

Vedlegg III

Preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

Note:

Denne preparatomtale, merking og pakningsvedlegg er utfallet av voldgiftsproseduren som dette kommisjonsvedtaket er relatert til.

Produktinformasjonen kan etterfølgende bli oppdatert av kompetente nasjonale myndigheter i samarbeid med referanselandet (hvis hensiktsmessig) i henhold til de nedfelte prosedyrene i avsnitt III, kapittel 4 av Direktiv 2001/83/EF.

**PREPARATOMTALE,
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel 25 mg filmdrasjerte tabletter
Seroquel 100 mg filmdrasjerte tabletter
Seroquel 150 mg filmdrasjerte tabletter
Seroquel 200 mg filmdrasjerte tabletter
Seroquel 300 mg filmdrasjerte tabletter
Seroquel 3-dagers startpakning (kombinasjonspakning)
Seroquel 4-dagers startpakning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Seroquel 25 mg inneholder 25 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Hjelpestoff: 18 mg laktose (vannfri) per tablett.

Seroquel 100 mg inneholder 100 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Hjelpestoff: 20 mg laktose (vannfri) per tablett.

Seroquel 150 mg inneholder 150 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Hjelpestoff: 29 mg laktose (vannfri) per tablett.

Seroquel 200 mg inneholder 200 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Hjelpestoff: 39 mg laktose (vannfri) per tablett.

Seroquel 300 mg inneholder 300 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Hjelpestoff: 59 mg laktose (vannfri) per tablett.

Seroquel 3-dagers startpakning (kombinasjonspakning) inneholder 6 tabletter Seroquel 25 mg og 2 tabletter Seroquel 100 mg

Seroquel 4-dagers startpakning inneholder 6 tabletter Seroquel 25 mg, 3 tabletter Seroquel 100 mg og 1 tablett Seroquel 200 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter.

Seroquel 25 mg tabletter er ferskenfargede, runde, bikonvekse og inngravert SEROQUEL 25 på én side.

Seroquel 100 mg tabletter er gule, runde, bikonvekse og inngravert SEROQUEL 100 på én side.

Seroquel 150 mg tabletter er blekgule, runde, bikonvekse og inngravert SEROQUEL 150 på én side.

Seroquel 200 mg tabletter er hvite, runde, bikonvekse og inngravert SEROQUEL 200 på én side.

Seroquel 300 mg tabletter er hvite, kapselformede og inngravert SEROQUEL på én side og 300 på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Seroquel er indisert til:

- behandling av schizofreni
- behandling av bipolar lidelse:
 - o til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse
 - o til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse
 - o til forebygging av tilbakefall av maniske eller depressive episoder hos pasienter med bipolar lidelse, som tidligere har respondert på behandling med kvetiapin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Det er forskjellige doseringsregimer for hver indikasjon. Pasienter må derfor få klar informasjon om hva den riktige dosen er for deres tilstand.

Seroquel kan tas med eller utenom måltider.

Voksne:

Til behandling av schizofreni.

Seroquel skal tas 2 ganger daglig. Døgndosen de 4 første dagene er: 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4).

Fra og med 4. dag er anbefalt vedlikeholdsdose 300-450 mg daglig. Dosen kan individualiseres i doseområdet 150-750 mg daglig, avhengig av toleranse og klinisk respons.

Til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse

Seroquel skal tas 2 ganger daglig. Døgndosen de første fire dagene er 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) og 400 mg (dag 4). Videre justering av dosen opp til 800 mg daglig innen dag 6 bør ikke overskride 200 mg per dag.

Dosen kan tilpasses individuelt i doseringsintervallet 200-800 mg daglig, avhengig av toleranse og klinisk respons. Normal effektiv dose ligger i intervallet 400-800 mg daglig.

Til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse

Seroquel skal tas én gang daglig ved sengetid. Døgndosen de fire første dagene av behandlingen er 50 mg (Dag 1), 100 mg (Dag 2), 200 mg (Dag 3) og 300 mg (Dag 4). Anbefalt daglig dose er 300 mg. Kliniske studier har ikke vist noen ytterligere fordel i gruppen behandlet med 600 mg i forhold til gruppen behandlet med 300 mg (se pkt.5.1) Enkelte pasienter kan ha nytte av en dose på 600 mg. Doser som er høyere enn 300 mg skal forskrives av lege med erfaring i behandling av bipolar lidelse. Kliniske studier har vist at dosereduksjon til minimum 200 mg kan vurderes for enkelte pasienter dersom det er bekymring for toleranseutvikling.

Forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse

For å forebygge tilbakefall av maniske, blandede eller depressive episoder ved bipolar lidelse bør pasienter som har respondert på Seroquel ved akuttbehandling av bipolar lidelse, fortsette med samme dose Seroquel. Dosen av Seroquel kan justeres avhengig av klinisk respons og toleranse hos den enkelte pasient innenfor doseintervallet 300 mg til 800 mg administrert to ganger daglig. Det er viktig at laveste effektive dose brukes til vedlikeholdsbehandling.

Eldre

Som med andre antipsykotika, bør Seroquel gis med forsiktighet til eldre pasienter, spesielt initialt. Avhengig av toleranse og klinisk respons hos den enkelte pasient, kan langsommere dosetitrering og lavere vedlikeholdsdose være nødvendig hos eldre pasienter sammenlignet med yngre. Plasmaclearance for kvetiapin er i gjennomsnitt 30-50 % lavere hos eldre sammenlignet med yngre.

Effekt og sikkerhet har ikke blitt undersøkt hos pasienter over 65 år med depressive episoder i forbindelse med bipolar lidelse.

Pediatrisk populasjon

Seroquel anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år pga. mangel på data som støtter bruk hos denne aldersgruppen. Data fra placebokontrollerte kliniske studier er presentert i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Kvetiapin metaboliseres i stor grad i lever. Seroquel skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon, særlig initialt. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon bør startdosen være 25 mg per døgn. Avhengig av toleranse og klinisk respons hos den enkelte pasient, bør dosen deretter økes med 25-50 mg/døgn opp til effektiv vedlikeholdsdose.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene i preparatet.

Samtidig administrering av cytokrom P450 3A4-hemmere, slik som HIV-protease-hemmere, antifungale midler av azol-typen, erytromycin, klaritromycin og nefazodon, er kontraindisert (se også pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Siden Seroquel har flere indikasjoner, må det tas hensyn til sikkerhetsprofilen i forhold til den enkelte pasientens diagnose og dosen som blir administrert.

Pediatrisk populasjon

Kvetiapin anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år pga. mangel på data som støtter bruk hos denne aldersgruppen. Kliniske studier med kvetiapin har vist at i tillegg til den kjente sikkerhetsprofilen som er identifisert hos voksne (se pkt. 4.8), opptrådte visse bivirkninger hyppigere hos barn og ungdom enn hos voksne (økt appetitt, økt serumprolaktin, oppkast, rhinitt og synkope), eller kan påvirke barn og ungdom på en annen måte (ekstrapyramidale symptomer og irritabilitet), og det ble identifisert én bivirkning som tidligere ikke har vært sett i studier med voksne (økt blodtrykk). Endringer i tyreoidafunksjonstester har også vært observert hos barn og ungdom.

Dessuten har ikke de langsiktige sikkerhetsimplikasjonene av behandling med kvetiapin på vekst og modning vært studert lenger enn i 26 uker. Langsiktige implikasjoner for kognitiv og atferdsmessig utvikling er ikke kjent.

I placebokontrollerte kliniske studier med barn og ungdom, ble kvetiapin forbundet med en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos pasienter som ble behandlet for schizofreni, bipolar mani og bipolar depresjon (se pkt. 4.8).

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon ved bipolar lidelse er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer inntil det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen eller mer, bør pasientene følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

I tillegg bør leger vurdere mulig risiko for selvmordsrelaterte hendelser etter brå seponering av kvetiapinbehandling på grunn av kjente risikofaktorer for lidelsen som behandles.

Andre psykiske lidelser som kvetiapin forskrives for kan også være forbundet med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Videre kan disse lidelsene være komorbide med depressive episoder. Man bør derfor ta de samme forholdsreglene når man behandler pasienter med depressive episoder som når man behandler andre psykiatriske lidelser.

Pasienter med selvmordsrelaterte hendelser i anamnesen, eller pasienter med hyppige selvmordstanker før behandlingsstart, har større risiko for selvmordstanker eller -forsøk, og bør overvåkes nøye under

behandlingen. En metaanalyse av placebokontrollerte, kliniske studier på bruk av antidepressiva hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser viste en økt risiko for selvmordsrelatert atferd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år.

Pasientene bør følges nøye under legemiddelterapien, og spesielt gjelder dette høyrisiko-pasienter, særlig tidlig i behandlingen og etter dosejusteringer. Pasienter (og omsorgspersoner) bør gjøres oppmerksomme på behovet for overvåking med tanke på eventuell klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd eller selvmordstanker, og uvanlige endringer i oppførsel, og de bør søke legehjelp umiddelbart hvis disse symptomene viser seg.

I kortvarige, placebo-kontrollerte kliniske studier med pasienter med depressive episoder ved bipolar lidelse har man sett en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser hos unge voksne pasienter (yngre enn 25 år) som ble behandlet med kvetiapin, sammenlignet med pasienter som fikk placebo (henholdsvis 3,0 % vs. 0 %).

Metabolsk risiko

Grunnet den observerte risikoen for forverring av den metabolske profilen, inkludert endringer i vekt, blodsukker (se hyperglykemi) og lipider, som er observert i kliniske studier, bør pasientenes metabolske parametre evalueres ved behandlingsoppstart, og det bør jevnlig kontrolleres for endringer av disse parametrene i løpet av behandlingsperioden. Forverring av disse parametrene bør behandles på en klinisk relevant måte (se også pkt. 4.8).

Ekstrapyramidale symptomer

I placebokontrollerte kliniske studier med voksne pasienter ble kvetiapin assosiert med en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos pasienter behandlet for alvorlige depressive episoder ved bipolar lidelse (se pkt 4.8 og 5.1).

Bruk av kvetiapin har vært forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert av en subjektivt ubehagelig eller plagsom rastløshet og behov for å bevege seg ofte, ledsaget av manglende evne til å sitte eller stå stille. Disse symptomene vil mest sannsynlig inntre i de tre første ukene i behandlingen. Det kan være skadelig å øke dosen hos pasienter som utvikler disse symptomene.

Tardiv dyskinesi

Hvis tegn eller symptomer på tardive dyskinesier oppstår, skal dosereduksjon eller seponering av kvetiapin overveies. Symptomer på tardive dyskinesier kan forverres eller endog oppstå etter seponering av behandling (se pkt. 4.8.).

Somnolens og svimmelhet

Kvetiapinbehandling har blitt assosiert med somnolens og relaterte symptomer, slik som sedasjon (se pkt. 4.8). I kliniske studier med pasienter med bipolar depresjon var symptomstart vanligvis i løpet av de første 3 dagene av behandlingen, og symptomene var i hovedsak av mild til moderat grad. Pasienter som opplever somnolens av betydelig grad kan behøve hyppigere oppfølging i minst 2 uker fra somnolens inntreffer, eller til symptombedring. Det kan være behov for å vurdere seponering av behandlingen.

Ortostatisk hypotensjon

Kvetiapinbehandling har blitt assosiert med ortostatisk hypotensjon og svimmelhet relatert til dette (se pkt. 4.8). I likhet med somnolens vil symptomstart vanligvis være i løpet av startperioden av dosetitreringen. Dette vil kunne øke forekomsten av skader ved uhell (fall), spesielt hos eldre. Pasientene bør derfor utvise forsiktighet til de er godt kjent med mulige virkninger av legemidlet.

Kvetiapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, cerebrovaskulær sykdom eller andre tilstander som disponerer for hypotensjon. Dosereduksjon eller mer gradvis titrering bør vurderes hvis ortostatisk hypotensjon oppstår, spesielt hos pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom.

Krampeanfall

I kontrollerte kliniske studier ble det ikke sett forskjell i hyppigheten av krampeanfall hos pasienter behandlet med kvetiapin eller placebo. Det foreligger ingen data om forekomsten av krampeanfall hos

pasienter som tidligere har hatt krampeanfall. Som for andre antipsykotika, anbefales forsiktighet ved behandling av pasienter med krampeanfall i anamnesen (se pkt. 4.8.).

Malignt nevroleptikasyndrom

Malignt nevroleptikasyndrom er sett i forbindelse med bruk av antipsykotika inkludert kvetiapin (se pkt. 4.8). Kliniske manifestasjoner inkluderer hypertermi, endret mental status, muskelstivhet, autonome forstyrrelser og forhøyet kreatinfosfokinase. Dersom dette inntreffer, skal behandling med kvetiapin avbrytes og nødvendig medisinsk behandling iverksettes.

Alvorlig nøytropeni og agranulocytose

Alvorlig nøytropeni (antall nøytrofiler $<0,5 \times 10^9/l$) er rapportert i kliniske studier med kvetiapin. De fleste tilfeller av alvorlig nøytropeni oppstod i løpet av et par måneder etter oppstart av behandling med kvetiapin. Det var ingen tydelig sammenheng med dosen. Erfaring etter markedsføring inkluderer noen fatale tilfeller. Mulige risikofaktorer for nøytropeni kan være på forhånd lavt antall hvite blodceller (WBC) og legemiddelindusert nøytropeni i anamnesen. Noen tilfeller forekom imidlertid hos pasienter uten pre-eksisterende risikofaktorer. Kvetiapin må seponeres hos pasienter som har antall nøytrofiler på $<1,0 \times 10^9/l$. Pasienter må observeres med hensyn til tegn og symptomer på infeksjon, og antall nøytrofiler må følges opp (inntil de overskrider $1,5 \times 10^9/l$) (se pkt. 5.1).

Nøytropeni bør vurderes hos pasienter som har en infeksjon eller feber, spesielt ved fravær av åpenbare predisponerende faktor(er), og bør behandles klinisk hensiktsmessig.

Pasienter bør rådes til umiddelbart å rapportere tegn/symptomer forenelig med agranulocytose eller infeksjon (f.eks. feber, svakhet, letargi eller sår hals), når som helst i løpet av behandlingen med Seroquel. Det bør raskt utføres en undersøkelse av leukocytall og absolutt nøytrofiltall hos disse pasientene, spesielt i fravær av predisponerende faktorer.

Interaksjoner

Se også pkt 4.5.

Samtidig bruk av kvetiapin og sterke leverenzyminduktorer som karbamazepin eller fenytoin fører til betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjonen av kvetiapin, og dette kan påvirke effekten av kvetiapinbehandlingen. Hos pasienter som får leverenzyminduktorer, skal behandling med kvetiapin igangsettes kun hvis legen anser at fordelen ved behandling med kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduktoren. Det er viktig at enhver endring i bruk av induktoren skjer gradvis og, hvis nødvendig, at den blir erstattet med en ikke-induktor (for eksempel natriumvalproat).

Vekt

Det har vært rapportert vektøkning hos pasienter som har vært behandlet med kvetiapin, og disse bør overvåkes og behandles klinisk hensiktsmessig og i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for antipsykotika (se pkt. 4.8 og 5.1).

Hyperglykemi

Det har blitt rapportert sjeldne tilfeller av hyperglykemi og/eller utvikling eller eksaserbasjon av diabetes som av og til har vært forbundet med ketoacidose eller koma, inkludert noen fatale tilfeller (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller har en innledningsvis økning av kroppsvekt blitt rapportert, noe som kan være en predisponerende faktor. Det er anbefalt egnet klinisk oppfølging i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for antipsykotisk behandling. Pasienter som blir behandlet med et antipsykotisk middel, inkludert kvetiapin, bør overvåkes for tegn og symptomer på hyperglykemi, (som f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og pasienter som har diabetes mellitus eller risikofaktorer for diabetes mellitus bør undersøkes regelmessig ved forverret blodsukkerkontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig.

Lipider

I kliniske forsøk med kvetiapin er det sett stigning av triglyserider, LDL- og total kolesterol og reduksjon i HDL-kolesterol (se pkt. 4.8). Endringer i lipidnivåer skal håndteres i forhold til klinisk praksis.

QT-forlengelse

I kliniske studier og ved bruk i henhold til preparatomtalen, er ikke kvetiapin forbundet med en vedvarende økning i absolutt QT-intervall. QT-forlengelse er sett ved terapeutiske doser (se pkt. 4.8.) og ved overdose (se pkt. 4.9) etter markedsføring. Som med andre antipsykotika, skal man utvise forsiktighet når kvetiapin forskrives til pasienter med kardiovaskulær sykdom eller familiehistorie med QT-forlengelse. Forsiktighet skal utvises når kvetiapin forskrives enten sammen med legemidler som øker QT-intervallet eller ved samtidig bruk av nevroleptika, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se pkt. 4.5).

Kardiomyopati og myokarditt

Det er rapportert om kardiomyopati og myokarditt i kliniske studier og i perioden etter markedsføring, men det er ikke fastslått noen årsakssammenheng med kvetiapin. Behandling med kvetiapin bør vurderes på nytt hos pasienter med mistenkt kardiomyopati eller myokarditt.

Seponering

Akutte symptomer som søvnløshet, kvalme, hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet og irritabilitet har blitt beskrevet ved brå seponering av kvetiapin. Gradvis seponering over en periode på minst én til to uker anbefales (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Kvetiapin er ikke godkjent til behandling av pasienter med demensrelatert psykose.

Randomiserte placebokontrollerte studier på demenspopulasjon har for enkelte atypiske antipsykotika vist omtrent 3 ganger økt risiko for cerebrovaskulære uønskede medisinske hendelser. Mekanismen bak denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Kvetiapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

I en metaanalyse av atypiske antipsykotika, har det blitt rapportert at eldre pasienter med demensrelatert psykose har en økt risiko for død sammenlignet med placebo. Imidlertid var insidensen av mortalitet hos kvetiapin-behandlede pasienter 5,5 % mot 3,2 % i placebogruppen i to 10-ukers placebokontrollerte kvetiapinstudier på samme pasientpopulasjon (n=710; gjennomsnittsalder: 83 år; fra: 56-99 år). Pasientene i disse studiene døde av varierende årsaker som var i samsvar med forventningene for denne populasjonen. Disse dataene viser ingen årsakssammenheng mellom kvetiapinbehandling og død for eldre pasienter med demens.

Dysfagi

Dysfagi er sett ved bruk av kvetiapin (se pkt. 4.8). Kvetiapin skal brukes med forsiktighet til pasienter med risiko for aspirasjonspneumoni.

Forstoppelse og intestinal obstruksjon

Forstoppelse utgjør en risikofaktor for intestinal obstruksjon. Forstoppelse og intestinal obstruksjon har vært rapportert ved bruk av kvetiapin (se pkt. 4.8 Bivirkninger). Dette inkluderer rapporter om fatale tilfeller hos pasienter som har økt risiko for intestinal obstruksjon, inkludert pasienter som får samtidig behandling med flere legemidler som reduserer intestinal motilitet, og/eller pasienter som ikke rapporterer symptomer på forstoppelse. Pasienter med intestinal obstruksjon/ileus bør overvåkes nøye og gis umiddelbar behandling.

Venøs tromboembolisme (VTE)

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) har blitt rapportert under behandling med antipsykotika. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med kvetiapin og alle preventive tiltak gjennomføres.

Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert i kliniske forsøk og fra erfaring etter markedsføring. Blant rapportene etter markedsføring, selv om ikke alle tilfellene var påvirket av risikofaktorer, hadde mange pasienter faktorer som er kjent for å være assosiert med pankreatitt slik som økte triglyserider (se pkt. 4.4), gallestener og alkoholforbruk.

