli vakiintunut avoimessa vähintään 12 viikon Seroquel Prolong monoterapiahoidossa, satunnaistettiin joko saamaan Seroquel Prolongia kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä korkeintaan 52 viikon ajan. Keskimääräinen Seroquel Prolong -annos satunnaistamisvaiheen aikana oli 177 mg/vrk. Uusiutumisen esiintyvyys oli 14,2 % Seroquel Prolong -hoitoa saaneilla ja 34,4 % lumelääkehoitoa saaneilla potilailla.

Lyhytkestoisessa (9 viikon) tutkimuksessa vakavaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla (iältään 66-89-vuotiaita), joilla ei ollut dementiaa, Seroquel Prolong annosalueella 50 mg-300 mg/vrk osoittautui paremmaksi kuin lumelääke depressio-oireiden vähentämisessä mitattuna parantumista

osoittavan MADRS - kokonaispistemäärällä (keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna - 7,54). Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan Seroquel Prolongia 50 mg/vrk hoitopäivinä 1-3, tarvittaessa annosta nostaan 100 mg:aan/vrk neljäntenä hoitopäivänä, annokseen 150 mg:aan/vrk kahdeksantena hoitopäivänä ja korkeintaan 300 mg:aan/vrk kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen. Keskimääräinen Seroquel Prolong -annos oli 160 mg/vrk. Lukuun ottamatta ekstrapyramidaalioireita (ks. kohta 4.8 ja kohta 'Kliininen turvallisuus' alla) kerran vuorokaudessa otetun Seroquel Prolongin siedettävyyttä iäkkäillä oli verrattavissa aikuisilla (18-65-vuotiaiden) havaittuun siedettävyyteen. Yli 75-vuotiaiden potilaiden osuus oli 19 %.

### ***Kliininen turvallisuus***

Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli lumelääkkeeseen verrattuna samanlainen (skitsofrenia: 7,8 % ketiapiinilla hoidetuilla ja 8,0 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihe: 11,2 % ketiapiinilla hoidetuilla ja 11,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla). Lyhytkestoisissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä ja vakavaa masennusta koskevilla kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyys ketiapiinilla oli suurempi lumelääkkeeseen verrattuna. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä koskevilla tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinilla oli 8,9% ja lumelääkkeellä 3,8%. Lyhytkestoisissa lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa vaikeassa masennuksessa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys Seroquel Prolongilla oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %. Lyhytkestoisissa lumelääkekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys Seroquel Prolongilla oli 9,0 % ja lumelääkkeellä 2,3 %. Sekä kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä että vaikeassa masennuksessa yksittäisten haittavaikutusten ilmaantuvuus (kuten akatisia, ekstrapyramidaalioireet, vapina, dyskinesia, dystonia, levottomuus, tahattomat lihassupistukset, psykomotorinen yliaktiivisuus ja lihasjäykkyys) oli yleisesti alhainen eikä ylittänyt 4 %:a missään hoitoryhmässä.

Lyhytkestoisissa kiinteän annoksen (50 mg/vrk – 800 mg/vrk), lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (kesto 3 – 8 viikkoa) keskimääräinen painonnousu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla vaihteli 0,8 kg:sta vuorokausiannoksella 50 mg 1,4 kg:aan vuorokausiannoksella 600 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksella 800 mg) verrattuna 0,2 kg:n nousuun lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Yli 7 %:n painonnousu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla vaihteli 5,3 %:sta vuorokausiannoksella 50 mg 15,5 %:iin vuorokausiannoksella 400 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksella 600 mg ja 800 mg) verrattuna 3,7 %:n nousuun lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Pitkäkestoisissa relapsien ehkäisy tutkimuksessa oli avoin jakso (joka vaihteli välillä 4 – 36 viikkoa), jonka aikana potilaita hoidettiin ketiapiinilla; tätä seurasi satunnaistettu hoidon lopetusjakso, jolloin potilaat satunnaistettiin saamaan ketiapiinia tai lumelääkettä. Ketapiinihoitoon satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen painonnousu avoimen jakson aikana oli 2,56 kg, ja satunnaistetun jakson viikkoon 48 mennessä keskimääräinen painonnousu oli 3,22 kg verrattuna avoimen jakson lähtötasoon. Lumelääkehoitoon satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen painonnousu avoimen jakson aikana oli 2,39 kg, ja satunnaistetun jakson viikkoon 48 mennessä keskimääräinen painonnousu oli 0,89 kg verrattuna avoimen jakson lähtötasoon.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa dementiaan liittyvää psykoosia sairastavien iäkkäiden aivoverisuoniin kohdistuvien haittavaikutusten esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden ei ollut ketiapiinilla hoidetuilla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa potilailla, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , havaittiin neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle  $1,5 \times 10^9/l$  1,72 %:lla Seroquelia käyttäneistä potilaista ja 0,73 %:lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (lumelääkekontrolloidut, avoimet, aktiivista vertailuvalmistetta käyttäneet; potilaat, joiden lähtötason neutrofiiliarvo  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ) neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle  $0,5 \times 10^9/l$  havaittiin 0,21 %:lla Seroquelia käyttäneistä potilaista eikä yhdelläkään (0 %) lumelääkettä käyttäneistä potilaista. Lisäksi  $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/L$  suuruusluokkaa olevien

neutrofiilarvojen esiintyvyys oli 0,75 % Seroquelia käyttäneillä potilailla ja 0,11 % lumelääkettä käyttäneillä potilailla.

#### *Lapset ja nuoret (10-17-vuotiaat):*

Seroquelin tehoa ja turvallisuutta kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen hoidossa arvioitiin 3 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 284 10-17-vuotiaasta potilasta Yhdysvalloissa). Noin 45 %:lla potilaista oli todettu myös ADHD. Valmistetta tutkittiin myös skitsofrenian hoidossa 6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 222 13-17-vuotiaasta potilasta). Molemmista tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joista tiedettiin, etteivät he reagoi Seroquel-hoitoon. Seroquel-hoidon aloitusannos oli 50 mg/vrk, ja annos suurennettiin 2. päivänä tasolle 100 mg/vrk. Tämän jälkeen annos titrattiin tavoiteannostasolle (mania 400–600 mg/vrk; skitsofrenia 400-800 mg/vrk) suurentamalla annosta kerrallaan 100 mg/vrk jakaen kahteen tai kolmeen annokseen vuorokaudessa.

Maniatutkimuksessa Young Mania Rating Scale (YMRS) -asteikon keskimuutos kokonaispistemäärän lähtöarvoista (vaikuttava aine miinus lumelääke) oli -5,21 (Seroquel 400 mg/vrk) ja -6,56 (Seroquel 600 mg/vrk). Vasteprosentit (YMRS-pistemäärä laski  $\geq$  50 %) olivat 64 % (Seroquel 400 mg/vrk), 58 % (Seroquel 600 mg/vrk) ja 37 % (lumelääkeryhmä).

Skitsofreniatutkimuksessa PANSS-asteikon keskimuutos kokonaispistemäärän lähtöarvoista (vaikuttava aine miinus lumelääke) oli -8,16 (Seroquel 400 mg/vrk) ja -9,29 (Seroquel 800 mg/vrk). Pieniannoksisella (400 mg/vrk) tai suuriannoksisella (800 mg/vrk) ketiapiinihoidolla ei saavutettu parempaa vasteprosenttia kuin lumelääkkeellä, kun se määriteltiin  $\geq$  30 % PANSS-kokonaispistemäärän pienenemisenä lähtötasosta. Sekä maniassa että skitsofreniassa suuremmat annokset johtivat numeerisesti pienempään vasteprosenttiin.

Tehon säilymisestä tai relapsien ehkäisystä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

Lisätietoa turvallisuudesta saatiin 26 viikkoa kestäneestä, avoimesta lyhytaikaistutkimusten jatkotutkimuksesta (n = 380 potilasta), jossa Seroquelia käytettiin joustavalla annostuksella 400-800 mg/vrk. Lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, ja heillä esiintyi ruokahalun lisääntymistä, ekstrapyramidaalioireita ja seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua useammin kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### Ekstrapyramidaalioireet

Lyhyessä lumekontrolloidussa Seroquel-monoterapiatutkimuksessa skitsofreniaa sairastavilla 13-17-vuotiailla nuorilla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 12,9 % ja lumeryhmässä 5,3 %. Yksittäisten haittatapahtumien (esim. akatisia, vapina, ekstrapyramidaalioireet, hypokinesia, levottomuus, psykomotorinen yliaktiivisuus, lihasjäykkyys ja dyskinesia) ilmaantuvuus ei ollut missään hoitoryhmässä yli 4,1 %. Lyhyessä lumekontrolloidussa Seroquel-monoterapiatutkimuksessa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla 10-17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 3,6 % ja lumeryhmässä 1,1 %. Pitkäaikaisessa avoimessa Seroquel-tutkimuksessa skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaiheen hoidon aikana ilmenneiden ekstrapyramidaalioireiden kokonaisilmaantuvuus oli 10 %.

#### Painonnousu

Lyhyissä Seroquel-tutkimuksissa 10-17-vuotiaista pediatriisista potilaista 17 % ketiapiinihoitoa saaneista ja 2,5 % lumelääkehoitoa saaneista potilaista lihoi  $\geq$  7 % painostaan. Pitkän aikavälin normaalikasvuun suhteutettuna kliinisesti merkitsevän muutoksen mittana käytettiin vakiopoikkeamaa (vähintään 0.5 SD) lähtötason painoindeksistä (BMI). Vähintään 26 viikon ajan ketiapiinia saaneista potilaista 18,3 % täytti tämän kriteerin.

#### Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai tilan kliininen huononeminen

Lyhyissä lumekontrolloidussa kliinisissä Seroquel-tutkimuksissa skitsofreniaa sairastavilla pediatriisilla potilailla itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus alle 18-vuotiailla oli ketiapiiniryhmässä 1,4 % (2/147) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,3 % (1/75). Lyhyissä

lumekontrolloiduissa Seroquel-tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaassa pediatriassa potilailla itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus alle 18-vuotiailla oli ketiapiiniryhmässä 1,0 % (2/193) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 0 % (0/90).