Ytterligere informasjon

Data fra bruk av kvetiapin i kombinasjon med divalproex eller litium ved akutte moderate til alvorlige maniske episoder er begrenset, men samtidig behandling var godt tolerert (se pkt 4.8 og 5.1). Det ble vist en tilleggseffekt ved 3 uker.

Laktose

Seroquel-tabletter inneholder laktose. Pasienter som har sjeldne arvelige tilstander som galaktose-intoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorbsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Grunnet kvetiapins primære effekt på sentralnervesystemet skal kvetiapin brukes med forsiktighet sammen med andre sentralt virkende legemidler og med alkohol.

Enzymet cytokrom P450 (CYP) 3A4 er hovedansvarlig for cytokrom P450-mediert metabolisering av kvetiapin. I en interaksjonsstudie med friske frivillige førte samtidig administrering av kvetiapin 25 mg og ketokonazol, en CYP 3A4-hemmer, til 5-8 ganger økning av AUC for kvetiapin. Basert på dette er samtidig bruk av kvetiapin og CYP 3A4-hemmere kontraindisert. Det anbefales heller ikke å drikke grapefruktjuice mens kvetiapinebehandlingen pågår.

I en flerdosestudie hvor farmakokinetikken til kvetiapin gitt før og under behandling med karbamazepin (kjent leverenzyminduktor) ble vurdert, økte kvetiapin clearance signifikant ved samtidig behandling med karbamazepin. Denne økningen i clearance reduserte systemisk eksponering for kvetiapin (målt som AUC) til gjennomsnittlig 13 % av eksponeringen ved behandling med kvetiapin alene, men en større effekt ble sett hos enkelte pasienter. Som konsekvens av denne interaksjonen kan det forekomme lavere plasmakonsentrasjoner, noe som kan påvirke effekten av behandling med kvetiapin. Samtidig behandling med kvetiapin og fenytoin (annen mikrosomal enzyminduktor) ga kraftig økt clearance av kvetiapin på ca. 450 %. Pasienter som behandles med leverenzyminduserende legemidler skal bare starte behandling med kvetiapin dersom legen anser at fordelene ved kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduktoren. Det er viktig at enhver endring i induktoren skjer gradvis, og hvis nødvendig, at den erstattes med et ikke-induserende medikament (for eksempel natriumvalproat) (se pkt 4.4).

Kvetiapins farmakokinetikk ble ikke signifikant endret etter samtidig administrering av de antidepressive medikamentene imipramin (hemmer av CYP 2D6) eller fluoksetin (hemmer av CYP 3A4 og CYP 2D6).

Kvetiapins farmakokinetikk ble ikke signifikant endret ved samtidig administrering av de antipsykotiske substansene risperidon eller haloperidol. Samtidig tilførsel av kvetiapin og tioridazin førte imidlertid til økt clearance av kvetiapin med ca. 70 %.

Farmakokinetikken for kvetiapin ble ikke endret ved samtidig tilførsel av cimetidin.

Farmakokinetikken til litium ble ikke endret ved samtidig behandling med kvetiapin.

I en 6-ukers randomisert studie av litium og Seroquel Depot versus placebo og Seroquel Depot hos voksne pasienter med akutt mani, ble det sett en høyere insidens av ekstrapyramidalrelaterte hendelser (særlig skjelvinger), somnolens og vektøkning i gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling sammenlignet med gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling (se pkt. 5.1).

Farmakokinetikken til natriumvalproat og kvetiapin ble ikke endret i klinisk relevant grad ved samtidig behandling. I en retrospektiv studie med barn og ungdom som fikk valproat, kvetiapin eller begge, ble det funnet en høyere forekomst av leukopeni og nøytropeni i kombinasjonsgruppen i forhold til monoterapigruppene.

Formelle interaksjonsstudier med vanlig brukte kardiovaskulære legemidler er ikke utført.

Forsiktighet skal utvises når kvetiapin brukes sammen med legemidler som er kjent for å medføre elektrolyttubalanse eller øke QT-intervallet.

Det har blitt rapportert om falske positive resultater i enzymimmunoassay for metadon og trisykliske antidepressiva hos pasienter som har tatt kvetiapin. Det anbefales å verifisere usikre immunoassay-screeningresultater ved hjelp av en formålstjenlig kromatografisk teknikk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Første trimester

Den moderate mengden publiserte data fra eksponerte graviditeter (dvs. mellom 300 og 1000graviditetsutfall), inkludert individuelle rapporter og noen observasjonsstudier, antyder ikke noen økt risiko for misdannelser på grunn av behandling. Basert på alle tilgjengelige data kan det imidlertid ikke trekkes noen endelig konklusjon. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Kvetiapin skal derfor kun brukes under graviditet hvis fordelene oppveier mulig risiko.

Tredje trimester

Nyfødte som er eksponert for antipsykotika (inkludert kvetiapin) i løpet av tredje trimester av graviditeten, har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale symptomer og/eller seponeringssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det har vært rapporter om uro, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, pustevansker eller sugeforstyrrelser. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming

Basert på svært begrensede data fra publiserte rapporter om utskillelse av kvetiapin i morsmelk hos mennesker, synes utskillelse av kvetiapin ved terapeutiske doser å være motstridende. På grunn av mangel på sikre data må det tas en avgjørelse om enten å avbryte ammingen eller seponere Seroquel-behandlingen ved å vurdere barnets nytte av ammingen og nytten av behandlingen for kvinnen.

Fertilitet

Kvetiapins effekt på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått. Det ble observert effekt forbundet med forhøyede prolaktinnivåer i rotter, selv om dette ikke er direkte relevant for mennesker (se pkt. 5.3 prekliniske sikkerhetsdata).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kvetiapin har virkning på sentralnervesystemet og kan derfor påvirke aktiviteter som krever årvåkenhet. Pasienter skal frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner inntil den individuelle responsen på legemidlet er klarlagt.

4.8 Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene av kvetiapin ($\geq 10\%$) er somnolens, svimmelhet, munntørhet, hodepine, seponeringssymptomer, økte triglyseridnivåer i serum, økt total kolesterol (hovedsakelig LDL kolesterol), reduksjon av HDL kolesterol, vektøkning, redusert hemoglobin og ekstrapyramidale symptomer.

Rapporterte bivirkninger knyttet til behandling med kvetiapin er listet nedenfor (Tabell 1) i samsvar med format anbefalt av «the Council for International Organizations of Medical Sciences» (CIOMS III Working Group; 1995).

Tabell 1 Bivirkninger forbundet med kvetiapinbehandling

Forekomsten av bivirkninger er rangert slik: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Redusert hemoglobi- n ²²	Leukopeni ¹ , ²⁸ , redusert nøytrofilitall, økning i eosinofile granulocytter ²⁷	Trombocyto- peni, anemi, redusert trombocyt- tal ¹³	Agranulo- cytose ²⁶		Nøytropeni ¹
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Hypersensi- tivet (inkludert allergiske hudreaksjon- er)		Anafylaktisk reaksjon ⁵	
<i>Endokrine sykdommer</i>		Hyperprolakti- nemi ¹⁵ , reduksjon i total T ₄ ²⁴ , reduksjon i fritt T ₄ ²⁴ , reduksjon i total T ₃ ²⁴ , økning i TSH ²⁴	Reduksjon i fritt T ₃ ²⁴ , Hypothyroid- isme ²¹		Utilstrekkelig sekresjon av antidiuretisk hormon	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetin- gede sykdommer</i>	Økte serum triglyserid- nivåer ^{10,30} , økning i totalkolest- erol (hovedsake- lig LDL- kolesterol) ^{11,30} , reduksjon av HDL- kolesterol ^{17,30} , vektøkning ^{8,30}	Økt appetitt, blodglukose økt til hyperglykemis- ke nivåer ^{6, 30}	Hyponatremi ¹⁹ diabetes mellitus ^{1,5}	Metabolsk syndrom ²⁹	Eksaserbasjon av eksisterende diabetes	
<i>Psykiatriske lidelser</i>		Uvanlige drømmer og mareritt, suicidale tanker og suicidal atferd ²⁰		Søvngjeng- eri og relaterte reaksjoner, som å snakke i søvne og søvnrelater- te spiseforsty- rrelser		

Organklasse-system (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Svimmelhet ^{4, 16} , somnolens ^{2,16} , hodepine, ekstrapyramidale symptomer ^{1, 21}	Dysartri	Krampeanfallet ¹ , restless legs- syndrom, Tardive dyskinesier ^{1, 5} , Synkope ^{4,16}			
<i>Hjertesykdommer</i>		Takykardi ⁴ , Palpitasjoner ²³	QT- forlengelse ^{1,12, 18} Bradykardi ³²			
<i>Øyesykdommer</i>		Sløret syn				
<i>Karsykdommer</i>		Ortostatisk hypotensjon ^{4,16}		Venøs tromboembolisme ¹		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Dyspné ²³	Rhinitt			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Munntørret	Forstoppelse, dyspepsi, oppkast ²⁵	Dysfagi ⁷	Pankreatitt ¹ , intestinal obstruksjon/ileus		
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		Økning i serum alaninaminotransferase (ALAT) ³ , økninger i gamma-GT nivåer ³	Økning i serum aspartattransaminase (ASAT) ³	Gulsott ⁵ , Hepatitt		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>					Angioødem ⁵ , Stevens-Johnson syndrom ⁵	Toksisk epidermal nekrolyse, Erythema multiforme
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>					Rabdomyolyse	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			Urinretensjon			
<i>Graviditet, puerperale og perinatale lidelser</i>						Neonatale seponeringssymptomer ³¹

Organklasse-system (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Seksuell dysfunksjon	Priapism, galaktoré, hevelse i brystene, menstruasjonsforstyrrelse		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Seponeringssymptomer ^{1,9}	Mild asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi		Malignt nevroleptisk syndrom ¹ , hypotermi		
Undersøkelser				Økning i blodkreatinfosfokinase ¹⁴		

1. Se pkt. 4.4
2. Somnolens kan oppstå, vanligvis i løpet av de to første ukene av behandlingen og forsvinner vanligvis ved fortsatt bruk av kvetiapin.
3. Asymptomatiske økninger (endringer fra normal til > 3X ULN når som helst) i serum transaminase (ALAT, ASAT) eller gamma-GT ble observert hos pasienter som brukte kvetiapin. Disse økningene var vanligvis reversible ved fortsatt kvetiapinbehandling.
4. Som med andre antipsykotika med alfa-1-adrenerg blokkeringsaktivitet, er det vanlig at kvetiapin induserer ortostatisk hypotensjon, forbundet med svimmelhet, takykardi og, hos noen pasienter, synkope, spesielt i den innledende dosetitreringsperioden (se pkt. 4.4).
5. Frekvensberegning av bivirkninger er utelukkende basert på bivirkningsdata etter markedsføring.
6. Fastende blodglukose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller ikke fastende blodglukose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) ved minst én måling.
7. Det var kun i kliniske studier av bipolar depresjon at man så en økning i forekomst av dysfagi med kvetiapin versus placebo.
8. Basert på >7 % økning i kroppsvekt fra baseline. Forekommer hovedsaklig de første ukene av behandlingen hos voksne.
9. I akutte placebokontrollerte monoterapistudier der seponeringssymptomer ble evaluert, ble følgende seponeringssymptomer hyppigst observert: Søvnløshet, kvalme, hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet og irritabilitet. Hyppigheten falt signifikant 1 uke etter seponering.
10. Minst ett tilfelle av triglyserider ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pasienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pasienter < 18 år).
11. Minst ett tilfelle av kolesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pasienter ≥ 18 år) eller ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pasienter < 18 år). Økning i LDL-kolesterol på > 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) er observert svært hyppig. Gjennomsnittlig endring hos pasienter som hadde slik økning var 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Se tekst under.
13. Minst ett tilfelle av blodplater $\leq 100 \times 10^9/l$.
14. Basert på bivirkningsrapporter fra kliniske studier vedrørende økning av blod kreatinfosfokinase som ikke var assosiert med malignt nevroleptisk syndrom.
15. Prolaktinnivå (pasienter > 18 år): > 20 mikrog/l ($> 869,56$ pmol/l) menn; > 30 mikrog/l ($> 1304,34$ pmol/l) kvinner uavhengig av tidspunkt.
16. Kan føre til fall.
17. HDL-kolesterol: <40 ml/dl (1,025 mmol/l), menn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l), kvinner uavhengig av tidspunkt.
18. Forekomst av pasienter som har QTc endring fra <450 msek til ≥ 450 msek med en ≥ 30 msek økning. Gjennomsnittlig endring og forekomst av pasienter som har endring til et klinisk signifikant nivå er sammenlignbart mellom kvetiapin og placebo i placebo-kontrollerte studier med kvetiapin.
19. Endring fra > 132 mmol/l til ≤ 132 mmol/l ved minst én anledning.
20. Det er rapportert om tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd under behandling med kvetiapin eller like etter seponering av behandling (se pkt. 4.4 og 5.1).
21. Se pkt. 5.1

22. Redusert hemoglobin til ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/l) menn, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) kvinner forekom i minst ett tilfelle hos 11 % av kvetiapinpasientene i alle studiene, inkludert åpne tilleggsstudier (etter blindet, randomisert fase). Hos disse pasientene var gjennomsnittlig maksimal reduksjon av hemoglobin til enhver tid -1,50 g/dl.
23. Dette ble rapportert der det forekom takykardi, svimmelhet, ortostatisk hypotensjon og/eller underliggende hjertesykdom/respiratorisk sykdom.
24. Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk viktig verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer i total T_4 , fritt T_4 , total T_3 og fritt T_3 er definert som $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) og endringer i TSH er > 5 mIU/l når som helst.
25. Basert på økt hyppighet av oppkast hos eldre pasienter (≥ 65 år).
26. Basert på endring i nøytrofiler fra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ved baseline til $< 0,5 \times 10^9/l$ når som helst under behandling, og basert på pasienter med alvorlig nøytropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$) og infeksjon under alle kliniske studier med kvetiapin (se pkt. 4.4).
27. Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk viktig verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer for eosinofile granulocytter er definert som $> 1 \times 10^9$ celler/l når som helst.
28. Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk viktig verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer for WBC er definert som $\leq 3 \times 10^9$ celler/l når som helst.
29. Basert på rapporter om bivirkninger for metabolsk syndrom fra alle kliniske forsøk med kvetiapin.
30. Hos noen pasienter ble en forverring av flere enn én av de metabolske faktorene som vekt, blodglukose og lipider observert i kliniske studier (se pkt. 4.4).
31. Se pkt. 4.6.
32. Kan oppstå ved eller rett etter oppstart av behandling og være assosiert med hypotensjon og/eller synkope. Frekvens er basert på bivirkningsrapportering av bradykardi og relaterte hendelser fra alle kliniske studier med kvetiapin.

Det er rapportert tilfeller av QT-forlengelse, ventrikulær arytmi, plutselig uventet død, hjertestans og torsades de pointes ved bruk av nevroleptika, og dette betraktes som en klasseeffekt.

Pediatrisk populasjon

De samme bivirkningene som beskrevet ovenfor for voksne skal vurderes for barn og ungdom. Følgende tabell gir et sammendrag over bivirkninger som oppstår i en hyppigere frekvenskategori hos barn og ungdom (10-17 år) enn hos den voksne populasjonen eller bivirkninger som ikke har vært identifisert hos den voksne populasjonen.

Tabell 2 Bivirkninger hos barn og ungdom forbundet med kvetiapinbehandling som forekommer med en høyere frekvens enn hos voksne, eller som ikke er sett i den voksne populasjonen

Frekvensene for bivirkninger er rangert i henhold til følgende: Svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($> 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Organklasser (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Endokrine sykdommer	Økt prolaktinnivå ¹	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økt appetitt	
Nevrologiske sykdommer	Ekstrapyramidale symptomer ^{3, 4}	Synkope
Karsykdommer	Økt blodtrykk ²	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Irritabilitet ³

1. Prolaktinnivå (pasienter < 18 år): > 20 mikrog/l ($> 869,56$ pmol/l) menn, > 26 mikrog/l ($> 1130,428$ pmol/l) kvinner uavhengig av tidspunkt. Mindre enn 1 % av pasientene hadde økning til et prolaktinnivå > 100 mikrog/l.

2. Basert på endringer over klinisk signifikante grenseverdier (adaptert fra kriterier fra National Institutes of Health), eller økninger >20 mmHg for systolisk eller >10 mmHg for diastolisk blodtrykk når som helst i løpet av to akutte (3-6 uker) placebokontrollerte studier hos barn og ungdom.
3. Merk: Frekvensen er konsistent med det som ble observert hos voksne, men kan være forbundet med andre kliniske implikasjoner hos barn og ungdom enn hos voksne.
4. Se pkt. 5.1.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Rapporterte tegn og symptomer var generelt slike som oppsto grunnet en økning av virkestoffets kjente farmakologiske effekter, dvs. søvnighet og sedasjon, takykardi og hypotensjon.

Overdose kan medføre QT-forlengelse, krampeanfall, status epilepticus, rabdomyolyse, respiratorisk depresjon, urinretensjon, forvirring, delirium og/eller agitasjon, koma og dødsfall. Pasienter med eksisterende alvorlig kardiovaskulær sykdom kan ha forhøyet risiko for følgene av en overdosering (se pkt. 4.4 Ortostatisk hypotensjon).

Behandling av overdose

Det finnes ingen spesifikk antidot mot kvetiapin. Ved tegn på alvorlige symptomer bør muligheten for at flere medikamenter er innblandet vurderes. Intensivbehandling anbefales, inkludert sikring og vedlikehold av frie luftveier, sikre tilstrekkelig oksygen og luftpassasje samt kardiovaskulær overvåking.

I henhold til publisert litteratur kan pasienter med delirium og agitasjon og et tydelig antikolinergt syndrom behandles med fysostigmin, 1-2 mg (under kontinuerlig EKG-monitorering). Dette anbefales ikke som standard behandling, siden fysostigmin kan ha potensiell negativ effekt på hjertets ledningsevne.

Fysostigmin kan brukes dersom det ikke er noen avvik i EKG. Bruk ikke fysostigmin ved tilfeller av rytmeforstyrrelser, enhver grad av hjerteblokk eller QRS-utvidelse.

Selv om forebygging av absorpsjon ved overdosering ikke er undersøkt, kan magetømming være indisert ved alvorlig forgiftning og hvis det er mulig å gjennomføre innen 1 time etter inntak. Administrering av kull bør vurderes.

Ved eventuell kvetiapin-overdose bør refraktorisk hypotensjon behandles med egnede tiltak, som intravenøs væske og/eller sympatomimetiske midler. Epinefrin og dopamin bør unngås, siden betastimuleringen kan forverre hypotensjonen ved innsetting av kvetiapin-indusert alfa-blokkering.

Tett oppfølging og overvåking skal fortsette inntil pasienten kommer seg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsykotika

ATC-kode: N05AH04

Virkningsmekanisme

Kvetiapin er et atypisk antipsykotisk middel. Kvetiapin og den aktive humane plasmametabolitten, norkvetiapin interagerer med ett vidt spektrum av nevrotransmittor reseptorer. Kvetiapin og norkvetiapin har affinitet til serotonin (5HT₂) og dopamin D₁- og D₂-reseptorer i hjernen. Det er denne kombinasjonen av

reseptorantagonister med høyere affinitet for 5HT₂- i forhold til D₂-reseptorer som anses å bidra til kvetiapins kliniske antipsykotiske egenskaper og det lave potensialet for ekstrapyramidale bivirkninger sammenlignet med konvensjonelle antipsykotika. Kvetiapin og norkvetiapin har ingen vesentlig affinitet til benzodiazepinreseptorer, men har høy affinitet til histaminerge og adrenerge alfa1-reseptorer, moderat affinitet til adrenerge alfa2-reseptorer og moderat til høy affinitet til flere muskarinerge reseptorer. Norkvetiapins hemming av NET samt partielle agonisteffekt på 5HT_{1A}-reseptorer kan bidra til Seroquels terapeutiske effekt som antidepressiva.

Farmakodynamiske effekter

Kvetiapin er aktivt i tester for antipsykotisk aktivitet, så som i betingede unnvikelsesreaksjoner (conditioned avoidance). Det motvirker også effekten av dopaminagonister, enten målt adferdsmessig, eller elektrofysiologisk. Det øker konsentrasjonen av dopaminmetabolitter, et nevrokjemisk uttrykk for D₂-reseptor-blokkade.

I prekliniske tester som predikerer ekstrapyramidale bivirkninger skiller kvetiapin seg fra konvensjonelle antipsykotika og viser en atypisk profil. Ved kronisk bruk forårsaker ikke kvetiapin overfølsomhet for dopamin D₂-reseptorer. Kvetiapin gir kun svak katalepsi ved effektive dopamin D₂-reseptorblokkerende doser.

Ved kronisk bruk av kvetiapin sees selektivitet for det limbiske system ved depolariserende blokkade av mesolimbiske nevroner, men ikke av nigrostriatale dopaminholdige nevroner. Kvetiapin har et meget lavt potensiale for å indusere dystoni hos haloperidolsensibiliserte eller ikke-sensibiliserte Cebus-aper både etter akutt og kronisk administrering (se pkt. 4.8).

Klinisk effekt

Schizofreni

I tre placebo-kontrollerte kliniske studier med schizofrenipasienter, der pasientene fikk ulike doser av kvetiapin, så man ingen forskjeller mellom Seroquel og placebo med hensyn til forekomst av ekstrapyramidale bivirkninger eller samtidig bruk av antikolinergika. Samme resultat ble sett i en placebokontrollert studie med faste doser av kvetiapin på mellom 75 mg og 750 mg daglig. Den langsiktige effekten av Seroquel IR ved forebygging av schizofrenitilbakefall er ikke bekreftet i kliniske blindstudier. I åpne studier av pasienter med schizofreni var kvetiapin effektivt i forhold til å opprettholde den kliniske forbedringen under kontinuasjonsbehandling hos pasienter som viste respons på den initielle behandlingen, noe som tyder på langsiktig effekt.

Bipolar lidelse

I fire placebo-kontrollerte studier hvor man så på Seroquel-doser opp til 800 mg per dag ved behandling av moderate til alvorlige maniske episoder, to i monoterapi og to i kombinasjon med litium eller divalproex, var det ingen forskjell mellom Seroquel- og placebo-gruppene med hensyn til EPS eller samtidig bruk av antikolinergika.

Ved behandling av moderate til alvorlige maniske episoder er det i to monoterapistudier vist at Seroquel har overlegen effekt sammenlignet med placebo i reduksjon av maniske symptomer ved uke 3 og 12. Det finnes ingen data fra langtidsstudier som viser effekt av Seroquel ved forebygging av nye maniske eller depressive episoder. Data på Seroquel i kombinasjon med divalproex eller litium ved akutte moderate til alvorlige maniske episoder ved uke 3 og 6 er begrenset, men kombinasjonsbehandlingen var godt tolerert. Det ble vist en tilleggseffekt ved 3 uker. En annen studie viste ingen tilleggseffekt ved 6 uker.

Hos respondere var gjennomsnittlig siste uke median dose av Seroquel ca 600 mg daglig og ca 85 % av responderne lå i doseområdet 400-800 mg daglig.

I 4 kliniske studier med kvetiapin, av 8 ukers varighet for pasienter med moderate til alvorlige depressive episoder ved bipolar lidelse I eller II, var Seroquel 300 mg og 600 mg signifikant bedre enn placebo for de relevante måleparametrene: gjennomsnittlig forbedring på MADRS skalaen og respons definert som minst 50 % forbedring av MADRS totalscore fra baseline. Det var ingen forskjell i effektstørrelse mellom de pasienter som fikk Seroquel 300 mg og de som fikk 600 mg.

I oppfølgingsfasen av to av disse studiene ble det vist at langtidsbehandling av pasienter som responderte på Seroquel 300 eller 600 mg, var effektivt sammenlignet med placebo behandling i forhold til depressive symptomer, men ikke i forhold til maniske symptomer.

I to kliniske studier omhandlende forebyggelse av nye episoder der Seroquel ble evaluert i kombinasjon med stemningsstabiliserende behandling hos pasienter med maniske, depressive eller blandede sykdomsepisoder, var kombinasjonen med Seroquel bedre enn stemningsstabiliserende monoterapi med hensyn til å øke tid til ny sykdomsepisode (manisk, blandet eller depressiv). Seroquel ble gitt 2 ganger daglig, totalt 400 mg til 800 mg per dag, som kombinasjonsbehandling med litium eller valproat.

I en 6-ukers randomisert studie av litium og Seroquel Depot versus placebo og Seroquel Depot hos voksne pasienter med akutt mani, var forskjellen i gjennomsnittlig forbedring av YMRS (Young Mania Rating Scale) mellom gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling og gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling 2,8 poeng og forskjellen i % respondere (definert som 50 % forbedring fra baseline av YMRS) var 11 % (79 % i gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling versus 68 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling).

I én langtidsstudie (inntil 2 års behandling), som vurderte forebygging av tilbakefall hos pasienter med maniske, blandede eller depressive stemningsepisoder, økte kvetiapin tiden til tilbakefall av alle typer stemningsepisoder (maniske, blandede eller depressive) hos pasienter med bipolar lidelse type I sammenlignet med placebo. Antall pasienter med en stemningsepisode var 91 (22,5 %) i gruppen som fikk kvetiapin, 208 (51,5 %) i gruppen som fikk placebo, og 95 (26,1 %) i gruppen som fikk litium. Ved sammenligning av fortsatt kvetiapinbehandling og bytte til litium, viste resultatene at bytte til litiumbehandling ikke ser ut til å øke tiden til tilbakefall av en stemningsepisode for pasienter som responderer på kvetiapin.

Kliniske studier har vist at Seroquel har effekt ved schizofreni og mani når det gis 2 ganger daglig, selv om kvetiapin har en halveringstid på ca 7 timer. Dette støttes ytterligere av PET-studier (positron emission tomography), som har vist at bindingen av kvetiapin til 5HT₂- og D₂-reseptorer vedvarer i inntil 12 timer. Sikkerhet og effekt ved doser over 800 mg daglig er ikke undersøkt.

Klinisk sikkerhet

I korttids placebokontrollerte kliniske studier av schizofreni og bipolar mani var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer på nivå med placebo (schizofreni: 7,8 % for kvetiapin og 8,0 % for placebo; bipolar mani: 11,2 % for kvetiapin og 11,4 % for placebo). Høyere forekomster av ekstrapyramidale symptomer ble sett hos pasienter behandlet med kvetiapin sammenlignet med pasienter som fikk placebo, i kortvarige, placebokontrollerte kliniske studier på unipolar depresjon (MDD) og bipolar depresjon. I korttids placebokontrollerte kliniske studier på bipolar depresjon var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 8,9 % for kvetiapin sammenlignet med 3,8 % for placebo. I korttids placebokontrollerte kliniske monoterapistudier av unipolar depresjon, var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for Seroquel Depot og 3,2 % for placebo. I en korttids placebokontrollert monoterapistudie av eldre pasienter med unipolar depresjon, var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 9,0 % for Seroquel Depot og 2,3 % for placebo. Ved både bipolar depresjon og unipolar depresjon overskred ikke forekomsten av de enkelte bivirkningene (f.eks. akatisi, ekstrapyramidal lidelse, tremor, dyskinesi, dystoni, rastløshet, ufrivillige muskelkontraksjoner, psykomotorisk hyperaktivitet og muskelstivhet) 4 % i noen av behandlingsgruppene.

I kortvarige (fra 3 til 8 uker) placebo-kontrollerte studier med faste doser (50mg/d til 800 mg/d), var gjennomsnittlig vektøkning for pasienter behandlet med kvetiapin fra 0,8 kg for dosen på 50 mg daglig til 1,4 kg for dosen på 600 mg daglig (med lavere vektøkning for dosen på 800 mg daglig), sammenlignet med 0,2 kg for pasientene som fikk placebo. Prosentandelen av kvetiapin-behandlede pasienter som fikk en vektøkning på ≥ 7 % av kroppsvekten varierte fra 5,3 % for dosen på 50 mg daglig til 15,5 % for dosen på 400 mg daglig (med lavere vektøkning for dosene på 600 mg og 800 mg daglig), sammenlignet med 3,7 % for placebo-behandlede pasienter.

En 6-ukers randomisert studie av litium og Seroquel Depot versus placebo og Seroquel Depot hos voksne pasienter med akutt mani indikerte at kombinasjonen Seroquel Depot og litium gir en høyere insidens av bivirkninger (63 % versus 48 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling til Seroquel Depot). Sikkerhetsresultater viste en høyere insidens av ekstrapyramidale symptomer, rapportert hos 16,8 % av pasientene i gruppen med litium som tilleggsbehandling og 6,6 % i gruppen med placebo som tilleggsbehandling. Dette var i hovedsak skjelvinger, rapportert hos 15,6 % av pasientene i gruppen med litium som tilleggsbehandling og 4,9 % i gruppen med placebo som tilleggsbehandling. Insidensen av somnolens var høyere i gruppen på Seroquel Depot med litium som tilleggsbehandling (12,7 %) sammenlignet med gruppen Seroquel Depot med placebo som tilleggsbehandling (5,5 %). I tillegg hadde en høyere andel av pasientene (8 %) i gruppen behandlet med litium som tilleggsbehandling vektøkning (≥ 7 %) etter endt behandling sammenlignet med pasienter i gruppen med placebo som tilleggsbehandling (4,7 %).

Mer langvarige studier for forebygging av tilbakefall hadde en åpen fase (fra 4 til 36 uker), der pasientene ble behandlet med kvetiapin, etterfulgt av en randomisert fase der pasientene ble randomisert til behandling med kvetiapin eller placebo. Pasientene som ble randomisert til kvetiapin, hadde en gjennomsnittlig vektøkning på 2,56 kg i den åpne fasen, og innen uke 48 av den randomiserte fasen var gjennomsnittlig vektøkning 3,22 kg, sammenlignet med baseline for åpen fase. For pasientene som ble randomisert til placebo, var gjennomsnittlig vektøkning i åpen fase 2,39 kg, og innen uke 48 av den randomiserte fasen var gjennomsnittlig vektøkning 0,89 kg, sammenlignet med baseline av åpen fase.

I placebo-kontrollerte studier med eldre pasienter med dement-relatert psykose, var ikke forekomsten av cerebrovaskulære bivirkninger per 100 pasientår høyere hos kvetiapin-behandlede pasienter enn hos pasienter som fikk placebo.

I alle kortvarige placebokontrollerte monoterapistudier med pasienter med en utgangsverdi for antall nøytrofiler på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var forekomsten av minst ett tilfelle av en endring i antall nøytrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$ på 1,9 % hos pasienter som fikk kvetiapinbehandling, sammenlignet med 1,5 % hos placebo-behandlede pasienter. Forekomsten av endring til $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ var lik (0,2 %) hos pasienter som ble behandlet med kvetiapin og pasienter som fikk placebo. I alle kliniske studier (placebo-kontrollerte, åpne, aktivt sammenlignende) med pasienter med en utgangsverdi av antall nøytrofiler på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var forekomsten av minst ett tilfelle av en endring av antall nøytrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$ var 2,9 % og til $< 0,5 \times 10^9/l$ på 0,21 % hos pasienter som fikk kvetiapinbehandling.

Behandling med kvetiapin har blitt forbundet med doserelaterte fall i tyreoidahormon-nivået. Forekomsten av endringer i TSH var 3,2 % for kvetiapin versus 2,7 % for placebo. Forekomsten av resiproke, potensielt klinisk signifikante endringer i både T3 eller T4 og TSH i disse studiene var sjeldne, og de observerte endringene i tyreoidahormonnivåer var ikke forbundet med klinisk symptomatisk hypothyroidisme. Reduksjonen av total og fritt T₄ var størst i løpet av de første seks ukene med kvetiapin-behandling, og det var ingen ytterligere reduksjon under langvarig behandling. I ca. 2/3 av tilfellene ble seponering av kvetiapin-behandling forbundet med en reversering av effektene av total og fritt T₄, uten hensyn til behandlingsvarighet.

Katarakt/linseopasitet

I et klinisk forsøk for å evaluere kataraktpotensialet til Seroquel (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg) hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse, var prosentandel pasienter med økt linseopasitet ikke høyere i Seroquel (4 %) sammenliknet med risperidon (10 %) hos pasienter med minst 21 måneders eksponering.

Pediatrisk populasjon

Klinisk effekt

Effekt og sikkerhet av Seroquel ble vurdert i en 3 ukers placebokontrollert studie på behandling av mani (n=284 pasienter fra USA, mellom 10 og 17 år gamle). Omtrent 45 % av pasientpopulasjonen hadde ADHD som tilleggsdiagnose. Det ble også utført en 6 ukers placebokontrollert studie på behandling av schizofreni (n=222 pasienter, mellom 13 og 17 år gamle). I begge studiene ble pasienter med kjent mangel på respons overfor Seroquel ekskludert. Behandling med Seroquel ble startet med 50 mg/dag, og på dag 2 økt til

100 mg/dag. Dosen ble så titrert til en måldose (mani 400-600 mg/dag, schizofreni 400-800 mg/dag), ved hjelp av doseøkninger på 100 mg/dag gitt to eller tre ganger daglig.

I manistudien var forskjellen i LS (least squares) gjennomsnittlig endring fra baseline YMRS totalskår (aktiv minus placebo) -5,21 for Seroquel 400 mg/dag og -6,56 for Seroquel 600 mg/dag. Andel respondere (YMRS-bedring ≥ 50 %) var 64 % for Seroquel 400 mg/dag, 58 % for 600 mg/dag og 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var forskjellen i LS (least squares) gjennomsnittlig endring fra baseline PANSS totalskår (aktiv minus placebo) -8,16 for Seroquel 400 mg/dag og -9,29 for Seroquel 800 mg/dag. Verken lavdose- (400 mg/dag) eller høydosebehandlingen (800 mg/dag) med kvetiapin var mer effektiv enn placebo med hensyn til andel pasienter som oppnådde respons, definert som ≥ 30 % reduksjon av baseline PANSS totalskår. Både ved mani og schizofreni resulterte høye doser i numerisk lavere responsrater.

I en tredje placebokontrollert, korttidsstudie med Seroquel Depot som monoterapi hos barn og ungdom (10-17 år) med bipolar depresjon ble det ikke vist effekt.

Det foreligger ikke data om vedlikehold av effekt eller forebygging av tilbakefall hos denne aldersgruppen.

Klinisk sikkerhet

I den pediatriske korttidsstudien med kvetiapin som er beskrevet over, var frekvensen av EPS i den aktive armen versus placeboarmen i på 12,9 % versus 5,3 % i schizofrenistudien, 3,6 % versus 1,1 % i studien av bipolar mani og 1,1 % versus 0 % i studien av bipolar depresjon. Frekvensen av vektøkning ≥ 7 % fra baseline kroppsvekt i den aktive armen versus placebo var 17 % versus 2,5 % i studiene av schizofreni og bipolar mani, og 12,5 % versus 6 % i studien av bipolar depresjon. Frekvensen av selvmordsrelaterte hendelser i den aktive armen versus placebo var 1,4 % versus 1,3 % i schizofrenistudien, 1,0 % versus 0 % i studien av bipolar mani, og 1,1 % versus 0 % i studien av bipolar depresjon. I løpet av en utvidet oppfølgingsfase av studien av bipolar depresjon var det i tillegg to selvmordsrelaterte hendelser hos to pasienter; en av disse pasientene tok kvetiapin ved tidspunktet for hendelsen.

Sikkerhet ved langtidsbruk

En åpen 26-ukers forlengelsesstudie av akuttstudier (n=380 pasienter) med Seroquel dosert fleksibelt mellom 400 og 800 mg/dag ga ekstra sikkerhetsdata. Økning i blodtrykk ble rapportert hos barn og ungdom, og økt appetitt, ekstrapyramidale symptomer og forhøyede nivå av serumprolaktin ble rapportert med høyere frekvens hos barn og ungdom enn hos voksne pasienter (se pkt. 4.4 og 4.8). Med tanke på økt vekt, når justert for normal vekst over lang tid, ble en økning på minst 0,5 standardavvik fra baseline i kroppsmasseindeks (BMI) brukt som et mål på klinisk signifikant endring. 18,3 % av pasientene som ble behandlet med kvetiapin i minst 26 uker møtte dette kriteriet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved peroral administrasjon absorberes kvetiapin godt og gjennomgår så en omfattende metabolisering. Biotilgjengeligheten av kvetiapin påvirkes ikke nevneverdig av samtidig matinntak. Maksimal molar konsentrasjon ved steady-state av den aktive metabolitten norkvetiapin er 35 % av det som er observert for kvetiapin. .

Farmakokinetikken for kvetiapin og norkvetiapin er lineær for godkjent doseringsintervall.

Distribusjon

Kvetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Kvetiapin metaboliseres hovedsakelig i lever. Umetabolisert kvetiapin utgjør mindre enn 5 % uomdannet legemiddelrelatert stoff i urin eller avføring etter administrasjon av radioaktivt merket kvetiapin. *In-vitro* studier har vist at enzymet CYP3A4 er hovedansvarlig for cytokrom P450-mediert metabolisering av kvetiapin. Norkvetiapin dannes og elimineres primært via CYP3A4.

Ca. 73 % av radioaktivt materiale ble utskilt i urin og ca. 21 % i fæces.

Kvetiapin og flere av dets metabolitter (inkludert norkvetiapin) er funnet å være svake hemmere av humant cytokrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 aktivitet in vitro. In vitro CYP-hemming er kun sett ved konsentrasjoner ca 5 til 50 ganger høyere enn det som observeres ved dosering 300-800 mg daglig hos mennesker. Basert på disse in-vitro resultatene, er det ikke trolig at samtidig tilførsel av kvetiapin og andre legemidler skulle gi en signifikant hemming av cytokrom P450 mediert metabolisme av legemidlene. Dyrestudier indikerer at kvetiapin kan inducere CYP 450 enzymer. I en spesifikk interaksjonsstudie i psykotiske pasienter ble det imidlertid ikke funnet økning i CYP 450 aktivitet etter administrering av kvetiapin.

Eliminasjon

Halveringstiden for kvetiapin og norkvetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Den gjennomsnittlige molare dosefraksjonen av fritt kvetiapin og den aktive humane plasmametabolitten norkvetiapin er <5 % utskilt i urinen.

Kjønn

Kinetikken for kvetiapin er ikke forskjellig hos menn og kvinner.

Eldre

Clearance hos eldre er i gjennomsnitt ca. 30 til 50 % lavere i forhold til voksne i alderen 18 til 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Plasmaclearance reduseres i gjennomsnitt med ca. 25 % hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²), men de individuelle clearance verdiene ligger likevel innenfor normalområdet..