## 5.2. Farmakokinetiikka

### *Absorptio:*

Ketiapiini imeytyy hyvin suun kautta tapahtuvan annostuksen jälkeen. Seroquel Prolong saavuttaa ketiapiinin ja norketiapiinin plasman huippupitoisuutensa ( $T_{max}$ ) noin 6 tuntia annostelun jälkeen. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin vakaan tilan huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta.

Ketiapiini ja norketiapiini noudattavat annoksesta riippuvaa farmakokinetiikkaa 800 mg:aan saakka kerran päivässä annosteluna. Seroquel Prolong depottablettien pitoisuus/aika-kuvaajan alle jäävän alueen pinta-ala (AUC) kerran päivässä annosteltuna oli verrattavissa Seroquel tablettien vastaaviin arvoihin annosteltaessa lääkettä samalla vuorokausiannoksella kahdesti päivässä, mutta vakaan tilaan plasman huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) oli 13 % matalampi. Kun Seroquel Prolong depottablettia verrataan Seroquel tablettiin, norketiapiinin AUC oli 18 % matalampi.

Tutkittaessa ruoan vaikutusta ketiapiinin biologiseen hyötyosuuteen havaittiin runsaasti rasvaa sisältävän ruoan tilastollisesti merkittävästi nostavan Seroquel Prolongin  $C_{max}$ - arvoa 50 %:lla ja vastaavasti AUC-arvoa 20 %:lla. Runsasrasvaisen aterian mahdollisesti suurempaakin vaikutusta lääkevalmisteseen ei voida sulkea pois. Kevyt ateria ei puolestaan vaikuttanut merkittävästi ketiapiinin  $C_{max}$ - tai AUC-arvoihin. Seroquel Prolong on suositeltavaa ottaa ilman aterioita.

### *Jakautuminen:*

Noin 83 % ketiapiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

### *Metabolia:*

Radioaktiivisesti merkityn ketiapiinin avulla on osoitettu, että se metaboloituu suurelta osin maksassa ja lääkeaineesta erittyy muuttumattomana alle 5 % virtsan tai ulosteiden mukana.

*In vitro*-tutkimukset osoittavat, että CYP 3A4 on ensisijainen ketiapiinin sytokromi P450-välitteisestä metaboliasta vastaava entsyymi. Norketiapiini muodostuu ja eliminoituu pääasiassa CYP 3A4-entsyymin välityksellä.

Ketiapiinilla ja lukuisilla sen metaboliiteilla (norketiapiini mukaan luettuna) on havaittu olevan vähän inhiboivaa vaikutusta ihmisen sytokromi P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- ja 3A4 -aktiivisuuksiin *in vitro*. *In vitro* CYP-entsyymejä inhiboiva vaikutus havaitaan vain pitoisuuksina, jotka ovat noin 5-50 kertaa suurempia kuin ihmisellä annosalueella 300 mg-800 mg vuorokaudessa. Näiden *in vitro*-tulosten perusteella on epätodennäköistä, että ketiapiinin yhtäaikainen käyttö hidastaisi kliinisesti merkittävästi muiden lääkeaineiden sytokromi P450-välitteistä metaboliaa. Eläintutkimuksissa tuli esiin, että ketiapiini voi indusoida P450-entsyymejä. Kuitenkin erityisessä yhteisvaikutus-tutkimuksessa psykoottisilla potilailla ei havaittu sytokromi P450-aktiivisuuden lisääntymistä ketiapiinin annon jälkeen.

### *Eliminaatio:*

Ketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja vastaavasti norketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin, sisältäen vähemmän kuin 5 % muuttumatonta lääkeainesta. Vapaan ketiapiinin ja aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, virtsaan erittyvä keskimääräinen molaarinen annosfraktio on <5 %.

### **Erityisryhmät:**

#### *Sukupuoli:*

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

#### *Vanhuksset:*

Ketiapiinin keskimääräinen puhdistuma iäkkäillä on noin 30-50 % alhaisempi kuin 18-65 –vuotiailla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Ketiapiinin keskimääräinen puhdistuma plasmasta aleni noin 25 % henkilöillä, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mutta yksilölliset puhdistuma-arvot ovat normaalialueella.

#### *Maksan vajaatoiminta:*

Ketiapiinin keskimääräinen puhdistuma plasmasta alenee keskimäärin 25 % henkilöillä, joilla on maksan toiminnan vajausta (stabiili alkoholin aiheuttama kirroosi). Koska ketiapiini metaboloituu suurelta osin maksassa, suurempia plasma-pitoisuuksia voidaan olettaa olevan henkilöillä, joilla on maksan vajaatoimintaa ja annoksen tarkistus saattaa olla tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2).

#### *Lapset ja nuoret (10-17-vuotiaat):*

Farmakokineettiset tiedot saatiin antamalla vakaassa hoitotasapainossa olevalle 9 lapselle (ikä 10-12 vuotta) ja 12 nuorelle ketiapiinia (Seroquel-valmistetta) 400 mg/vrk kahdesti vuorokaudessa. Tavanomaisia annoksia käytettäessä lähtöaineen eli ketiapiinin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa olivat lapsilla ja nuorilla (ikä 10-17 vuotta) yleensä samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta C<sub>max</sub>-arvot olivat lapsilla pitoisuusalueen ylärajalla. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin AUC- ja C<sub>max</sub>-arvot olivat lapsilla noin 62 % ja 49 % (ikä 10-12 vuotta) ja nuorilla 28 % ja 14 % (ikä 13-17 vuotta) suuremmat kuin aikuisilla.

Seroquel Prolong -valmisteen käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tietoa.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Sarjassa *in vitro* -ja *in vivo*-genotoksisuustutkimuksia ei ollut merkkejä genotoksisuudesta. Kliinisesti merkittäväällä altistustasolla on havaittu koe-eläimissä seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa: rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; cynomolgus-apinoilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T3-pitoisuuden alenemista ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän laskua; koirilla linssien sameutta ja kaihia. Ketapiinihoidon hyödyt on tarpeen arvioida potilaalle aiheutuvia turvallisuusriskejä vastaan ottaen huomioon edellä mainitut löydökset.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen

Natriumsitraatti

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Hypromelloosi

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Makrogoli

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172) (50, 200 ja 300 mg tabletit)

Punainen rautaoksidi (E172) (50 mg tabletit)

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kesto aika**

3 vuotta.

#### 6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### 6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyklooritrifluorietyleni (PCTFE) ja polyvinyylidikloridi (PVC) ja alumiinifolio.

<i>Vahvuus</i>	<i>Pakkauskoko</i>	<i>Liuska/tabletit</i>
<b>50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ja 400 mg</b>	10 tablettia	10 tabletin läpipainoliуска
	30 tablettia	10 tabletin läpipainoliуска x 3
	50 tablettia	5 tabletin läpipainoliуска x 10
	50 tablettia	10 tabletin läpipainoliуска x 5
	60 tablettia	10 tabletin läpipainoliуска x 6
	100 tablettia	10 tabletin läpipainoliуска x 10
	100 tablettia	1 tabletin läpipainoliуска x 100

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### 6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

#### 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

#### 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

#### 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

#### 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI  
LÄKEMEDLETS NAMN**

Seroquel Prolong 50 mg depottabletit  
Quetiapin.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 50 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia, ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 depottablettia  
30 depottablettia  
50 depottablettia  
60 depottablettia  
100 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ei saa jakaa, pureskella tai murskata.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Oraaliseen käyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}



<{tel}>

<{e-mail}>

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Seroquel Prolong 50 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Seroquel Prolong 50 mg depottabletit  
Quetiapin.

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**ULKOPAKKAUKSESSA ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Seroquel Prolong 150 mg depottabletit  
Quetiapin.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 150 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia, ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 depottablettia  
30 depottablettia  
50 depottablettia  
60 depottablettia  
100 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ei saa jakaa, pureskella tai murskata.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Oraaliseen käyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}  
<{tel}>

<{e-mail}>

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Seroquel Prolong 150 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Seroquel Prolong 150 mg depottabletit  
Quetiapin.

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**ULKOPAKKAUKSESSA ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Seroquel Prolong 200 mg depottabletit  
Quetiapin.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 200 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia, ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 depottablettia  
30 depottablettia  
50 depottablettia  
60 depottablettia  
100 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ei saa jakaa, pureskella tai murskata.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Oraaliseen käyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}  
<{tel}>

<{e-mail}>

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Seroquel Prolong 150 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Seroquel Prolong 200 mg depottabletit  
Quetiapin.

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot



**ULKOPAKKAUKSESSA ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Seroquel Prolong 300 mg depottabletit  
Quetiapin.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 300 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia, ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 depottablettia  
30 depottablettia  
50 depottablettia  
60 depottablettia  
100 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ei saa jakaa, pureskella tai murskata.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Oraaliseen käyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}  
<{tel}>

<{e-mail}>

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Seroquel Prolong 300 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Seroquel Prolong 300 mg depottabletit  
Quetiapin.

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**ULKOPAKKAUKSESSA ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Seroquel Prolong 400 mg depottabletit  
Quetiapin.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 400 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia, ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 depottablettia  
30 depottablettia  
50 depottablettia  
60 depottablettia  
100 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ei saa jakaa, pureskella tai murskata.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Oraaliseen käyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}  
<{tel}>  
<{e-mail}>

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Seroquel Prolong 400 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Seroquel Prolong 400 mg depottabletit  
Quetiapin.