Nedsatt leverfunksjon

Plasmaclearance reduseres i gjennomsnitt med ca. 25 % hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (stabil alkoholcirrhose). Da kvetiapin i stor grad metaboliseres i lever, kan det forventes høyere plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det kan være aktuelt med dosejustering for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data ble samlet for 9 barn fra 10-12 år og hos 12 ungdommer, som fikk steady-state behandling med 400 mg kvetiapin to ganger daglig. Ved steady-state var de dose-normaliserte plasmanivåene for morforbindelsen, kvetiapin, hos barn og ungdom (10-17 år) generelt de samme som hos voksne, men C_{max} hos barn var i det øvre sjiktet av observasjonene som ble gjort hos voksne. AUC og C_{max} for den aktive metabolitten, norkvetiapin, var høyere, henholdsvis ca 62 % og 49 % hos barn (10-12 år), og henholdsvis 28 % og 14 % hos ungdom (13-17 år), sammenlignet med voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet ble ikke observert i en serie in vitro og in vivo gentoksisitetsstudier. Hos laboratoriedyr ved klinisk relevante eksponeringsnivå ble det observert følgende avvik, som ikke er bekreftet i klinisk langtidsforskning:

Det er sett pigmentforandringer i skjoldbruskkjertelen hos rotter. Hos cynomolgusaper er det sett follikulær cellehypertrofi, senking av plasmanivå av T₃, samt fall i hemoglobinkonsentrasjon og antall hvite og røde blodceller. Linseklarhet og katarakt er observert hos hund. (For katarakt/linseopasitet, se pkt 5.1).

I en embryoføtal toksisitetsstudie på kaniner var forekomsten av carpal/tarsal bøyning økt blant fostrene. Denne effekten oppstod i nærvær av åpenbare maternale effekter som f.eks. redusert vektøkning. Disse effektene var tydelige når maternale eksponeringsnivåer var tilsvarende eller litt høyere enn hos mennesker ved maksimal terapeutisk dose. Den kliniske relevansen av dette funnet hos mennesker er ukjent.

I en fertilitetsstudie på rotter ble det sett en marginal reduksjon av fertilitet hos hannrotter, og pseudograviditet, langvarige perioder med diøstrus, økt precoatalt intervall og redusert forekomst av

graviditet ble observert. Disse effektene er relatert til økning i prolaktinnivå og er ikke direkte relevant for mennesker pga. artsforskjeller i hormonell kontroll av reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne:

Povidon

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Natriumstivelseglykolat (type A)

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose 2910

Makrogol 400

Titandioksid (E 171).

Gult jernoksid (E 172) (25 mg, 100 mg og 150 mg tabletter).

Rødt jernoksid (E 172) (25 mg tabletter).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminium blister.

Pakningsstørrelser:

Blister:

Tablettstyrke	Innhold i pakningen	Blistere
25 mg tabletter	6 tabletter	1 blister à 6 tabletter
	20 tabletter	2 blister à 10 tabletter
	30 tabletter	3 blister à 10 tabletter
	50 tabletter	10 blister à 5 tabletter
	50 tabletter	5 blister à 10 tabletter
	60 tabletter	6 blister à 10 tabletter
		12 blister à 5 tabletter
	100 tabletter	10 blister à 10 tabletter
100 mg, 150 mg, 200 mg og 300 mg tabletter	10 tabletter	1 blister à 10 tabletter
	20 tabletter	2 blister à 10 tabletter
	30 tabletter	3 blister à 10 tabletter
	50 tabletter	10 blister à 5 tabletter

	50 tabletter	5 blister à 10 tabletter
	60 tabletter	6 blister à 10 tabletter
	90 tabletter	9 blister à 10 tabletter
	100 tabletter	10 blister à 10 tabletter
	120 tabletter	12 blister à 10 tabletter (bare 150 mg og 300 mg)
	180 tabletter	18 blister à 10 tabletter (bare 150 mg og 300 mg)
	240 tabletter	24 blister à 10 tabletter (bare 150 mg og 300 mg)
3-dagers startpakning (kombinasjons pakning)	8 tabletter	1 blister som inneholder 6 x 25 mg og 2 x 100 mg tabletter
4-dagers startpakning	10 tabletter	1 blister som inneholder 6 x 25 mg, 3 x 100 mg og 1 x 200 mg tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel 25 mg filmdrasjerte tabletter
Quetiapin.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 25 mg quetiapin. (som fumarat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

6 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

<[Fylles ut nasjonalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

<[Fylles ut nasjonalt]>

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Seroquel 25 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel 25 mg filmdrasjerte tabletter
quetiapin.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel 100 mg (eller 150 mg, eller 200 mg, eller 300 mg) filmdrasjerte tabletter
Quetiapin.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg (eller 150 mg, eller 200 mg, eller 300 mg) quetiapin. (som fumarat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

<[Fylles ut nasjonalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

<[Fylles ut nasjonalt]>

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG 3-dagers startpakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Seroquel 25 mg og 100 mg filmdrasjerte tabletter
quetiapin.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 25 mg quetiapin (som fumarat)
Hver tablett inneholder 100 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

8 filmdrasjerte tabletter

Kombinasjonspakning

Denne pakningen inneholder:
6x25 mg filmdrasjerte tabletter
2x100 mg filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

<[Fylles ut nasjonalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

<[Fylles ut nasjonalt]>

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Seroquel 25 mg og 100 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE 3-dagers startpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel 25 mg og 100 mg tabletter
quetiapin.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG 4-dagers startpakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Seroquel 25 mg, 100 mg og 200 mg filmdrasjerte tabletter
quetiapin.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 25 mg quetiapin (som fumarat)
Hver tablett inneholder 100 mg quetiapin (som fumarat)
Hver tablett inneholder 200 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter

Kombinasjonspakning

Denne pakningen inneholder:
6x25 mg filmdrasjerte tabletter
3x100 mg filmdrasjerte tabletter
1x00 mg filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

<[Fylles ut nasjonalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

<[Fylles ut nasjonalt]>

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Seroquel 25 mg, 100 mg og 200 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE 4-dagers pakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. OTHER

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Day 4
morgen
kveld
25 mg
2x25 mg
100 mg
200 mg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg og 300 mg tabletter, filmdrasjerte Seroquel 3-dagers startpakning (kombinasjonspakning) Seroquel 4-dagers startpakning

kvetiapin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Seroquel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Seroquel
3. Hvordan du bruker Seroquel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Seroquel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Seroquel er og hva det brukes mot

Seroquel inneholder virkestoffet kvetiapin. Seroquel tilhører en gruppe legemidler som kalles antipsykotika. Seroquel kan brukes til å behandle forskjellige sykdommer, som for eksempel:

- Bipolar depresjon: du kan føle deg trist eller deprimert, eller du kan oppleve skyldfølelse, manglende energi, mister matlysten eller ikke får sove.
- Mani: du kan føle deg svært oppglødd, oppstemt, opphisset, entusiastisk eller hyperaktiv, eller du har dårlig vurderingsevne, inkludert at du har forstyrrende eller aggressiv oppførsel.
- Schizofreni: du kan se, høre eller føle ting som ikke er der, tro ting som ikke er sant eller føle uvanlig mistenksomhet, angst, forvirring, skyld, anspenthet eller depresjon.

Legen din kan fortsette å forskrive Seroquel selv om du føler deg bedre.

2. Hva du må vite før du bruker Seroquel

Bruk ikke Seroquel

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor kvetiapin eller noen av de andre innholdsstoffene i Seroquel (se avsnitt 6: Ytterligere informasjon).
- dersom du bruker noen av de følgende legemidlene:
 - o enkelte medisiner mot HIV
 - o azolpreparater (mot soppinfeksjoner)
 - o erytromycin eller klaritromycin (mot infeksjoner)
 - o nefazodon (mot depresjon).

Ta ikke Seroquel hvis noe av dette gjelder deg. Dersom du er usikker, snakk med legen eller en farmasøyt før du tar Seroquel.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Seroquel dersom:

- du eller noen i familien din har eller har hatt hjerteproblemer, for eksempel hjerterytmeproblemer, svekket hjertemuskel eller betennelse i hjertet, eller hvis du tar medisiner som kan virke inn på måten hjertet slår på.
- du har lavt blodtrykk.
- du har hatt et slag, spesielt dersom du er eldre.
- du har leverproblemer.
- du noen gang har hatt krampeanfall.
- du har diabetes eller har økt risiko for å få diabetes. Hvis du har det, kan legen din sjekke blodsukkeret ditt når du behandles med Seroquel.
- du vet at du tidligere har hatt lavt nivå av hvite blodlegemer (som eventuelt har vært forårsaket av andre medisiner).
- du er en eldre person med demens (sviktende hjernefunksjon). I så fall bør du ikke ta Seroquel fordi den gruppen medisiner som Seroquel tilhører, kan øke risikoen for slag, eller i enkelte tilfeller faren for dødsfall, hos eldre mennesker med demens.
- du eller noen andre i din familie har hatt blodpropp, ettersom lignende medisiner har blitt assosiert med dannelse av blodpropper.

Gi straks legen din beskjed dersom du opplever noe av det følgende etter at du har tatt Seroquel:

- en kombinasjon av feber, alvorlig muskelstivhet, svetting eller nedsatt bevissthet (en sykdom som heter “malignt nevroleptikasyndrom”). Det kan bli nødvendig med øyeblikkelig legebehandling.
- ukontrollerte bevegelser, i hovedsak i ansiktet eller tungen.
- Svimmelhet eller en sterk følelse av å være søvnig. Dette kan øke risikoen for skader ved uhell (fall), spesielt hos eldre.
- krampeanfall.
- langvarig og smertefull ereksjon (priapisme).

Denne typen legemiddel kan forårsake slike tilstander.

Fortell legen din så snart som mulig dersom du har:

- feber, influensalignende symptomer, sår hals eller en annen infeksjon, da dette kan skyldes et svært lavt antall hvite blodlegemer, som kan kreve at Seroquel må stoppes og/eller at behandling må iverksettes.
- forstoppelse sammen med vedvarende smerter i magen, eller forstoppelse hvor behandling ikke har fungert, siden dette kan føre til en mer alvorlig tilstopping av tarmen.

Selv mordstanker eller forverring av din depresjon

Dersom du er deprimert, kan du noen ganger ha tanker om å skade deg selv eller begå selvmord. Disse tankene kan øke når du begynner behandlingen, fordi det tar litt tid før denne medisinen begynner å virke. Vanligvis tar det ca to uker, men noen ganger lengre tid før medisinen virker. Slike tanker kan også øke hvis du plutselig slutter å ta medisinen.

Det er mer sannsynlig at du tenker på denne måten dersom du er en ung voksen. Informasjon fra kliniske studier har vist en økt risiko for selvmordstanker og/eller selvmordsrelatert adferd hos unge voksne under 25 år som lider av depresjon.

Dersom du på noe tidspunkt har tanker om å skade deg selv eller begå selvmord, må du kontakte legen din eller et sykehus øyeblikkelig. Det kan være nyttig for deg å fortelle en slektning eller en nær venn at du er deprimert, og be dem lese dette pakningsvedlegget. Du kan be dem fortelle deg det dersom de tror at din depresjon er blitt verre, eller dersom de er bekymret for endringer i oppførselen din.

Vektøkning

Det er sett vektøkning hos pasienter som tar Seroquel. Både du og legen din bør kontrollere vekten din regelmessig.

Barn og ungdom

Seroquel skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Seroquel

Rådfør deg med legen din dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Bruk ikke Seroquel dersom du bruker noen av følgende medisiner:

- Enkelte medisiner mot HIV.
- Azolpreparater (mot soppinfeksjoner).
- Erytromycin eller klaritromycin (mot infeksjoner).
- Nefazodon (mot depresjon).

Fortell legen din det dersom du tar noen av følgende medisiner:

- Epilepsimedisin (f. eks fenytoin eller karbamazepin).
- Medisiner mot høyt blodtrykk.
- Barbiturater (mot søvnvansker).
- Tioridazin eller litium (andre legemidler mot psykose).
- Medisiner som virker inn på hvordan hjertet slår, for eksempel legemidler som kan forårsake en ubalanse i elektrolytter (lavt nivå av kalium eller magnesium) slik som diuretika (vanndrivende piller) eller visse antibiotika (legemidler mot infeksjoner).
- Legemidler som kan føre til forstoppelse.

Snakk med legen din før du slutter å ta noen av dine legemidler.

Inntak av Seroquel sammen med mat, drikke og alkohol

- Seroquel kan tas med eller uten mat.
- Vær forsiktig med alkohol siden kombinasjonen av Seroquel og alkohol kan gjøre deg søvnig.
- Drikk ikke grapefruktjuice når du tar Seroquel. Det kan påvirke hvordan legemidlet virker.

Graviditet og amming

Rådfør deg med legen din før du tar Seroquel dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør ikke bruke Seroquel under graviditet hvis ikke dette har blitt diskutert med legen din. Seroquel bør ikke brukes under amming.

De følgende symptomene, som kan være abstinenssymptomer, kan forekomme hos nyfødte barn når mødrene har brukt Seroquel i siste trimester (de siste tre månedene av graviditeten): skjelvinger, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, uro, pustevansker og problemer med å ta til seg mat. Dersom barnet ditt utvikler noen av disse symptomene, kan det være nødvendig å kontakte legen din.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil kontakt apotek eller lege.

Seroquel kan gjøre at du føler deg søvnig. Kjør ikke bil eller betjen maskiner før du vet hvordan du reagerer på behandlingen.

Seroquel inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose som er en type sukker. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Effekt på screening av legemidler i urin

Dersom urinen din skal screenes for legemidler, vil inntak av Seroquel kunne gi positive resultater for metadon eller visse legemidler for depresjon som kalles trisykliske antidepressiva (TCA) når visse tester benyttes, selv om du ikke tar metadon eller TCA. Dersom dette skjer, kan det tas en mer spesifikk test.

3. Hvordan du bruker Seroquel

Bruk alltid Seroquel nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen din eller apotek dersom du er usikker. Legen din vil bestemme startdosen. Vedlikeholdsdosen (daglig dose) vil avhenge av sykdommen du har og ditt behov, men vil vanligvis være mellom 150 mg og 800 mg.

- Tablettene dine kan tas én gang daglig ved sengetid, eller to ganger daglig avhengig av sykdommen din.
- Svelg tablettene hele med et glass vann.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Drikk ikke grapefruktjuice når du tar Seroquel. Dette kan påvirke hvordan legemidlet virker.
- Avslutt ikke behandlingen selv om du føler deg bedre, med mindre legen har bedt deg om det.

Leverproblemer

Hvis du har leverproblemer, kan det hende at legen vil endre dosen.

Eldre personer

Hvis du er eldre, kan det hende at legen vil endre dosen.

Bruk hos barn og ungdom

Seroquel bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Dersom du tar for mye av Seroquel

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Dersom du tar mer Seroquel enn legen har forskrevet, kan det være at du vil føle deg søvnig og/eller svimmel, og oppleve unormale hjerteslag. Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart. Ta med deg Seroquel tablettene

Dersom du har glemt å ta Seroquel

Hvis du glemmer en dose, så ta dosen så snart du kan. Dersom det nærmer seg tidspunktet for neste dose, vent til da. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Seroquel

Dersom du brått avbryter behandling med Seroquel kan du oppleve problemer med å sove (søvnløshet), du kan føle deg uvel (kvalm), eller du kan oppleve hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet eller irritabilitet. Det kan hende at legen din foreslår at du reduserer dosen gradvis før du avslutter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Seroquel forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Svimmelhet (kan føre til at du faller), hodepine, munntørrehet.
- Søvnighet (dette kan forsvinne etterhvert som du fortsetter å ta Seroquel) (som kan føre til at du faller).
- Symptomer ved avbrutt behandling (symptomer som kan oppstå når du slutter å ta Seroquel) omfatter problemer med å sove (søvnløshet), kvalme, hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet eller irritabilitet. Gradvis nedtrapping i en periode på minst 1 til 2 uker er tilrådelig.
- Vektøkning.

- Unormale muskelbevegelser. Dette omfatter vanskeligheter med å starte muskelbevegelser, risting, rastløshetsfølelse eller muskelstivhet uten smerte.
- Endringer i mengden av enkelte fettstoffer (tryglyserider og totalkolesterol)

Vanlige bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- Rask hjerterytme.
- En følelse av at hjertet banker veldig hardt, fort eller hopper over slag.
- Forstoppelse, urolig mage, fordøyelsesproblemer.
- Svakhetsfølelse
- Hevelser i armer eller bein.
- Lavt blodtrykk når du reiser deg. Dette kan medføre svimmelhet eller du kan besvime (kan føre til at du faller).
- Økt nivå av sukker i blodet.
- Sløret syn.
- Unormale drømmer og mareritt.
- Sterkere sultfølelse.
- Irritasjon.
- Tale- og språkforstyrrelser.
- Selvmordstanker og forverret depresjon.
- Kortpustethet.
- Oppkast (hovedsakelig hos eldre).
- Feber.
- Endringer i mengden tyroideahormoner i blodet
- Reduksjon i antall av enkelte typer blodceller
- Økning i mengde leverenzymmer målt i blodet
- Økning i mengden av hormonet prolaktin i blodet. Prolaktinøkning kan i sjeldne tilfeller føre til følgende:
 - o Opphovning av brystene og uventet melkeproduksjon hos menn og kvinner.
 - o Uregelmessig eller uteblitt menstruasjon hos kvinner.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- Anfall eller kramper.
- Allergiske reaksjoner som kan inkludere kuler og hevelser i huden, og hevelser rundt munnen.
- Ubehagelig følelse i beina (også kalt restless legs-syndrom).
- Svelgevansker.
- Ukontrollerbare bevegelser, i hovedsak i ansiktet og tungen.
- Seksualproblemer.
- Diabetes.
- Endring i hjertets elektriske aktivitet sett på EKG (forlenget QT-intervall).
- En hjerterytme som er langsommere enn normalt som kan oppstå ved behandlingsstart og som kan forbindes med lavt blodtrykk og besvimelse.
- Vanskeligheter med å urinere.
- Besvimelse (som kan føre til at du faller).
- Tett nese.
- Reduksjon i antall røde blodceller
- Reduksjon i mengde natrium i blodet

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 1000 personer)

- En kombinasjon av feber, svetting, stive muskler, sterk søvnighet eller besvimelse (en lidelse som kalles "malignt nevroleptikasyndrom").
- Gulfarging av hud og øyne (gulsott).
- Leverbetennelse (hepatitt).
- Langvarig og smertefull ereksjon (priapisme).
- Opphovning av brystene og uventet melkeproduksjon (galaktore).
- Menstruasjonsforstyrrelse.

- Blodpropper i venene, spesielt i bena (symptomer som hovenhet, smerte og rødhet), som kan føres videre til lungene og forårsake brystmerter og pusteproblemer. Om du får slike symptomer må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.
- Du går i søvne, snakker i søvne eller gjør andre ting mens du sover.
- Redusert kroppstemperatur (hypotermi).
- Betennelse i bukspyttkjertelen
- En tilstand (kalt “metabolsk syndrom”) der du kan ha en kombinasjon av 3 eller flere av følgende: økt mengde fett rundt magen, reduksjon i “godt kolesterol” (HDL-C), økning i en type fett i blodet, kalt triglyserider, høyt blodtrykk og en økning i blodsukkeret.
- Kombinasjon av feber, influensalignende symptomer, sår hals eller annen infeksjon, med et svært lavt antall hvite blodlegemer, en tilstand som kalles agranulocytose.
- Blokkering av tarmen
- Økt blodkreatinfosfokinase (en substans fra musklene).

Svært sjeldne bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer)

- Kraftig utslett, blemmer eller røde flekker på huden.
- Alvorlig allergisk reaksjon (kalt anafylaksi) som kan medføre pustevansker eller sjokk.
- Rask hevelse i huden, vanligvis rundt øyne, lepper eller tunge (angioødem).
- En alvorlig blæredannende tilstand i huden, munnen, øynene og kjønnsorganene (Steven-Johnson syndrom)
- Utilstrekkelig utskillelse av et hormon som kontrollerer urinvolum.
- Nedbrytning av muskelfibre og smerte i musklene (rabdomyolyse).
- Forverring av pre-eksisterende diabetes.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Hudutslett med uregelmessige røde flekker (erythema multiforme).
- Alvorlig plutselig allergisk reaksjon med symptomer som feber og blemmer på huden og avskalling av hud (toksisk epidermal nekrolyse).
- Abstinenssymptomer kan forekomme hos nyfødte barn når mødre har brukt Seroquel i løpet av graviditeten.