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

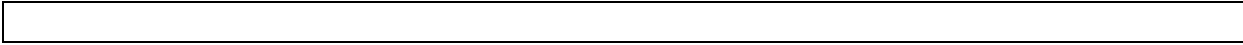
AstraZeneca

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot



**PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

### Seroquel Prolong 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg depottabletit Ketiapiini

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### **Tässä pakkausselosteessa esitetään:**

1. Mitä Seroquel Prolong on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Seroquel Prolongia
3. Miten Seroquel Prolongia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Seroquel Prolongin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

## **1. MITÄ SEROQUEL PROLONG ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Seroquel Prolongin vaikuttava aine on ketiapiini. Seroquel Prolongia voidaan käyttää useiden sairauksien hoitoon:

- Skitsofrenia: jolloin saatat kuulla, nähdä tai tuntea olemattomia (aistiharhat), uskoa asioita, jotka eivät ole totta, tai tuntea itsesi epätavallisen epäluuloiseksi, ahdistuneeksi, sekavaksi, syylliseksi, jännittyneeksi tai masentuneeksi.
- Mania: jolloin saatat tuntea olosi hyvin jännittyneeksi, riemuisaksi, levottomaksi, innostuneeksi tai yliaktiiviseksi tai arvostelukykysi on huono, jopa niin, että olet vihamielinen tai tuhoisa
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennus sekä masennusjaksojen hoito vaikeassa masennuksessa: jolloin saatat tuntea itsesi surulliseksi tai saatat tuntea masentuneisuutta, syyllisyyttä, energian puutetta, ruokahaluttomuutta ja/tai unettomuutta
- Kun Seroquel Prolongia otetaan vaikean masennuksen masennusjaksossa, otetaan sitä tämän sairauden hoitoon käytettävän toisen lääkkeen lisäksi.

Lääkäri voi jatkaa Seroquel Prolongin määräämistä, vaikka tunnetkin olosi paremmaksi.

## **2. ENNEN KUIN KÄYTÄT SEROQUEL PROLONGIA**

### **Älä käytä Seroquel Prolongia**

- jos olet allerginen (yliherkkä) ketiapiinille tai Seroquel Prolongin jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6. Muuta tietoa).
- jos käytät samanaikaisesti jotain seuraavista lääkkeistä:
  - tiettyjä HIV-lääkkeitä,
  - tiettyjä atsolisukuisia sienilääkkeitä,
  - erytromysiiniä tai klaritromysiiniä (infektiolääkkeitä),
  - nefatsodonia (masennuslääke).

Älä käytä Seroquel Prolongia, jos yllä mainittu luettelo koskee sinua. Jos et ole asiasta varma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Seroquel Prolongin käytön aloittamista.

### **Ole erityisen varovainen Seroquel Prolongin suhteen**



Ennen kuin otat lääkettä, kerro lääkärille

- jos sinulla tai suvussasi esiintyy tai on esiintynyt sydänvaivoja, esimerkiksi rytmihäiriöitä tai jos otat lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa sydämesi sykkeeseen.
- jos sinulla on matala verenpaine,
- jos sinulla on ollut halvauskohtaus, etenkin jos olet vanhempi henkilö,
- jos sinulla on maksasairauksia,
- jos sinulla on ollut kouristuksia (epilepsia-kohtaus),
- jos sinulla on sokeritauti tai suurentunut riski sairastua sokeritautiin. Siinä tapauksessa lääkärisi tulee tarkastamaan veren sokeritasosi Seroquel Prolong –hoidon aikana,
- jos sinulla on aiemmin todettu valkosolujen vähentymistä (mikä on saattanut johtua muiden lääkkeiden käytöstä).
- jos olet iäkäs henkilö, jolla on dementia (aivotointojen heikkeneminen). Jos tämä koskee sinua, Seroquel Prolongia ei pidä ottaa, koska lääkeryhmä, johon Seroquel Prolong kuuluu, voi dementiaa potevilla iäkkäillä potilailla lisätä aivohalvauksen riskiä tai joissakin tapauksissa kuoleman vaaraa.
- jos sinulla tai jollakin suvussasi on ollut veritulppia, sillä tämän kaltaisten lääkkeiden käytön yhteydessä voi tulla veritulppia.

Kerro lääkärille välittömästi, jos tunnet seuraavanlaisia oireita:

- Kuume, vakava lihasjäykkyys, hikoilu tai alentunut tajunnan taso (“maligni neuroleptioireyhtymä” -niminen häiriö). Voit tarvita välittömästi lääkärinhoitoa.
- Kontrollioimattomat liikkeet, erityisesti kasvoissa tai kielessä.  
Huimaus tai vakava uneliaisuuden tunne. Tämä voi iäkkäillä potilailla lisätä vahingossa tapahtuvan vamman (kaatumisen) riskiä.

Yllä luetellut oireet voivat aiheutua tämän tyyppisestä antipsykoottisesta lääkkeestä.

### **Itsetuhoiset ajatukset ja masennuksen paheneminen**

Jos olet masentunut, mieleesi saattaa joskus tulla ajatuksia itsesi vahingoittamisesta tai itsemurhan tekemisestä. Tällaiset ajatukset saattavat lisääntyä hoidon aloittamisen jälkeen, sillä tämäntyyppiset lääkkeet eivät yleensä vaikuta heti, vaan tavallisesti noin 2 viikon kuluttua, joskus siihen kuluu pidempikin aika. Tällaiset ajatukset voivat myös lisääntyä, jos äkillisesti lopetat lääkityksesi. Nuorilla aikuisilla tällaiset ajatukset ovat yleisempiä kuin muilla. Kliinisissä tutkimuksissa todettiin lisääntyneitä itsetuhoisten ajatusten ja/tai käyttäytymisen riskiä depressiota sairastavilla alle 25-vuotiailla aikuisilla.

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos ajattelet itsesi vahingoittamista tai itsemurhaa. Olosi voi helpottua, jos kerrot jollekin sukulaiselle tai läheiselle ystävällesi masennuksestasi ja pyydät heitä lukemaan tämän pakkausselosteen. Voit myös pyytää heitä kertomaan sinulle, jos he huomaavat masennuksesi pahentuvan tai jos he ovat huolissaan muutoksista käytöksessäsi.

Painonnousua on havaittu Seroquel Prolongia käyttävillä potilailla. Sinun ja lääkärin tulee tarkistaa painosi säännöllisesti.

### **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Älä käytä Seroquel Prolongia, jos käytät samanaikaisesti jotain seuraavista lääkkeistä:

- tiettyjä HIV-lääkkeitä,
- tiettyjä atsolisukuisia sienilääkkeitä,
- erytromysiiniä tai klaritromysiiniä (infektiolääkkeitä),
- nefatsodonia (masennuslääke).

Kerro lääkärille, jos käytät samanaikaisesti jotain seuraavista lääkkeistä:

- epilepsialääkkeitä (esim. fenytoiini tai karbamatsepiini),
- verenpainelääkkeitä,
- barbituraatteja (unilääkkeitä),
- tioridatsiinia (psykykenlääke).
- lääkkeitä, jotka vaikuttavat sydämen sykkeeseen, esimerkiksi elektrolyyttitasapainoon vaikuttavat lääkkeet (kaliumin tai magnesiumin alhainen pitoisuus), kuten diureetit (nesteenoistolääke) tai eräät antibiootit (infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos olet aikeissa lopettaa näiden lääkkeiden käytön.

#### **Seroquel Prolongin otto ruuan ja juoman kanssa**

- Ruoka voi vaikuttaa Seroquel Prolongin tehoon ja siksi sinun tulisi ottaa Seroquel Prolong depottabletit vähintään 1 tunti ennen ateriaa tai ennen nukkumaanmenoa.
- Ole varovainen alkoholin kanssa. Seroquel Prolongin ja alkoholin yhteisvaikutus voi aiheuttaa uneliaisuutta.
- Seroquel Prolongia otettaessa ei pidä juoda greippimehua. Se voi vaikuttaa Seroquelin vaikutustapaan.

#### **Raskaus ja imetys**

Ennen kuin käytät Seroquel Prolongia, kerro lääkärillesi, jos olet raskaana, toivot tulevasi raskaaksi tai imetät. Jos olet raskaana, älä käytä Seroquel Prolongia ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa. Jos imetät, älä käytä Seroquel Prolongia.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tablettisi voivat aiheuttaa sen, että tunnet itsesi uniseksi. Sinun ei pidä ajaa autoa eikä käyttää koneita, ennen kuin tiedät, miten nämä tabletit vaikuttavat sinuun.

#### **Tärkeää tietoa Seroquel Prolongin sisältämistä aineista**

Seroquel Prolong sisältää laktoosia, joka on eräänlainen sokeri. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### **3. MITEN SEROQUEL PROLONGIA KÄYTETÄÄN**

Käytä Seroquel Prolongia juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkärisi määrää sinulle henkilökohtaisesti sopivan aloitusannoksen. Ylläpitoannos (päivittäinen annos) riippuu sairaudestasi ja henkilökohtaisista tarpeistasi, mutta tavanomainen annos vaihtelee 150 mg:n ja 800 mg:n välillä.

- Ota tabletit kerran päivässä.
- Älä halkaise, pureskele äläkä murskaa tabletteja.
- Niele tablettisi kokonaisina veden kera.
- Ota tabletit ilman ruokaa (vähintään 1 tunti ennen ateriaa tai nukkumaanmenon aikaan, lääkäri kertoo sinulle milloin on paras aika).
- Seroquel Prolongia otettaessa ei pidä juoda greippimehua. Se voi vaikuttaa Seroquel Prolongin vaikutustapaan.
- Älä lopeta tablettiesi ottamista vaikka tuntisitkin olosi paremmaksi ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.

#### **Maksavaivat**

Jos sinulla on maksavaivoja, lääkäri saattaa muuttaa annostasi.

#### **Iäkkäät henkilöt**

Jos olet iäkäs, lääkäri saattaa muuttaa annostasi.