Den gruppen av legemidler som Seroquel tilhører kan forårsake hjerterytmeproblemer, som kan være alvorlige og som i svært alvorlige tilfeller kan være dødelige.

Enkelte bivirkninger oppdages bare dersom man tar en blodprøve. Dette inkluderer endring av enkelte typer fett (triglyserider og totalkolesterol) eller sukker i blodet, endringer i mengden thyroideahormoner i blodet, økning i leverenzymmer, reduksjon i antallet av enkelte typer blodceller, redusert antall røde blodlegemer, økt blodkreatinin-fosfokinase (et stoff i musklene), reduksjon i antallet av enkelte typer blodceller, redusert mengde natrium i blodet og økt mengde av et hormon som kalles prolaktin, i blodet. Økning i hormonet prolaktin kan i sjeldne tilfeller føre til:

- Opphovning av brystene og uventet melkeproduksjon hos menn og kvinner.
- Uregelmessig eller uteblitt menstruasjon hos kvinner.

Legen din kan fra tid til annen be om å få ta blodprøver av deg.

Bivirkninger hos barn og ungdom

De samme bivirkningene som kan oppstå hos voksne kan også oppstå hos barn og ungdom.

Følgende bivirkninger har vært sett oftere hos barn og ungdom eller har ikke vært sett hos voksne:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- Økt mengde av et hormon som heter prolaktin i blodet. Økningene i hormonet prolaktin kan i sjeldne tilfeller føre til følgende:
 - o At gutter og jenter får hevelse i brystene og uventet produserer brystmelk
 - o At jenter ikke har månedlig menstruasjon eller får uregelmessig menstruasjon

- Økt appetitt.
- Oppkast.
- Unormale muskelbevegelser. Dette inkluderer vanskeligheter med å starte muskelbevegelser, skjelving, rastløshet eller muskelstivhet uten smerter.
- Økt blodtrykk.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- Svakhetsfølelse, besvimelse (som kan føre til at du faller).
- Tett nese.
- Følelse av irritasjon.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: \[www.legemiddelverket.no/pasientmelding\]\(http://www.legemiddelverket.no/pasientmelding\)](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Seroquel

- Dette legemidlet oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Seroquel etter den utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Seroquel

- Virkestoffet er kvetiapin. Seroquel inneholder 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg eller 300 mg av kvetiapin (som kvetiapinfumarat).

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: povidon, kalsiumhydrogenfosfatdihydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelseglykolat (type A), laktosemonohydrat, magnesiumstearat.

Tablettedrasjering: hypromellose, makrogol, titandioksid (E171). 25 mg, 100 mg og 150 mg tablettene inneholder også gul jernoksid (E172) og 25 mg tablettene inneholder rød jernoksid (E172).

Hvordan Seroquel ser ut og innholdet i pakningen

Seroquel 25 mg filmdrasjerte tabletter er ferskenfargede, runde, bikonvekse og inngravert med SEROQUEL 25 på én side,

Seroquel 100 mg filmdrasjerte tabletter er gule, runde, bikonvekse og inngravert med SEROQUEL 100 på én side,

Seroquel 150 mg filmdrasjerte tabletter er blekgule, runde, bikonvekse og inngravert med SEROQUEL 150 på én side,

Seroquel 200 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, runde, bikonvekse og inngravert med SEROQUEL 200 på én side,

Seroquel 300 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, kapselformede og inngravert med SEROQUEL på én side og 300 på den andre siden.

Pakningsstørrelser på 20, 30, 50, 60 og 100 tabletter er registrert for alle styrker. I tillegg for 25 mg tabletter er pakningsstørrelsen 6 tabletter registrert. For 100 mg, 150 mg, 200 mg og 300 mg er pakningsstørrelsene 10, 90 registrert. For 150 mg og 300 mg tabletter er pakningsstørrelsene 120, 180 og 240 registrert. For 3-

dagers startpakning er pakningsstørrelse på 8 tabletter registrert og for 4-dagers startpakning er pakningsstørrelse på 10 tabletter registrert.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

<[Fylles ut nasjonalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

Dette legemidlet er godkjent i EØS med følgende navn:

Seroquel: Belgia, Bulgaria, Kypros, Danmark, Estland, Finland, Hellas, Irland, Island, Italia, Latvia, Litauen, Luxemburg, Malta, Nederland, Norge, Polen, Portugal, Romania, Slovenia, Spania, Storbritannia, Sverige, Tsjekkia, Tyskland (Seroquel® 25 mg Filmdabletten, Seroquel® 100 mg Filmdabletten, Seroquel® 200 mg Filmdabletten, Seroquel® 300 mg Filmdabletten) og Østerrike.

<[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]> *[For referral procedures, as appropriate]*

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/YYYY}.

<[Fylles ut nasjonalt]>

**PREPARATOMTALE,
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Seroquel Depot 50 mg inneholder 50 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Hjelpestoff: 119 mg laktose (vannfri) pr tablett
Seroquel Depot 150 mg inneholder 150 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Hjelpestoff: 71 mg laktose (vannfri) pr tablett
Seroquel Depot 200 mg inneholder 200 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Hjelpestoff: 50 mg laktose (vannfri) pr tablett
Seroquel Depot 300 mg inneholder 300 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Hjelpestoff: 47 mg laktose (vannfri) pr tablett
Seroquel Depot 400 mg inneholder 400 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Hjelpestoff: 15 mg laktose (vannfri) pr tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter.

Seroquel Depot 50 mg tabletter er ferskenfargede og inngravert med "XR 50" på én side
Seroquel Depot 150 mg tabletter er hvite og inngravert med "XR 150" på én side
Seroquel Depot 200 mg tabletter er gule og inngravert med "XR 200" på én side
Seroquel Depot 300 mg tabletter er lysegule og inngravert med "XR 300" på én side
Seroquel Depot 400 mg tabletter er hvite og inngravert med "XR 400" på én side

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Seroquel Depot er indisert til:

- behandling av schizofreni
- behandling av bipolar lidelse:
 - o Til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse
 - o Til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse
 - o Til forebygging av tilbakefall av maniske eller depressive episoder hos pasienter med bipolar lidelser, som tidligere har respondert på behandling med kvetiapin.
- tilleggsbehandling av depressive episoder hos pasienter med unipolar depresjon («Major Depressive Disorder», MDD) som har hatt suboptimal respons på antidepressiv monoterapi (se pkt. 5.1). Før behandling bør legen vurdere mulig risiko og nytte ved Seroquel Depot (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Det er forskjellige doseringsregimer for hver indikasjon. Pasienter må derfor få klar informasjon om hva den riktige dosen er for deres tilstand.

Seroquel Depot bør administreres 1 gang daglig, utenom måltid.
Tablettene skal svelges hele og ikke deles, tygges eller knuses.

Voksne:

Til behandling av schizofreni og moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse

Seroquel Depot bør tas minst én time før måltid. Døgndosen ved behandlingsstart er 300 mg dag 1 og 600 mg dag 2. Anbefalt døgndose er 600 mg. Dersom klinisk berettiget, kan imidlertid dosen økes til 800 mg daglig. Dosen bør justeres innen det effektive doseringsintervallet fra 400 mg til 800 mg daglig, avhengig av pasientens kliniske respons og toleranse. Det er ikke nødvendig med dosejustering av Seroquel Depot ved vedlikeholdsbehandling av schizofreni.

Til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse

Seroquel Depot bør tas ved sengetid. Total døgndose for de første fire dagene er 50 mg (Dag 1), 100 mg (Dag 2), 200 mg (Dag 3) og 300 mg (Dag 4). Anbefalt daglig dose er 300 mg. Kliniske studier har ikke vist noen ytterligere fordel i gruppen som fikk 600 mg sammenlignet med gruppen som fikk 300 mg (se pkt. 5.1.). Enkelte pasienter kan ha nytte av at dosen økes til 600 mg. Doser som er høyere enn 300 mg, skal forskrives av lege med erfaring i behandling av bipolar lidelse. Kliniske studier har vist at dosereduksjon til minimum 200 mg kan vurderes for enkelte pasienter dersom det er bekymring for toleranseutvikling.

Forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse

For å forebygge tilbakefall av maniske, blandede eller depressive episoder ved bipolar lidelse bør pasienter som har respondert på Seroquel Depot ved akuttbehandling av bipolar lidelse, fortsette med samme dose Seroquel Depot, administrert ved sengetid. Dosen av Seroquel Depot kan justeres avhengig av klinisk respons og toleranse hos den enkelte pasient innenfor doseintervallet 300 mg til 800 mg/dag. Det er viktig at laveste effektive dose brukes til vedlikeholdsbehandling.

For tilleggshandling av depressive episoder ved unipolar depresjon

Seroquel Depot bør tas før sengetid. Total døgndose for de første fire dagene er 50 mg 1. og 2. dag, og 150 mg 3. og 4. dag. Antidepressiv effekt ble sett ved doser på 150 og 300 mg/dag som tilleggsterapi i kortvarige kliniske studier (med amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin og venlafaxin – se pkt. 5.1), og ved doser på 50 mg/dag som monoterapi i kortvarige kliniske studier. Ved høyere doser er det en økt risiko for bivirkninger. Legen bør derfor forsikre seg om man benytter den laveste effektive dosen under behandlingen, og at man starter med 50 mg/dag. Skulle det være behov for å øke dosen fra 150 til 300 mg/dag, må en vurdering av den enkelte pasient legges til grunn.

Bytte fra Seroquel tabletter (umiddelbar frisetting)

For å få en enklere dosering, kan pasienter som behandles med Seroquel tabletter 2 ganger daglig, bytte til Seroquel Depot. Man kan da benytte ekvivalente totaldoser inntatt 1 gang daglig. Individuelle dosetilpasninger kan være nødvendig.

Eldre

Som med andre antipsykotika og antidepressiva, bør Seroquel Depot gis med forsiktighet til eldre pasienter, spesielt initialt. Det kan være behov for en langsommere dosetitrering og en lavere døgndose av Seroquel Depot hos eldre pasienter enn hos yngre pasienter. Gjennomsnittlig plasmaclearance for kvetiapin var redusert med 30 % til 50 % hos eldre sammenlignet med yngre pasienter. Eldre pasienter bør starte med 50 mg/dag. Dosen kan økes trinnvis med 50 mg/dag til effektiv dose nås, avhengig av pasientens kliniske respons og toleranse.

Hos eldre pasienter med depressive episoder ved unipolar depresjon, bør dosering begynne med 50 mg/dag 1.-3.dag, og økes til 100 mg/dag (Dag 4), og til 150 mg/dag (Dag 8). Den laveste effektive dosen, med startdose 50 mg/dag, bør brukes. Hvis det etter en individuell vurdering av pasienten er nødvendig å øke dosen til 300 mg/dag, bør økningen ikke skje før den 22. behandlingsdagen.

Effekt og sikkerhet har ikke blitt vurdert for pasienter over 65 år med depressive episoder i forbindelse med bipolar lidelse.

Pediatrisk populasjon

Seroquel Depot anbefales ikke hos barn og ungdom under 18 år pga. mangel på data som støtter bruk hos denne aldersgruppen. Data fra placebokontrollerte kliniske studier presenteres i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Kvetiapin metaboliseres i stor grad i lever. Seroquel Depot skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med kjent nedsatt leverfunksjon, særlig i den innledende doseringsperioden. Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør starte med 50 mg/dag. Dosen kan økes trinnvis med 50 mg/dag til en effektiv døgndose, avhengig av pasientens kliniske respons og toleranse.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.

Samtidig administrering av cytokrom P450 3A4-hemmere, slik som HIV-proteasehemmere, antifungale midler av azol-typen, erytromycin, klaritromycin og nefazodon er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Siden Seroquel Depot har flere indikasjoner, må det tas hensyn til sikkerhetsprofilen i forhold til den enkelte pasientens diagnose og dosen som blir administrert.

Effekt og sikkerhet ved langtidsbehandling hos pasienter med unipolar depresjon har ikke blitt undersøkt som tilleggsbehandling, men effekt og sikkerhet ved langtidsbehandling har blitt undersøkt som monoterapi hos voksne pasienter (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Kvetiapin anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år pga. mangel på data som støtter bruk hos denne aldersgruppen. Kliniske studier med kvetiapin har vist at i tillegg til den kjente sikkerhetsprofilen som er identifisert hos voksne (se pkt. 4.8), opptrådte visse bivirkninger hyppigere hos barn og ungdom enn hos voksne (økt appetitt, økt serumprolaktin, oppkast, rhinitt og synkope), eller kan påvirke barn og ungdom på en annen måte (ekstrapyramidale symptomer og irritabilitet), og det ble identifisert én bivirkning som ikke tidligere har vært sett i studier med voksne (økt blodtrykk). Endringer i tyreoidafunksjonstester har også vært observert hos barn og ungdom.

Dessuten har ikke de langsiktige sikkerhetsimplikasjonene av behandling med kvetiapin på vekst og modning vært studert lenger enn i 26 uker. Langsiktige implikasjoner for kognitiv og atferdsmessig utvikling er ikke kjent.

I placebokontrollerte kliniske studier med barn og ungdom ble kvetiapin forbundet med en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos pasienter som ble behandlet for schizofreni, bipolar mani og bipolar depresjon (se pkt. 4.8).

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer inntil det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen eller mer, bør pasientene følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

I tillegg bør leger vurdere mulig risiko for selvmordsrelaterte hendelser etter brå seponering av kvetiapinbehandling på grunn av kjente risikofaktorer for lidelsen som behandles.

Andre psykiatriske lidelser som kvetiapin forskrives for kan også være forbundet med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Videre kan disse lidelsene være komorbide med depressive episoder. Man bør derfor ta de samme forholdsreglene når man behandler pasienter med depressive episoder som når man behandler andre psykiatriske lidelser.

Pasienter med selvmordsrelaterte hendelser i anamnesen, eller pasienter med hyppige selvmordstanker før behandlingsstart, har større risiko for selvmordstanker eller –forsøk, og bør overvåkes nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebo-kontrollerte, kliniske studier på bruk av antidepressiva hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsrelatert adferd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år.

Pasientene bør følges nøye under legemiddelterapien, og spesielt gjelder dette høyrisiko-pasienter, særlig tidlig i behandlingen og etter dosejusteringer. Pasienter (og omsorgspersoner) bør gjøres oppmerksomme på behovet for overvåking med tanke på eventuell klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, og uvanlige endringer i oppførsel, og de bør søke legehjelp umiddelbart hvis disse symptomene viser seg.

I kortvarige placebo-kontrollerte kliniske studier med pasienter med depressive episoder ved bipolar lidelse har man sett en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser hos unge voksne (yngre enn 25 år) som ble behandlet med kvetiapin sammenlignet med de som fikk placebo (henholdsvis 3,0 % vs 0 %). I kliniske studier hos pasienter med unipolar depresjon var insidensen av selvmordsrelaterte hendelser observert hos unge voksne (yngre enn 25 år) 2,1 % (3/144) for kvetiapin, og 1,3 % (1/75) for placebo.

Metabolsk risiko

Grunnet den observerte risikoen for forverring av den metabolske profilen, inkludert endringer i vekt, blodsukker (se hyperglykemi) og lipider, som er observert i kliniske studier, bør pasientenes metabolske parametre evalueres ved behandlingsoppstart, og det bør jevnlig kontrolleres for endringer av disse parametrene i løpet av behandlingsperioden. Forverring i disse parametrene bør behandles på en klinisk relevant måte (se også pkt. 4.8).

Ekstrapyramidale symptomer

I placebokontrollerte kliniske studier med voksne pasienter ble kvetiapin assosiert med en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos pasienter behandlet for depressive episoder ved bipolar lidelse og unipolar depresjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

Bruk av kvetiapin har vært forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert av subjektiv ubehagelig eller plagsom rastløshet eller behov for å bevege seg, ofte ledsaget av en manglende evne til å sitte eller stå stille. Disse symptomene vil mest sannsynlig inntre i de første ukene i behandlingen. Det kan være skadelig å øke dosen hos pasienter som utvikler disse symptomene.

Tardiv dyskinesi

Hvis tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi oppstår, skal dosereduksjon eller seponering av kvetiapin overveies. Symptomer på tardive dyskinesier kan forverres eller endog oppstå etter seponering av behandling (se pkt. 4.8).

Somnolens og svimmelhet

Kvetiapinbehandling har blitt assosiert med somnolens og relaterte symptomer, slik som sedasjon (se pkt. 4.8). I kliniske studier med pasienter med bipolar depresjon og unipolar depresjon, var symptomstart vanligvis i løpet av de første 3 dagene av behandlingen og symptomene var i hovedsak av mild til moderat grad. Pasienter som opplever somnolens av betydelig grad, kan behøve hyppigere oppfølging i minst 2 uker fra somnolens inntreffer, eller til symptombedring. Det kan være behov for å vurdere seponering av behandlingen.

Ortostatisk hypotensjon

Kvetiapinbehandling har vært forbundet med ortostatisk hypotensjon og svimmelhet relatert til dette (se pkt. 4.8). I likhet med somnolens vil symptomstart vanligvis være i løpet av startperioden av dosetitreringen.

Dette vil kunne øke forekomsten av skade ved uhell (fall), spesielt hos eldre. Pasientene bør derfor utvise forsiktighet til de er godt kjent med mulige virkninger av legemidlet.

Kvetiapin skal brukes med forsiktighet til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, cerebrovaskulær sykdom eller andre tilstander som disponerer for hypotensjon. Dosereduksjon eller mer gradvis titrering bør vurderes hvis ortostatisk hypotensjon oppstår, spesielt hos pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom.

Krampeanfall

I kontrollerte kliniske studier ble det ikke sett forskjell i hyppigheten av krampeanfall hos pasienter behandlet med kvetiapin eller placebo. Det foreligger ingen data om forekomsten av krampeanfall hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall. Som for andre antipsykotika anbefales forsiktighet ved behandling av pasienter med krampeanfall i anamnesen (se pkt. 4.8).

Malignt nevroleptikasyndrom

Malignt nevroleptikasyndrom har blitt assosiert med bruk av antipsykotika, inkludert kvetiapin (se pkt. 4.8). Kliniske manifestasjoner inkluderer hypertermi, endret mental status, muskelstivhet, autonome forstyrrelser og forhøyet kreatinfosfokinase. Dersom dette inntreffer, skal behandling med kvetiapin avbrytes og nødvendig medisinsk behandling iverksettes.

Alvorlig nøytropeni og agranulocytose

Alvorlig nøytropeni (antall nøytrofiler $<0,5 \times 10^9/l$) er rapportert i kliniske studier med kvetiapin. De fleste tilfeller av alvorlig nøytropeni oppstod i løpet av et par måneder etter oppstart av behandling med kvetiapin. Det var ingen tydelig sammenheng med dosen. Erfaring etter markedsføring inkluderer noen fatale tilfeller. Mulige risikofaktorer for nøytropeni kan være på forhånd lavt antall hvite blodceller (WBC) og legemiddelindusert nøytropeni i anamnesen. Noen tilfeller forekom imidlertid hos pasienter uten pre-eksisterende risikofaktorer. Kvetiapin må seponeres hos pasienter som har antall nøytrofiler på $<1,0 \times 10^9/l$. Pasienter må observeres med hensyn til tegn og symptomer på infeksjon, og antall nøytrofiler må overvåkes (inntil de overskrider $1,5 \times 10^9/l$). (se pkt. 5.1).