#### **Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)**

Seroquel Prolong -valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Jos otat enemmän Seroquel Prolongia kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut tavallista suuremman annoksen Seroquel Prolongia, saatat tuntea itsesi uneliaaksi, sinua huimaa ja tunnet epänormaaleja sydämenlyönnejä. Ota heti yhteys lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan. Ota Seroquel Prolong -depottabletit mukaasi sairaalaan.

### **Jos unohtat ottaa Seroquel Prolongin**

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se heti muistaessasi. Jos on jo melkein seuraavan annoksen aika, odota siihen asti, mutta älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

### **Jos lopetat Seroquel Prolongin käytön**

Jos äkillisesti lopetat Seroquel Prolongin käyttämisen, sinulla saattaa esiintyä unettomuutta, pahoinvointia tai päänsärkyä, ripulia, huonovointisuutta (oksentelu), heitehuimausta tai ärtyvyyttä. Ennen lääkityksen lopettamista annosta tulisi vähentää asteittaisesti lääkärin ohjeen mukaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, Seroquel Prolongin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät niitä kuitenkaan saa. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

### ***Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli yhdellä henkilöllä kymmenestä):***

- Huimaus (voi johtaa kaatumiseen), päänsärky, suun kuivuminen
- Uneliaisuuden tunne (tämä voi hävitä tablettien käytön jatkuessa) (voi johtaa kaatumiseen)
- Lääkehoidon lopettamisesta johtuvat oireet, kuten unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, huonovointisuus (oksentelu), heitehuimaus ja ärtyvyys. Asteittainen lopettaminen vähintään 1-2 viikon aikana on suositeltavaa.
- Painonnousu.

### ***Yleiset haittavaikutukset (alle yhdellä henkilöllä kymmenestä):***

- Nopea pulssi
- Nenän tukkoisuus
- Ummetus, ruoansulatusvaivat
- Voimattomuus, heikkous (voi johtaa kaatumiseen)
- Käsien tai jalkojen turpoaminen
- Alhainen verenpaine, etenkin ylösnoustaessa. Tämä voi aiheuttaa huimausta tai heikotusta (voi johtaa kaatumiseen).
- Korkea verensokeri
- Näköhäiriöt
- Epänormaalit lihasliikkeet. Tällaisia ovat vaikeudet lihasliikkeiden aloittamisessa, vapina, levottomuus tai lihasjäykkyys ilman kipua.
- Epänormaalit unet ja painajaiset
- Voimakkaampi nälän tunne, lisääntynyt ruokahalu
- Ärtyneisyys
- Puhekyvyn ja puheen häiriöt
- Itsemurha-ajatukset ja masennuksen paheneminen

### ***Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle yhdellä henkilöllä sadasta):***

- Kouristuskohtaukset
- Yliherkkyysoireet, esimerkiksi nokkosreaktiot ja ihon ja suun turvotus
- Epämielellinen tunne jaloissa (levottomat jalat –oireyhtymä)

- Nielemisvaikeudet
- Kontrolloimattomat liikkeet, erityisesti kasvoissa tai kielessä.

**Harvinaiset haittavaikutukset (alle yhdellä henkilöllä tuhannesta):**

- Korkea kuume, pitkään kestänyt kurkkukipu tai suun haavaumat, nopeutunut hengitys, hikoilu, lihasjäykkyys, huomattava unisuus tai heikkous
- Ihon ja silmien keltaisuus (keltatauti)
- Pitkäkestoinen ja kivulias erektio (priapismi).
- Rintojen turpoaminen ja odottamaton maidonvuoto (galaktorrea).
- Veritulppa erityisesti jalkojen laskimoissa (oireita ovat turvotus, kipu ja punoitus jaloissa), saattaa kulkeutua verisuonia pitkin keuhkoihin, joissa se aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia. Jos havaitset jotain näistä oireista, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (alle yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta):**

- Piilevän sokeritaudin paheneminen
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Vaikea ihottuma, vesirakkulat tai punaiset läiskät iholla
- Vakava yliherkkyysoireyhtymä (ns. anafylaktinen sokki), joka saattaa aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai sokin.
- Nopeasti ilmaantuva ihoturvotus, tavallisesti silmien, huulten tai kurkun ympärillä (angioedeema).

Antipsykoottiset lääkkeet, joihin Seroquel Prolongin kuuluu, saattavat aiheuttaa rytmihäiriöitä, jotka voivat olla vakavia ja vaikeimmissa tapauksissa kuolemaan johtavia.

Jotkut haittavaikutukset tulevat esiin vain verikokeissa, esim. veren muuttuneet tietyt rasva-arvot (triglyseridit ja kokonaiskolesteroli) tai sokeriarvot, tiettyjen verisolujen määrän vähentyminen ja prolaktiinihormonin kohoaminen veressä. Kohonnut prolaktiinihormoni saattaa harvoissa tapauksissa aiheuttaa:

- miehillä ja naisilla rintojen turpoamista ja odottamatonta maidonvuotoa,
- naisilla kuukautisten poisjäämistä tai epäsäännöllisiä kuukautisia.

Siksi lääkärisi saattaa pyytää sinua käymään verikokeissa silloin tällöin.