Nøytropeni bør vurderes hos pasienter som har en infeksjon eller feber, spesielt ved fravær av åpenbare predisponerende faktor(er), og bør behandles klinisk hensiktsmessig.

Pasienter bør rådes til umiddelbart å rapportere tegn/symptomer forenelig med agranulocytose eller infeksjon (f.eks. feber, svakhet, letargi eller sår hals), når som helst i løpet av behandlingen med Seroquel. Det bør raskt utføres en undersøkelse av leukocytall og absolutt nøytrofiltall hos disse pasientene, spesielt i fravær av predisponerende faktorer.

Interaksjoner

Se også pkt 4.5.

Samtidig bruk av kvetiapin og sterke leverenzyminduktorer som karbamazepin eller fenytoin, fører til betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjonen av kvetiapin, og dette kan påvirke effekten av kvetiapin-behandlingen. Hos pasienter som får leverenzyminduktorer skal behandling med kvetiapin igangsettes kun hvis legen anser at fordelene av behandlingen med kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduktoren. Det er viktig at enhver endring i bruk av induktoren skjer gradvis, og hvis nødvendig, at den blir erstattet med en ikke-induktor (for eksempel natriumvalproat).

Vekt

Det har vært rapportert vektøkning hos pasienter som har vært behandlet med kvetiapin, og disse bør overvåkes og behandles klinisk hensiktsmessig og i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for antipsykotika (se pkt. 4.8 og 5.1).

Hyperglykemi

Det har blitt rapportert sjeldne tilfeller av hyperglykemi og/eller utvikling eller eksaserbasjon av diabetes, som av og til har vært forbundet med ketoacidose eller koma, inkludert noen fatale tilfeller (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller har en innledningsvis økning av kroppsvekt blitt rapportert, noe som kan være en

predisponerende faktor. Det er anbefalt egnet klinisk oppfølging i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for antipsykotisk behandling. Pasienter som blir behandlet med et antipsykotisk middel, inkludert kvetiapin, bør overvåkes for tegn og symptomer på hyperglykemi (som f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter som har diabetes mellitus eller risikofaktorer for diabetes mellitus bør undersøkes regelmessig ved forverret blodsukkerkontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig.

Lipider

I kliniske forsøk med kvetiapin er det sett økning av triglyserider, LDL og total kolesterol og reduksjon i HDL-kolesterol (se pkt. 4.8). Endringer i lipidnivåer skal håndteres i forhold til klinisk praksis.

QT--forlengelse

I kliniske studier og ved bruk i henhold til preparatomtalen, er ikke kvetiapin forbundet med en vedvarende økning i absolutt QT-intervall. QT-forlengelse er sett ved terapeutiske doser (se pkt.4.8) og ved overdose (se pkt. 4.9) etter markedsføring. Som med andre antipsykotika, skal man utvise forsiktighet når kvetiapin forskrives til pasienter med kardiovaskulær sykdom eller familiehistorie med QT-forlengelse. Forsiktighet skal utvises når kvetiapin forskrives enten sammen med legemidler som er kjent for å øke QT-intervallet, eller ved samtidig bruk av nevroleptika, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se pkt. 4.5).

Kardiomyopati og myokarditt

Det er rapportert om kardiomyopati og myokarditt i kliniske studier og i perioden etter markedsføring, men det er ikke fastslått noen årsakssammenheng med kvetiapin. Behandling med kvetiapin bør vurderes på nytt hos pasienter med mistenkt kardiomyopati eller myokarditt.

Seponering

Akutte symptomer som søvnløshet, kvalme, hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet og irritabilitet, har blitt beskrevet ved brå seponering av kvetiapin. Gradvis seponering over en periode på minst én til to uker anbefales (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Kvetiapin er ikke godkjent til behandling av pasienter med demensrelatert psykose.

Randomiserte placebokontrollerte studier på demenspopulasjon har for enkelte atypiske antipsykotika vist omtrent 3 ganger økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger. Mekanismen bak risikoøkningen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Kvetiapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

I en metaanalyse av atypiske antipsykotiske legemidler, har det blitt rapportert at eldre pasienter med demensrelatert psykose har en økt risiko for død sammenlignet med placebo. I to 10-ukers placebokontrollerte kvetiapinstudier på samme pasientpopulasjon (n=710; gjennomsnittsalder: 83 år; fra: 56-99 år) var imidlertid insidensen av mortalitet hos kvetiapin-behandlede pasienter 5,5 % mot 3,2 % i placebogruppen. Dødsårsakene for pasientene i disse studiene var varierende og som forventet for denne populasjonen. Disse dataene viser ingen årsakssammenheng mellom kvetiapinbehandling og død for eldre pasienter med demens.

Dysfagi

Dysfagi er sett ved bruk av kvetiapin (se pkt. 4.8.). Kvetiapin skal brukes med forsiktighet til pasienter med risiko for aspirasjonspneumoni.

Forstoppelse og intestinal obstruksjon

Forstoppelse utgjør en risikofaktor for intestinal obstruksjon. Forstoppelse og intestinal obstruksjon har vært rapportert ved bruk av kvetiapin (se pkt. 4.8 Bivirkninger). Dette inkluderer rapporter om fatale tilfeller hos pasienter som har økt risiko for intestinal obstruksjon, inkludert pasienter som får samtidig behandling med flere legemidler som reduserer intestinal motilitet, og/eller pasienter som ikke rapporterer symptomer på forstoppelse. Pasienter med intestinal obstruksjon/ileus bør overvåkes nøye og gis umiddelbar behandling.

Venøs tromboembolisme (VTE)

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) har blitt rapportert under behandling med antipsykotika. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med kvetiapin og alle preventive tiltak gjennomføres.

Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert i kliniske forsøk og fra erfaring etter markedsføring. Blant rapportene etter markedsføring, hadde mange pasienter faktorer som er kjent for å være assosiert med pankreatitt, slik som økte triglyserider (se pkt. 4.4), gallestenes og alkoholforbruk, men ikke alle tilfellene var påvirket av risikofaktorer.

Ytterligere informasjon

Data fra bruk av kvetiapin i kombinasjon med divalproex eller litium ved akutte, moderate til alvorlige maniske episoder er begrenset, men samtidig behandling var godt tolerert (se pkt 4.8 og 5.1). Det ble vist en additiv effekt etter 3 uker.

Laktose

Seroquel Depot tabletter inneholder laktose. Pasienter som har sjeldne arvelige tilstander som galaktose-intoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Grunnet kvetiapins primære effekt på sentralnervesystemet, bør kvetiapin brukes med forsiktighet sammen med andre sentraltvirkende legemidler og alkohol.

Enzymet cytokrom P450 (CYP) 3A4 er hovedansvarlig for cytokrom P450-mediert metabolisme av kvetiapin. I en interaksjonsstudie med friske frivillige førte samtidig administrering av kvetiapin 25 mg og ketokonazol, en CYP3A4-hemmer, til 5-8 ganger økning av AUC for kvetiapin. Basert på dette, er samtidig bruk av kvetiapin og CYP3A4-hemmere kontraindisert. Det anbefales heller ikke å drikke grapefruktjuice mens kvetiapinbehandling pågår.

I en flerdosestudie hvor farmakokinetikken til kvetiapin gitt før og under behandling med karbamazepin (kjent leverenzyminduktor) ble vurdert, økte kvetiapin clearance signifikant ved samtidig behandling med karbamazepin. Denne økningen i clearance reduserte systemisk eksponering for kvetiapin (målt som AUC) til gjennomsnittlig 13 % av eksponeringen ved behandling med kvetiapin alene, men en større effekt ble sett hos enkelte pasienter. Som en konsekvens av denne interaksjonen, kan det forekomme lavere plasmakonsentrasjon, noe som kan påvirke effekten av behandling med kvetiapin. Samtidig behandling med kvetiapin og fenytoin (annen mikrosomal enzyminduktor) ga kraftig økt clearance av kvetiapin på ca. 450 %. Pasienter som behandles med leverenzyminduserende legemidler, skal bare starte behandling med kvetiapin dersom legen anser at fordelene ved kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduktoren. Det er viktig at enhver endring i bruk av induktoren skjer gradvis, og hvis nødvendig at den erstattes med et ikke-induserende medikament (for eksempel natriumvalproat) (se pkt 4.4).

Kvetiapins farmakokinetikk ble ikke signifikant endret etter samtidig administrering av de antidepressive midlene imipramin (hemmer av CYP2D6), eller fluoksetin (hemmer av CYP3A4 og CYP2D6).

Kvetiapins farmakokinetikk ble ikke signifikant endret ved samtidig administrering av de antipsykotiske substansene risperidon eller haloperidol. Samtidig tilførsel av kvetiapin og tioridazin førte imidlertid til økt clearance av kvetiapin med ca. 70 %.

Farmakokinetikken til kvetiapin ble ikke endret ved samtidig tilførsel av cimetidin.

Farmakokinetikken til litium ble ikke endret ved samtidig behandling med kvetiapin.

I en 6-ukers randomisert studie av litium og Seroquel Depot versus placebo og Seroquel Depot hos voksne pasienter med akutt mani, ble det sett en høyere insidens av ekstrapyramidalrelaterte hendelser (særlig

skjelvinger), somnolens og vektøkning i gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling sammenlignet med gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling (se pkt. 5.1).

Farmakokinetikken til natriumvalproat og kvetiapin ble ikke endret i klinisk relevant grad ved samtidig behandling. I en retrospektiv studie med barn og ungdom som fikk valproat, kvetiapin eller begge, ble det funnet en høyere forekomst av leukopeni og nøytropeni i kombinasjonsgruppen i forhold til monoterapigruppene.

Formelle interaksjonsstudier med vanlig brukte kardiovaskulære legemidler er ikke utført.

Forsiktighet skal utvises når kvetiapin brukes sammen med legemidler som er kjent for å medføre elektrolyttubalanse eller øke QT-intervallet.

Det har blitt rapportert om falske positive resultater i enzymimmunoassay for metadon og trisykliske antidepressiva hos pasienter som har tatt kvetiapin. Det anbefales å verifisere usikre immunoassay-screeningresultater ved hjelp av en formålstjenelig kromatografisk teknikk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Første trimester

Den moderate mengden publiserte data fra eksponerte graviditeter (dvs. mellom 330 og 1000 graviditetsutfall), inkludert individuelle rapporter og noen observasjonsstudier, antyder ikke noen økt risiko for misdannelser på grunn av behandling. Basert på alle tilgjengelige data kan det imidlertid ikke trekkes noen endelig konklusjon. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Kvetiapin skal derfor kun brukes under graviditet hvis fordelene oppveier mulig risiko.

Tredje trimester

Nyfødte som er eksponert for antipsykotika (inkludert kvetiapin) i løpet av tredje trimester av graviditeten, har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale symptomer og/eller seponeringssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det har vært rapporter om uro, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, pustevansker eller sugeforstyrrelser. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming

Basert på svært begrensede data fra publiserte rapporter om utskillelse av kvetiapin i morsmelk hos mennesker, synes utskillelse av kvetiapin ved terapeutiske doser å være motstridende. På grunn av mangel på sikre data må det tas en avgjørelse om enten å avbryte amming eller seponere Seroquel-behandlingen ved å vurdere barnets nytte av ammingen og nytten av behandlingen for kvinnen.

Fertilitet

Kvetiapins effekt på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått. Det ble observert effekt forbundet med forhøyede prolaktinnivåer i rotter, selv om dette ikke er direkte relevant for mennesker (se pkt. 5.3 prekliniske sikkerhetsdata).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kvetiapin har virkning på sentralnervesystemet og kan derfor påvirke aktiviteter som krever årvåkenhet. Pasienter skal frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner inntil den individuelle responsen på legemidlet er klarlagt.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene av kvetiapin (≥ 10 %) er somnolens, svimmelhet, munntørrehet, hodepine, seponeringssymptomer, økte triglyseridnivåer i serum, økt totalkolesterol (hovedsakelig LDL-kolesterol), reduksjon i HDL kolesterol, vektøkning, redusert hemoglobin og ekstrapyramidale symptomer.

Rapporterte bivirkninger knyttet til behandling med kvetiapin, er listet nedenfor (Tabell 1) i samsvar med format anbefalt av the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

Tabell 1 Bivirkninger forbundet med kvetiapinbehandling

Forekomsten av bivirkninger er rangert slik: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse system (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Redusert hemoglobinn ²²	Leukopeni ^{1, 28} , redusert nøytrofiltall, økning i eosinofile granulocytter ⁷	Trombocytopeni, anemi, redusert trombocytaltall ¹³	Agranulocytose ²⁶		Nøytropeni ¹
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Hypersensitivitet (inkludert allergiske hudreaksjoner)		Anafylaktisk reaksjon ⁵	
<i>Endokrine sykdommer</i>		Hyperprolaktinemi ¹⁵ , reduksjon i total T ₄ ²⁴ , reduksjon i fritt T ₄ ²⁴ , reduksjon i total T ₃ ²⁴ , økning i TSH ²⁴	Reduksjon i fritt T ₃ ²⁴ , Hypothyroidisme ²¹		Utilstrekkelig sekresjon av antidiuretisk hormon	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Økte serum triglyseridnivåer ^{10,30} , økning i totalkolesterol (hovedsakelig LDL-kolesterol) ^{11,30} , reduksjon av HDL-kolesterol ^{17,30} , vektøkning ^{8,30}	Økt appetitt, blodglukose økt til hyperglykemiiske nivåer ^{6, 30}	Hyponatremi ¹⁹ diabetes mellitus ^{1,5}	Metabolsk syndrom ²⁹	Eksaserbasjon av eksisterende diabetes	

Organklasse system (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser		Uvanlige drømmer og mareritt, suicidale tanker og suicidal atferd ²⁰		Søvngjengeri og relaterte reaksjoner, som å snakke i søvne og søvnrelaterte spiseforstyrrelser		
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet ^{4, 16} , somnolens ^{2,16} , hodepine, Ekstrapyramidale symptomer ^{1, 21}	Dysartri	Krampeanfallet ¹ , restless legs-syndrom, Tardive dyskinesier ^{1, 5} , Synkope ^{4,16}			
Hjertesykdommer		Takykardi ⁴ , Palpitasjoner ²³	QT-forlengelse ^{1,12, 18} Bradykardi ³²			
Øyesykdommer		Sløret syn				
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon ^{4,16}		Venøs tromboembolisme ¹		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné ²³	Rhinitt			
Gastrointestinale sykdommer	Munntørret	Forstoppelse, dyspepsi, oppkast ²⁵	Dysfagi ⁷	Pankreatitt ¹ , intestinal obstruksjon/Ileus		
Sykdommer i lever og galleveier		Økning i serum alaninaminotransferease (ALAT) ³ , økninger i gamma-GT nivåer ³	Økning i serum aspartattransaminase (ASAT) ³	Gulsott ⁵ , Hepatitt		
Hud- og underhudssykdommer					Angioødem ⁵ , Stevens-Johnson syndrom ⁵	Toksisk epidermal nekrolyse, Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					Rabdomyolyse	
Sykdommer i			Urinretensjon			

Organklasse system (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
nyre og urinveier			n			
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser						Neonatale seponeringssymptomer ³¹
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Seksuell dysfunksjon	Priapisme, galaktoré, hevelse i brystene, menstruasjonsforstyrrelse		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Seponeringssymptomer ^{1,9}	Mild asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi		Malignt nevroleptikasyndrom ¹ , hypotermi		
Undersøkelser				Økning i blodkreatinfosfokinase ¹⁴		

1. Se pkt. 4.4.
2. Somnolens kan oppstå, vanligvis i løpet av de to første ukene av behandlingen og forsvinner vanligvis ved fortsatt bruk av kvetiapin.
3. Asymptomatiske økninger (endringer fra normal til > 3X ULN når som helst) i serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT er observert hos pasienter som brukte kvetiapin. Disse økningene var vanligvis reversible ved fortsatt behandling.
4. Som med andre antipsykotika som blokkerer alfa-1-adrenerg aktivitet, er det vanlig at kvetiapin induserer ortostatisk hypotensjon, forbundet med svimmelhet, takykardi og, hos noen pasienter, synkope, spesielt i den innledende dosetitreringsperioden (se pkt. 4.4).
5. Frekvensberegning av bivirkninger er utelukkende basert på bivirkningsdata etter markedsføring av kvetiapin-tabletter (umiddelbar frisetting).
6. Minst ett tilfelle av fastende blodglukose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller ikke fastende blodglukose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).
7. Det var kun i kliniske studier av bipolar depresjon at man så en økning i forekomst av dysfagi med kvetiapin versus placebo.
8. Basert på >7 % økning av kroppsvekt fra baseline. Forekommer hovedsakelig de første ukene av behandlingen hos voksne.
9. I akutte placebokontrollerte monoterapistudier der seponeringssymptomer ble evaluert, ble følgende seponeringssymptomer hyppigst observert: Søvnløshet, kvalme, hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet og irritabilitet. Hyppigheten falt signifikant 1 uke etter seponering.
10. Minst ett tilfelle av triglyserider ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pasienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pasienter < 18 år).
11. Minst ett tilfelle av kolesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pasienter ≥ 18 år eller ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pasienter < 18 år). Økning i LDL-kolesterol på > 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) er observert svært hyppig. Gjennomsnittlig endring hos pasienter som hadde slik økning var 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Se tekst under.
13. Minst ett tilfelle av trombocytter $\leq 100 \times 10^9/L$.
14. Basert på bivirkningsrapporter fra kliniske studier vedrørende økning av blodkreatinfosfokinase som ikke var assosiert med malignt nevroleptisk syndrom.
15. Prolaktinnivå (pasienter > 18 år): >20 mikrog/l (>869,56 pmol/l) menn: > 30 mikrog/l (>1304,34 pmol/l), kvinner uavhengig av tidspunkt.
16. Kan føre til fall
17. HDL-kolesterol: <40 ml/dl (1,025 mmol/l), menn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l), kvinner uavhengig av tidspunkt.

18. Forekomst av pasienter som har QTc-endring fra <450 msek til ≥450 msek med en ≥30 msek økning. Gjennomsnittlig endring og forekomst av pasienter som har endring til et klinisk signifikant nivå er sammenlignbart mellom kvetiapin og placebo i placebo-kontrollerte studier med kvetiapin.
19. Endring fra >132 mmol/l til ≤132 mmol/l i minst ett tilfelle.
20. Det er blitt rapportert tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd under behandling med kvetiapin eller like etter at behandlingen ble seponert (se pkt. 4.4 og 5.1).
21. Se pkt. 5.1
22. Redusert hemoglobin til ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) menn, ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) kvinner forekom i minst ett tilfelle hos 11 % av kvetiapin-pasienter i alle forsøkene inkludert åpne tilleggsstudier. Hos disse pasientene var gjennomsnittlig maksimal reduksjon i hemoglobin til enhver tid -1,50 g/dl.
23. Dette ble rapportert der det forekom takykardi, svimmelhet, ortostatisk hypotensjon og/eller underliggende hjertesykdom/respiratorisk sykdom.
24. Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk viktig verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer i total T₄, fritt T₄, total T₃ og fritt T₃ er definert som <0,8 x LLN (pmol/l) og endringer i TSH er > 5 mIU/l når som helst.
25. Basert på økt hyppighet av oppkast hos eldre pasienter (≥65 år).
26. Basert på endring i nøytrofiler fra ≥1,5 x 10⁹/l ved baseline til <0,5 x 10⁹/l når som helst under behandling, og basert på pasienter med alvorlig nøytropeni (< 0,5 x 10⁹/l) og infeksjon under alle kliniske studier med kvetiapin (se pkt. 4.4).
27. Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk viktig verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer for eosinofile granulocytter er definert som > 1 x 10⁹ celler/l når som helst.
28. Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk viktig verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer for WBC er definert som ≤ 3 x 10⁹ celler/l når som helst.
29. Basert på rapporter om bivirkninger for metabolsk syndrom fra alle kliniske forsøk med kvetiapin.
30. Hos noen pasienter ble en forverring av flere enn én av de metabolske faktorene som vekt, blodglukose og lipider observert i kliniske studier (se pkt. 4.4).
31. Se pkt. 4.6
32. Kan oppstå ved eller rett etter oppstart av behandling og være assosiert med hypotensjon og/eller synkope. Frekvens er basert på bivirkningsrapportering av bradykardi og relaterte hendelser fra alle kliniske studier med kvetiapin.

Det er rapportert tilfeller av QT-forlengelse, ventrikulær arytmi, plutselig uventet død, hjertestans og torsade de pointes ved bruk av nevroleptika, og dette betraktes som en klasseeffekt.

Pediatrisk populasjon

De samme bivirkningene som beskrevet ovenfor for voksne skal vurderes for barn og ungdom. Følgende tabell gir et sammendrag over bivirkninger som oppstår i en hyppigere frekvenskategori hos barn og ungdom (10-17 år) enn hos den voksne populasjonen, eller bivirkninger som ikke har vært identifisert hos den voksne populasjonen.

Tabell 2 Bivirkninger hos barn og ungdom forbundet med kvetiapinbehandling som forekommer med en høyere frekvens enn hos voksne, eller som ikke er sett i den voksne populasjonen

Frekvensene for bivirkninger er rangert i henhold til følgende: Svært vanlige (> 1/10), vanlige (> 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (> 1/1000 til < 1/100), sjeldne (> 1/10 000 til < 1/1000) og svært sjeldne (< 1/10 000)

Organklassesystem (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Endokrine sykdommer	Økt prolaktinnivå ¹	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økt appetitt	
Nevrologiske sykdommer	Ekstrapyramidale symptomer ^{3, 4}	Synkope
Karsykdommer	Økt blodtrykk ²	

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Irritabilitet ³

1. Prolaktinnivå (pasienter < 18 år): >20 mikrog/l (>869,56 pmol/l) menn, >26 mikrog/l (>1130,428 pmol/l) kvinner uavhengig av tidspunkt. Mindre enn 1 % av pasientene hadde økning til et prolaktinnivå >100 mikrog/l.
2. Basert på endringer over klinisk signifikante grenseverdier (adaptert fra kriterier fra National Institutes of Health), eller økninger >20 mmHg for systolisk eller >10 mmHg for diastolisk blodtrykk når som helst i løpet av to akutte (3-6 uker) placebokontrollerte studier hos barn og ungdom.
3. Merk: Frekvensen er konsistent med det som ble observert hos voksne, men kan være forbundet med andre kliniske implikasjoner hos barn og ungdom enn hos voksne.
4. Se pkt. 5.1.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [meldeskjema](http://meldeskjema.no) som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Rapporterte tegn og symptomer var generelt slike som oppsto grunnet en økning av virkestoffets kjente farmakologiske effekter, dvs. søvnighet og sedasjon, takykardi og hypotensjon.

Overdose kan medføre QT-forlengelse, krampeanfall, status epilepticus, rabdomyolyse, respiratorisk depresjon, urinretensjon, forvirring, delirium og/eller agitasjon, koma og dødsfall. Pasienter med eksisterende alvorlig kardiovaskulær sykdom kan ha forhøyet risiko for følgene av en overdosering (se pkt. 4.4 Ortostatisk hypotensjon).

Behandling av overdose

Det finnes ingen spesifikk antidot mot kvetiapin. Ved tegn på alvorlige symptomer, skal muligheten for at flere medikamenter er innblandet vurderes. Intensivbehandling anbefales, inkludert sikring og vedlikehold av frie luftveier, sikre tilstrekkelig oksygen og luftpassasje, samt kardiovaskulær overvåking.

I henhold til publisert litteratur kan pasienter med delirium og agitasjon og et tydelig antikolinergt syndrom behandles med fysostigmin, 1-2 mg (under kontinuerlig EKG-monitorering). Dette anbefales ikke som standard behandling, siden fysostigmin kan ha potensiell negativ effekt på hjertets ledningsevne.

Fysostigmin kan brukes dersom det ikke er noen avvik i EKG. Bruk ikke fysostigmin ved tilfeller av rytmeforstyrrelser, enhver grad av hjerteblokk eller QRS-utvidelse.

Selv om forebygging av absorpsjon ved overdosering ikke er undersøkt, kan magetømming være indisert ved alvorlig forgiftning og hvis det er mulig å gjennomføre innen 1 time etter inntak. Administrering av kull bør vurderes.

Ved eventuell kvetiapin-overdose bør refraktorisk hypotensjon behandles med egnede tiltak, som intravenøs væske og/eller sympatomimetiske midler. Epinefrin og dopamin bør unngås, siden betastimuleringen kan forverre hypotensjonen ved innsetting av kvetiapin-indusert alfa-blokkering.

Tett medisinsk oppfølging og overvåking skal fortsette inntil pasienten kommer seg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsykotika; diazepiner, oxazepiner og tiazepiner
ATC-kode: N05AH04

Virkningsmekanisme

Kvetiapin er et atypisk antipsykotisk middel. Kvetiapin og den aktive humane plasmametabolitten, norkvetiapin, interagerer med et vidt spektrum av nevrotransmitterreseptorer. Kvetiapin og norkvetiapin har affinitet til serotonin- (5HT₂) og dopamin D₁- og D₂-reseptorer i hjernen. Det er denne kombinasjonen av reseptorantagonisme med høyere selektivitet for 5HT₂-reseptorer i forhold til D₂-reseptorer som anses å bidra til de kliniske antipsykotiske egenskaper og tilbøyeligheten for få ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) av kvetiapin sammenlignet med konvensjonelle antipsykotika. Kvetiapin og norkvetiapin har ingen vesentlig affinitet til benzodiazepinreseptorer, men har høy affinitet til histaminerge og adrenerge alfa1-reseptorer og moderat til høy affinitet til flere muskarinerge reseptorer. Norkvetiapins hemming av NET samt partiell agonisteffekt på 5HT1A-reseptorer kan bidra til Seroquel Depot sin terapeutiske effekt som antidepressiva.

Farmakodynamiske effekter

Kvetiapin er aktivt i tester for antipsykotisk aktivitet, slik som betingede unnvikelsesreaksjoner (conditioned avoidance). Det motvirker også effekten av dopaminagonister, enten målt adferdsmessig, eller elektrofysiologisk. Det øker konsentrasjonen av dopaminmetabolitter, et nevrokjemisk uttrykk for D₂-reseptor-blokade.

I prekliniske tester som predikerer ekstrapyramidale bivirkninger, skiller kvetiapin seg fra konvensjonelle antipsykotika og viser en atypisk profil. Ved kronisk bruk forårsaker ikke kvetiapin overfølsomhet for dopamin D₂-reseptorer. Kvetiapin gir kun svak katalepsi ved effektive dopamin D₂-reseptorblokkerende doser. Ved kronisk bruk av kvetiapin sees selektivitet for det limbiske system ved depolariserende blokade av mesolimbiske nevroner, men ikke av nigrostriatale dopaminholdige nevroner. Kvetiapin har et meget lavt potensiale for å indusere dystoni hos haloperidolsensibiliserte og ikke-sensibiliserte Cebus-aper både etter akutt og kronisk administrering (se pkt. 4.8).

Klinisk effekt

Schizofreni

Effekten av Seroquel Depot i behandling av schizofreni ble vist i én 6-ukers placebokontrollert studie med pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriet for schizofreni, og i én studie med aktiv kontroll hvor stabile polikliniske pasienter med schizofreni byttet fra Seroquel tabletter til Seroquel Depot.

Primærvariabelen i den placebokontrollerte studien var endring fra baseline til siste evaluering i PANSS totalscore. Seroquel Depot 400 mg/dag, 600 mg/dag og 800 mg/dag var forbundet med statistisk signifikant bedring av psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. Effektstørrelsen av 600 mg og 800 mg var større enn for 400 mg.

I den 6-ukers aktivt kontrollerte byttestudien var primærvariabelen andelen pasienter som viste manglende effekt, f. eks. de som stoppet behandlingen grunnet manglende effekt eller hvis PANSS totalscore økte med 20 % eller mer fra randomisering til et av studiebesøkene. Hos pasienter stabilisert på Seroquel tabletter 400 mg til 800 mg, vedvarte effekten da behandlingen ble byttet til en ekvivalent dose Seroquel Depot gitt én gang daglig.

I en langtidsstudie med stabile pasienter med schizofreni som stod på Seroquel Depot i 16 uker, var Seroquel Depot mer effektiv enn placebo i forebygging av tilbakefall. Den estimerte risiko for tilbakefall etter 6 måneders behandling var 14,3 % for de som fikk Seroquel Depot sammenlignet med 68,2 % i placebogruppen. Gjennomsnittsdosen var 669 mg. Det var ikke ytterligere bivirkningsfunn forbundet med behandling med Seroquel Depot i inntil 9 måneder (median 7 måneder). Spesielt var det ingen økning i rapporterte bivirkninger relatert til EPS og vektøkning ved langtidsbehandling med Seroquel Depot.

Bipolar lidelse

I to monoterapistudier på behandling av moderate til alvorlige maniske episoder har Seroquel vist bedre effekt enn placebo på reduksjon av maniske symptomer ved uke 3 og uke 12. Effekt av Seroquel Depot ble også vist med signifikant forskjell i forhold til placebo i ytterligere en 3-ukers studie. Seroquel Depot ble dosert i intervallet 400 til 800 mg/dag, og gjennomsnittsdosen var ca 600 mg/dag. Data for Seroquel i

kombinasjon med divalproex eller litium til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved 3 og 6 uker er begrenset, men kombinasjonsbehandlingen var godt tolerert. Data viste en additiv effekt ved uke 3. En annen studie viste ikke en additiv effekt ved uke 6.

I en klinisk studie med pasienter med depressive episoder ved bipolar lidelse I og II viste Seroquel Depot 300 mg daglig bedre effekt enn placebo ved reduksjon av MADRS totalscore.

I ytterligere 4 kliniske studier med kvetiapin, av 8 ukers varighet for pasienter med moderate til alvorlige depressive episoder av bipolar lidelse I og II, var Seroquel 300 mg og 600 mg signifikant bedre enn placebo for de relevante måleparametrene: gjennomsnittlig forbedring på MADRS-skalaen og respons definert som minst 50 % forbedring av MADRS totalscore fra baseline. Det var ingen forskjell i effektstørrelse mellom de pasienter som fikk Seroquel 300 mg og de som fikk 600 mg.

I oppfølgingsfasen av to av disse studiene ble det vist at langtidsbehandling av pasienter som responderte på Seroquel 300 eller 600 mg, var effektivt sammenlignet med placebobehandling i forhold til depressive symptomer, men ikke i forhold til maniske symptomer.

I to kliniske studier omhandlende forebygging av nye episoder der kvetiapin ble evaluert i kombinasjon med stemningsstabiliserende behandling hos pasienter med maniske, depressive eller blandede sykdomsepisoder, var kombinasjonen med kvetiapin bedre enn stemningsstabiliserende monoterapi med hensyn til å øke tid til ny sykdomsepisode (manisk, blandet eller depressiv). Kvetiapin ble gitt 2 ganger daglig, totalt 400 mg til 800 mg per dag, som kombinasjonsbehandling med litium eller valproat.

I en 6-ukers randomisert studie av litium og Seroquel Depot versus placebo og Seroquel Depot hos voksne pasienter med akutt mani, var forskjellen i gjennomsnittlig forbedring av YMRS (Young Mania Rating Scale) mellom gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling og gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling, 2,8 poeng og forskjellen i % respondere (definert som 50 % forbedring fra baseline av YMRS) var 11 % (79 % i gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling versus 68 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling).

I én langtidsstudie (inntil 2 års behandling), som vurderte forebygging av tilbakefall hos pasienter med maniske, blandede eller depressive stemningsepisoder, økte kvetiapin tiden til tilbakefall av alle typer stemningsepisoder (maniske, blandede eller depressive) hos pasienter med bipolar lidelse type I sammenlignet med placebo. Antall pasienter med en stemningsepisode var 91 (22,5 %) i gruppen som fikk kvetiapin, 208 (51,5 %) i gruppen som fikk placebo, og 95 (26,1 %) i gruppen som fikk litium. Ved sammenligning av fortsatt kvetiapinbehandling og bytte til litium, viste resultatene at bytte til litiumbehandling ikke ser ut til å øke tiden til tilbakefall av en stemningsepisode for pasienter som responderer på kvetiapin.

Depressive episoder ved unipolar depresjon

Pasienter som hadde hatt inadekvat respons på behandling med minst ett antidepressivum ble inkludert i to kortvarige studier (6 uker). Seroquel Depot 150 mg og 300 mg/dag gitt i tillegg til eksisterende antidepressiv behandling (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin eller venlafaxin) viste seg å være mer effektivt enn behandling med et antidepressivum alene i forhold til å redusere depressive symptomer, målt ved forbedring av MADRS totalscore (forskjell i LS (least squares) gjennomsnittlig endring vs. placebo var 2-3,3 poeng).

Effekt og sikkerhet ved langtidsbehandling hos pasienter med unipolar depresjon har ikke blitt vurdert som tilleggsbehandling, men effekt og sikkerhet ved langtidsbehandling har blitt vurdert som monoterapi hos voksne pasienter (se under).

De følgende studiene ble utført med Seroquel Depot som monoterapi, men Seroquel Depot er kun godkjent som tilleggsbehandling:

I tre av fire kortvarige monoterapistudier (opptil 8 uker) hos pasienter med unipolar depresjon, var Seroquel Depot 50 mg, 150 mg og 300 mg/dag mer effektivt enn placebo i forhold til å redusere depressive

symptomer, målt ved forbedring av Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) totalscore (forskjell i LS (least squares) gjennomsnittlig endring vs. placebo var 2-4 poeng).

I en vedlikeholdsstudie (monoterapi) ble pasienter med depressive episoder som var stabilisert på behandling med ublindet Seroquel Depot i minst 12 uker, randomisert til enten Seroquel Depot én gang daglig eller placebo i opptil 52 uker. Gjennomsnittsdosen for Seroquel Depot i randomiseringsfasen var 177 mg/dag. Forekomsten av tilbakefall var 14,2 % for pasienter behandlet med Seroquel Depot og 34,4 % for pasienter behandlet med placebo.

I en kortvarig studie (9 uker) med ikke-demente eldre pasienter (66 til 89 år) med unipolar depresjon, ble Seroquel Depot dosert fleksibelt i området 50 mg til 300 mg/dag og viste seg å ha overlegen effekt sammenlignet med placebo i forhold til å redusere depressive symptomer, målt ved forbedring av MADRS totalscore (forskjell i LS (least squares) gjennomsnittlig endring vs. placebo var -7,54 poeng). I denne studien fikk pasientene som ble randomisert til Seroquel Depot 50 mg/dag på dag 1-3, dosen kunne økes til 100 mg/dag på dag 4, 150 mg/dag på dag 8 og opp til 300 mg/dag avhengig av klinisk respons og tolerabilitet. Gjennomsnittsdosen for Seroquel Depot var 160 mg/dag. Bortsett fra ett tilfelle av ekstrapyramidale symptomer (se pkt. 4.8 og 'Klinisk sikkerhet' nedenfor) var tolerabilitet overfor Seroquel Depot gitt én gang daglig hos eldre pasienter sammenlignbar med tolerabiliteten sett hos voksne (18-65 år). Andel randomiserte pasienter over 75 år var 19 %.

Klinisk sikkerhet

I en korttids placebo-kontrollert-studie av schizofreni og bipolar mani var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer tilsvarende som med placebo (schizofreni: 7,8 % for kvetiapin og 8,0 % for placebo; bipolar mani: 11,2 % for kvetiapin og 11,4 % for placebo). Ekstrapyramidale symptomer ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med kvetiapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i kortvarige, placebo-kontrollerte studier på unipolar depresjon og bipolar depresjon. I korttids placebo-kontrollerte kliniske studier av bipolar depresjon var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 8,9 % for kvetiapin sammenlignet med 3,8 % for placebo. I korttids placebo-kontrollerte kliniske monoterapi-studier på unipolar depresjon, var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for Seroquel Depot og 3,2 % for placebo. I en korttids placebo-kontrollert monoterapi-studie med eldre pasienter med unipolar depresjon, var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 9,0 % for Seroquel Depot og 2,3 % for placebo. Forekomsten av de individuelle bivirkningene for både bipolar depresjon og MDD (eks. akatisi, ekstrapyramidal forstyrrelse, tremor, dyskinesi, dystoni, rastløshet, ufrivillige muskelkontraksjoner, psykomotorisk hyperaktivitet og muskelstivhet) oversteg ikke 4 % for noen av behandlingsgruppene.

I kortvarige (3-8 uker), placebo-kontrollerte studier med faste doser (50 mg/dag til 800 mg/dag), var gjennomsnittlig vektøkning hos pasienter behandlet med kvetiapin fra 0,8 kg for 50 mg/dag til 1,4 kg for 600 mg/dag (lavere vektøkning for 800 mg/dag), sammenlignet med 0,2 kg for placebo. Prosentandel av kvetiapinbehandlede pasienter som fikk en vektøkning på ≥ 7 % av kroppsvekten varierte fra 5,3 % for 50 mg/dag til 15,5 % for 400 mg/dag (lavere vektøkning for 600 og 800 mg/dag), sammenlignet med 3,7 % for placebo-behandlede pasienter.

En 6-ukers randomisert studie av litium og Seroquel Depot versus placebo og Seroquel Depot til voksne pasienter med akutt mani indikerte at kombinasjonen Seroquel Depot og litium gir en høyere insidens av bivirkninger (63 % versus 48 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling til Seroquel Depot). Sikkerhetsresultater viste en høyere insidens av ekstrapyramidale symptomer, rapportert hos 16,8 % av pasientene i gruppen med litium som tilleggsbehandling og 6,6 % i gruppen med placebo som tilleggsbehandling. Dette var i hovedsak skjelvinger, rapportert hos 15,6 % av pasientene i gruppen med litium som tilleggsbehandling og 4,9 % i gruppen med placebo som tilleggsbehandling. Insidensen av somnolens var høyere i gruppen på Seroquel Depot med litium som tilleggsbehandling (12,7 %) sammenlignet med gruppen Seroquel Depot med placebo som tilleggsbehandling (5,5 %). I tillegg hadde en høyere andel av pasienter (8 %) i gruppen med litium som tilleggsbehandling vektøkning (≥ 7 %) etter endt behandling sammenlignet med pasienter i gruppen med placebo som tilleggsbehandling (4,7 %).

Vedlikeholds-studier av mer langvarig art hadde en åpen fase (fra 4 til 36 ukers varighet), der pasientene ble behandlet med kvetiapin, etterfulgt av en randomisert fase der pasientene ble randomisert til behandling med kvetiapin eller placebo. Pasientene som ble randomisert til kvetiapin-behandling hadde en gjennomsnittlig vektøkning på 2,56 kg i den åpne fasen, og innen uke 48 av den randomiserte fasen var gjennomsnittlig vektøkning 3,22 kg sammenlignet med baseline for åpen fase. For pasienter som ble randomisert til placebo var gjennomsnittlig vektøkning i åpen fase 2,39 kg, og innen uke 48 av den randomiserte fasen var gjennomsnittlig vektøkning 0,89 kg, sammenlignet med baseline av åpen fase.