**Lapset ja nuoret**

Lapsilla ja nuorilla voi esiintyä samoja haittavaikutuksia kuin aikuisilla.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu vain lapsilla ja nuorilla:

**Hyvin yleiset (yli yhdellä henkilöllä kymmenestä )**

- Verenpaineen nousu

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu useammin lapsilla ja nuorilla:

**Hyvin yleiset (yli yhdellä henkilöllä kymmenestä )**

- Veren prolaktiinipitoisuuden (eräs hormoni) nousu. Prolaktiinipitoisuuden nousu voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa
  - rintojen turvotusta ja odottamatonta rintamaidon eritystä tytöillä ja pojilla
  - kuukautisten poisjääntä tai epäsäännöllisyyttä tytöillä
- Ruokahalun lisääntymistä
- Liikkeiden poikkeavuutta kuten liikkeiden aloittamisen vaikeutta, vapinaa, levottomuutta tai lihasjäykkyyttä, johon ei liity kipua.

**5. SEROQUEL PROLONGIN SÄILYTTÄMINEN**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Seroquel Prolong sisältää

- Vaikuttava aine on ketiapiini. Seroquel Prolong -tabletit sisältävät 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg tai 400 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).
- Muut aineet:  
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, natriumsitraatti, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, hypromelloosi.  
Tabletin päällyste: hypromelloosi, makrogoli, titaanidioksidi (E171). Seroquel Prolong 50 mg, 200 mg ja 300 mg tabletit sisältävät lisäksi keltaista rautaoksidia (E172) ja 50 mg tabletti sisältää myös punaista rautaoksidia (E172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kaikki depottabletit ovat kapselinmuotoisia ja niihin on merkitty ”XR” sekä vahvuus. *50 mg tabletit* ovat persikanvärisiä, *150 mg tabletit* valkoisia, *200 mg tabletit* keltaisia, *300 mg tabletit* vaaleankeltaisia ja *400 mg tabletit* valkoisia.

Kaikkien vahvuuksien pakkauskoot ovat 10, 30, 50, 60 ja 100 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija:** [täytetään kansallisesti]

**Valmistaja:** [täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Alankomaat	Seroquel XR
Belgia	Seroquel XR
Bulgaria	Seroquel XR
Espanja	Seroquel Prolong
Irlanti	Seroquel XR
Islanti	Seroquel Prolong
Iso-Britannia	Seroquel XL
Italia	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Itävalta	Seroquel XR
Kreikka	Seroquel XR
Kypros	Seroquel XR
Latvia	Seroquel XR
Liettua	Seroquel XR
Luxemburg	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Norja	Seroquel Depot

Portugali	Seroquel SR
Puola	Seroquel XR
Romania	Seroquel XR
Ruotsi	Seroquel Depot
Saksa	Seroquel Prolong
Slovakia	Seroquel XR
Slovenia	Seroquel SR
Suomi	Seroquel Prolong
Tanska	Seroquel Prolong
Tshekki	Seroquel Prolong
Unkari	Seroquel XR
Viro	Seroquel XR

**Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi**

**LIITE IV**  
**MYYNTELUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

- Jäljempänä lueteltujen meneillään olevien markkinoille tulon jälkeisten turvallisuustutkimusten pöytäkirjat on ajantasaistettava, jotta saadaan tietoa ketiapiini XR:n pitkäaikaisesta turvallisuudesta vaikeaa masennusta sairastavilla potilailla:
  - Modified Prescription Event Monitoring (M-PEM) -tutkimus
  - General Practice Research Database (GPRD) -tutkimus

Muutetut pöytäkirjat on toimitettava viitejäsenvaltiolle kahden kuukauden kuluessa siitä, kun lääkevalmistekomitea on antanut lausuntonsa tässä menettelyssä.

- On tehtävä seuraavat uudet markkinoille tulon jälkeiset turvallisuustutkimukset vaikeaa masennusta sairastaville potilailla, jotta ketiapiini XR:n pitkäaikaisesta turvallisuudesta ja käytöstä saadaan lisää tietoa, mukaan luettuna erikoissairaanhoido:
  - Swedish Record Linkage -tutkimus (SE-RLS) hyväksytyn pöytäkirjan mukaisesti. Pöytäkirja on toimitettava viitejäsenvaltiolle kahden kuukauden kuluessa siitä, kun lääkevalmistekomitea on antanut lausuntonsa tässä menettelyssä.
  - On tehtävä uusi EU Multi-Country Drug Utilisation -tutkimus (EU DUS) hyväksytyn pöytäkirjan mukaisesti. Pöytäkirja on toimitettava viitejäsenvaltiolle kahden kuukauden kuluessa siitä, kun lääkevalmistekomitea on antanut lausuntonsa tässä menettelyssä.
- Riskinhallintasuunnitelman ajantasaistettu versio on toimitettava 30. syyskuuta 2010 mennessä Seroquel XR:ää koskevan vuosittain toimitettavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen mukaisesti edellä esitetyt ehdot huomioiden.