I placebo-kontrollerte studier med eldre pasienter med dement-relatert psykose var forekomsten av cerebrovaskulære bivirkninger per 100 pasientår ikke høyere i kvetiapin-behandlede pasienter sammenlignet med pasienter som fikk placebo.

I alle kortvarige placebo-kontrollerte monoterapistudier med pasienter med en utgangsverdi for antall nøytrofiler på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var forekomsten av minst ett tilfelle av endring av antall nøytrofiler til $<1,5 \times 10^9/l$ på 1,9 % hos pasienter som fikk kvetiapin-behandling, sammenlignet med 1,5 % hos placebo-behandlede pasienter. Forekomsten av endring til $>0,5$ – $<1,0 \times 10^9/l$ var lik (0,2 %) hos pasienter som ble behandlet med kvetiapin og pasienter som fikk placebo. I alle kliniske studier (placebo-kontrollerte, åpne, aktivt sammenlignende) med pasienter med en utgangsverdi av antall nøytrofiler på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var forekomsten av minst ett tilfelle av endring av antall nøytrofiler til $<1,5 \times 10^9/l$ var 2,9 % og til $<0,5 \times 10^9/l$ på 0,21 % hos pasienter som fikk kvetiapin-behandling.

Behandling med kvetiapin har blitt forbundet med doserelaterte fall i tyreoidahormon-nivået. Forekomsten av endringer i TSH var 3,2 % for kvetiapin versus 2,7 % for placebo. Forekomsten av resiproke, potensielt klinisk signifikante endringer i både T_3 eller T_4 og TSH i disse studiene var sjeldne, og de observerte endringene i tyreoidahormonnivåer var ikke forbundet med klinisk symptomatisk hypotyreoidisme. Reduksjonen av total og fritt T_4 var størst i løpet av de første seks ukene med kvetiapin-behandling, og det var ingen ytterligere reduksjon under langvarig behandling. I ca. 2/3 av tilfellene ble seponering av kvetiapin-behandling forbundet med en reversering av effektene av total og fritt T_4 , uten hensyn til behandlingsvarighet.

Katarakt/linseopasitet

I et klinisk forsøk for å evaluere kataraktpotensialet til Seroquel (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg/dag) hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse, var prosentandel pasienter med økt linseopasitet ikke høyere for Seroquel (4 %) sammenliknet med risperidon (10 %) hos pasienter med minst 21 måneders eksponering.

Pediatrisk populasjon

Klinisk effekt

Effekt og sikkerhet av Seroquel ble vurdert i en 3 ukers placebokontrollert studie på behandling av mani (n=284 pasienter fra USA, mellom 10 og 17 år gamle). Omtrent 45 % av pasientpopulasjonen hadde ADHD som tilleggssdiagnose. Det ble også utført en 6 ukers placebokontrollert studie på behandling av schizofreni (n=222 pasienter, mellom 13 og 17 år gamle). I begge studiene ble pasienter med kjent mangel på respons overfor Seroquel ekskludert. Behandling med Seroquel ble startet med 50 mg/dag, og på dag 2 økt til 100 mg/dag. Dosen ble så titrert til en måldose (mani 400-600 mg/dag, schizofreni 400-800 mg/dag) ved hjelp av doseøkninger på 100 mg/dag gitt to eller tre ganger daglig.

I manistudien var forskjellen i LS (least squares) gjennomsnittlig endring fra baseline YMRS totalscore (aktiv minus placebo) –5,21 for Seroquel 400 mg/dag og –6,56 for Seroquel 600 mg/dag. Andel respondere (YMRS-bedring ≥ 50 %) var 64 % for Seroquel 400 mg/dag, 58 % for 600 mg/dag og 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var forskjellen i LS (least squares) gjennomsnittlig endring fra baseline PANSS totalscore (aktiv minus placebo) –8,16 for Seroquel 400 mg/dag og –9,29 for Seroquel 800 mg/dag. Verken lavdose- (400 mg/dag) eller høydosebehandlingen (800 mg/dag) med kvetiapin var mer effektiv enn placebo med hensyn til andel pasienter som oppnådde respons, definert som ≥ 30 % reduksjon av baseline PANSS totalscore. Både ved mani og schizofreni resulterte høye doser i numerisk lavere responsrater.

I en tredje placebokontrollert, korttidsstudie med Seroquel Depot som monoterapi hos barn og ungdom (10-17 år) med bipolar depresjon ble det ikke vist effekt.

Det foreligger ikke data om vedlikehold av effekt eller forebygging av tilbakefall hos denne aldersgruppen.

Klinisk sikkerhet

I den pediatrike korttidsstudien med kvetiapin som er beskrevet over, var frekvensen av EPS i den aktive armen versus placeboarmen i på 12,9 % versus 5,3 % i schizofrenistudien, 3,6 % versus 1,1 % i studien av bipolar mani og 1,1 % versus 0 % i studien av bipolar depresjon. Frekvensen av vektøkning ≥ 7 % fra baseline kroppsvekt i den aktive armen versus placebo var 17 % versus 2,5 % i studiene av schizofreni og bipolar mani, og 12,5 % versus 6 % i studien av bipolar depresjon. Frekvensen av selvmordsrelaterte hendelser i den aktive armen versus placebo var 1,4 % versus 1,3 % i schizofrenistudien, 1,0 % versus 0 % i studien av bipolar mani, og 1,1 % versus 0 % i studien av bipolar depresjon. I løpet av en utvidet oppfølgingsfase av studien av bipolar depresjon var det i tillegg to selvmordsrelaterte hendelser hos to pasienter; en av disse pasientene tok kvetiapin ved tidspunktet for hendelsen.

Sikkerhet ved langtidsbruk

En åpen 26-ukers forlengelsesstudie av akuttstudier (n=380 pasienter) med Seroquel dosert fleksibelt mellom 400 og 800 mg/dag ga ekstra sikkerhetsdata. Økning i blodtrykk ble rapportert hos barn og ungdom, og økt appetitt, ekstrapyramidale symptomer og forhøyet nivå av serumprolaktin ble rapportert med høyere frekvens hos barn og ungdom enn hos voksne pasienter (se pkt. 4.4 og 4.8). En økning på minst 0,5 standardavvik fra baseline i kroppsmasseindeks (BMI), justert for normal vekst over lang tid, ble brukt som et mål på klinisk signifikant vektøkning. 18,3 % av pasientene som ble behandlet med kvetiapin i minst 26 uker oppfylte dette kriteriet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Kvetiapin absorberes godt ved peroral administrasjon. Maksimale plasmakonsentrasjoner av kvetiapin og norkvetiapin oppnås ca. 6 timer etter administrasjon (T_{max}) av Seroquel Depot. Maksimal molar konsentrasjon ved steady-state av den aktive metabolitten norkvetiapin er 35 % av den som er sett for kvetiapin.

Farmakokinetikken til kvetiapin er lineær og doseproporsjonal i doser opptil 800 mg administrert én gang daglig. Når Seroquel Depot administrert én gang daglig sammenlignes med den samme totale dosen av kvetiapinfumarat gitt som Seroquel tabletter to ganger daglig, er arealet under kurven plasmakonsentrasjon/tid (AUC) ekvivalent, men den maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}) er 13 % lavere ved steady-state. Når Seroquel Depot sammenlignes med Seroquel, er AUC for metabolitten norkvetiapin 18 % lavere.

I en studie der man undersøkte matinntakets effekt på biotilgjengeligheten av kvetiapin, ble det funnet at et måltid med høyt fettinnhold ga en statistisk signifikant økning i Seroquel Depot C_{max} og AUC på henholdsvis ca 50 % og 20 %. Det kan ikke utelukkes at effekten av et måltid med høyt fettinnhold på legemidlet kan være større. Til sammenligning hadde et lett måltid ingen signifikant effekt på C_{max} eller AUC for kvetiapin. Det anbefales at Seroquel Depot tas én gang daglig utenom måltid.

Distribusjon

Kvetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Kvetiapin metaboliseres hovedsakelig i lever. Umetabolisert kvetiapin utgjør mindre enn 5 % av uomdannet legemiddelrelatert stoff i urin eller avføring etter administrasjon av radioaktivt merket kvetiapin. *In vitro*-undersøkelser viser at CYP3A4 er det primære enzym som er ansvarlig for cytokrom P450-mediert metabolisme av kvetiapin. Norkvetiapin blir primært dannet og eliminert via CYP3A4.

Kvetiapin og flere av stoffets metabolitter (inkl. norkvetiapin) er svake hemmere av aktiviteten til humant cytokrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 *in vitro*. *In vitro* sees kun CYP-hemming ved konsentrasjoner ca. 5-50 ganger høyere enn de som sees ved et doseringsintervall hos mennesker på 300-800 mg/dag. Basert

på disse *in vitro*-resultatene er det usannsynlig at administrasjon av kvetiapin sammen med andre legemidler vil resultere i klinisk signifikant legemiddelhemming av cytokrom P450-mediert metabolisme av det andre legemidlet. På bakgrunn av dyrestudier ser det ut til at kvetiapin kan indukere cytokrom P450-enzymene. I en spesifikk interaksjonsstudie med pasienter med psykose var det ingen stigning i cytokrom P450-aktiviteten etter administrasjon av kvetiapin.

Eliminasjon

Halveringstiden til kvetiapin og norkvetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Ca 73 % av radiomerket legemiddel ble utskilt i urin og 21 % i avføring. Mindre enn 5 % av den totale radioaktiviteten stammet fra umetabolisert legemiddel. Den gjennomsnittlige molare dosefraksjonen av fri kvetiapin og den aktive humane metabolitten norkvetiapin er < 5 % utskilt i urinen.

Spesielle pasientpopulasjoner

Kjønn

Det er ingen forskjell mellom menn og kvinner med hensyn til farmakokinetikken til kvetiapin.

Eldre

Den gjennomsnittlige clearance av kvetiapin hos eldre er ca 30-50 % lavere enn hos voksne mellom 18 og 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Middelverdien for plasmaclearance av kvetiapin ble redusert med ca. 25 % hos individer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min/1,73 m²), men de individuelle clearanceverdiene ligger innenfor normalområdet.

Nedsatt leverfunksjon

Middelverdien for plasmaclearance av kvetiapin reduseres med ca. 25 % hos individer med kjent leversvikt (stabil alkoholisk cirrhose). Siden kvetiapin hovedsakelig metaboliseres i lever, forventes høyere plasmaverdier for individer med nedsatt leverfunksjon. Dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data ble samlet for 9 barn fra 10-12 år og hos 12 ungdommer, som fikk steady-state behandling med 400 mg kvetiapin (Seroquel) to ganger daglig. Ved steady-state var de dose-normaliserte plasmanivåene for morforbindelsen, kvetiapin, hos barn og ungdom (10-17 år) generelt de samme som hos voksne, men C_{max} hos barn var i det øvre sjiktet av observasjonene som ble gjort hos voksne. AUC og C_{max} for den aktive metabolitten, norkvetiapin, var høyere, henholdsvis ca 62 % og 49 % hos barn (10-12 år), og henholdsvis 28 % og 14 % hos ungdom (13-17 år), sammenlignet med voksne.

Det foreligger ingen informasjon om Seroquel Depot hos barn og ungdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet ble ikke observert i en serie av *in vitro*- og *in vivo*-gentoksisitetsstudier. Hos laboratoriedyr med klinisk relevant eksponeringsnivå ble det observert følgende avvik, som ikke er bekreftet i klinisk langtidsforskning: Det er sett pigmentforandringer i skjoldbruskkjertelen hos rotter. Hos cynomolgusaper er det sett follikulær cellehypertrofi, senkning av plasmanivå av T₃, samt fall i hemoglobinkonsentrasjonen og antall hvite og røde blodceller. Linseklarhet og katarakt er observert hos hund. (For katarakt/linseopasitet, se pkt 5.1).

I en embryoføtal toksisitetsstudie på kaniner var forekomsten av carpal/tarsal bøyning økt blant fostrene. Denne effekten oppstod i nærvær av åpenbare maternale effekter som f.eks. redusert vektøkning. Disse effektene var tydelig når maternale eksponeringsnivåer var tilsvarende eller litt høyere enn hos mennesker ved maksimal terapeutisk dose. Den kliniske relevansen av dette funnet hos mennesker er ukjent.

I en fertilitetsstudie på rotter ble det sett en marginal reduksjon av fertilitet hos hannrotter, og pseudograviditet, langvarige perioder med diøstrus, økt precoitalt intervall og redusert forekomst av

graviditet ble observert. Disse effektene er relatert til økning i prolaktinnivå og er ikke direkte relevant for mennesker pga. artsforskjeller i hormonell kontroll av reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumsitrat
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Hypromellose 2208

Drasjering

Hypromellose 2910
Makrogol 400
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E 172) (50, 200 og 300 mg tabletter)
Jernoksid, rødt (E172) (50 mg tabletter)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen særlige oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av PVC+PCTFE/aluminium.

Tablettstyrke	Innhold i kartong(pakning)	Blister
50 mg, 150 mg, 200 mg,	10 tabletter	1 blister à 10 tabletter
300 mg, og 400 mg	30 tabletter	3 blistre à 10 tabletter
	50 tabletter	10 blistre à 5 tabletter
	50 tabletter	5 blistre à 10 tabletter
	60 tabletter	6 blistre à 10 tabletter
	100 tabletter	10 blistre à 10 tabletter
	100 tabletter	100 blistre à 1 tablett

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**
- 10. OPPDATERINGSDATO**

MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONG OG ETIKETT FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel Depot 50 mg depottabletter
quetiapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke del, tygg eller knus tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

<[Fylles ut nasjonalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf}>
<{faks}>
<{e-post }>

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

<[Fylles ut nasjonalt]>

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Seroquel Depot 50 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel Depot 50 mg depottabletter
quetiapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONG OG ETIKETT FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel Depot 150 mg depottabletter
quetiapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 150 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke del, tygg eller knus tablett.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

<[Fylles ut nasjonalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

<[Fylles ut nasjonalt]>

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Seroquel Depot 150 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel Depot 150 mg depottabletter
quetiapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONG OG ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel Depot 200 mg depottabletter
quetiapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke del, tygg eller knus tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

<[Fylles ut nasjonalt]>

{Navn og adresse}
<{tlf}>

<{faks}>
<{e-post }>

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

<[Fylles ut nasjonalt]>

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Seroquel Depot 200 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel Depot 200 mg depottabletter
quetiapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONG OG ETIKETT FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel Depot 300 mg depottabletter
quetiapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 300 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke del, tygg eller knus tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

<[Fylles ut nasjonalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

<[Fylles ut nasjonalt]>

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Seroquel Depot 300 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel Depot 300 mg depottabletter
quetiapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONG OG ETIKETT FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel Depot 400 mg depottabletter
quetiapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 400 mg quetiapin (som fumarat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke del, tygg eller knus tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{faks}>

<{e-post }>

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Seroquel Depot 400 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel Depot 400 mg depottabletter
quetiapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Seroquel Depot 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg og 400 mg depottabletter

kvetiapin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Seroquel Depot er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Seroquel Depot
3. Hvordan du bruker Seroquel Depot
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Seroquel Depot
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Seroquel Depot er og hva det brukes mot

Seroquel Depot inneholder virkestoffet kvetiapin. Seroquel Depot tilhører en gruppe legemidler som kalles antipsykotika. Seroquel Depot kan brukes til å behandle forskjellige sykdommer, som for eksempel:

- Bipolar depresjon og depressive episoder ved unipolar depresjon: du kan føle deg trist eller deprimert, eller du kan oppleve skyldfølelse, manglende energi, mister matlysten eller ikke får sove.
- Mani: du kan føle deg svært oppglødd, oppstemt, opphisset, entusiastisk eller hyperaktiv, eller du har dårlig vurderingsevne, inkludert at du har forstyrrende eller aggressiv oppførsel.
- Schizofreni: du kan se, høre eller føle ting som ikke er der, tro ting som ikke er sant eller føle uvanlig mistenksomhet, angst, forvirring, skyld, anspenthet eller depresjon.

Når Seroquel Depot forskrives som behandling av depressive episoder ved unipolar depresjon, skal det tas i tillegg til en annen medisin mot denne sykdommen.

Legen din kan fortsette å forskrive Seroquel Depot selv om du føler deg bedre.

2. Hva du må vite før du bruker Seroquel Depot

Bruk ikke Seroquel Depot:

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor kvetiapin eller noen av de andre innholdsstoffene i Seroquel Depot (se avsnitt 6: Ytterligere informasjon)
- dersom du bruker noen av de følgende legemidlene
 - o enkelte medisiner mot HIV
 - o azolpreparater (mot soppinfeksjoner)
 - o erytromycin eller klaritromycin (mot infeksjoner)
 - o nefazodon (mot depresjon).

Ta ikke Seroquel Depot hvis noe av dette gjelder deg. Dersom du er usikker, snakk med legen din eller en farmasøyt før du tar Seroquel Depot.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Seroquel Depot dersom:

- du eller noen i familien din har eller har hatt hjerteproblemer, for eksempel hjerterytmeproblemer, svekket hjertemuskel eller betennelse i hjertet, eller hvis du tar medisiner som kan virke inn på måten hjertet slår på.
- du har lavt blodtrykk.
- du har hatt et slag, spesielt dersom du er eldre.
- du har leverproblemer.
- du noen gang har hatt krampenfall.
- du har diabetes eller har økt risiko for å få diabetes. Hvis du har det, kan legen din sjekke blodsukkeret ditt når du behandles med Seroquel Depot.
- du vet at du tidligere har hatt lavt nivå av hvite blodlegemer (som eventuelt har vært forårsaket av andre medisiner).
- du er en eldre person med demens (sviktende hjernefunksjon). I så fall bør du ikke ta Seroquel Depot fordi den gruppen medisiner som Seroquel Depot tilhører, kan øke risikoen for slag, eller i enkelte tilfeller faren for dødsfall, hos eldre mennesker med demens.
- du eller noen andre i din familie har hatt blodpropp, ettersom lignende medisiner har blitt assosiert med dannelse av blodpropper.

Gi straks legen din beskjed dersom du opplever noe av det følgende etter at du har tatt Seroquel Depot:

- en kombinasjon av feber, alvorlig muskelstivhet, svetting eller nedsatt bevissthet (en sykdom som heter “malignt nevroleptikasyndrom”). Det kan bli nødvendig med øyeblikkelig legebehandling.
- ukontrollerte bevegelser, i hovedsak i ansiktet eller tungen.
- svimmelhet eller en sterk følelse av å være søvnig. Dette kan føre til økt risiko for skade ved uhell (fall) hos eldre pasienter.
- krampeanfall
- langvarig og smertefull ereksjon (priapisme).

Denne typen legemiddel kan forårsake slike tilstander.

Fortell legen din så snart som mulig dersom du har:

- feber, influensalignende symptomer, sår hals eller en annen infeksjon, da dette kan skyldes et svært lavt antall hvite blodlegemer, som kan kreve at Seroquel Depot må stoppes og/eller at behandling må iverksettes.
- forstoppelse sammen med vedvarende smerter i magen, eller forstoppelse hvor behandling ikke har fungert, siden dette kan føre til en mer alvorlig tilstopping av tarmen.

Selv mordstanker og forverring av din depresjon

Dersom du er deprimert, kan du noen ganger ha tanker om å skade deg selv eller begå selvmord. Disse tankene kan øke når du begynner behandlingen fordi det tar litt tid før denne medisinen begynner å virke. Vanligvis tar det ca to uker, men noen ganger lengre tid før medisinen virker. Slike tanker kan også øke hvis du plutselig slutter å ta medisinen. Det er mer sannsynlig at du tenker på denne måten dersom du er en ung voksen. Informasjon fra kliniske studier har vist en økt risiko for selvmordsrelaterte tanker og/eller selvmordsrelatert adferd hos voksne under 25 år som lider av depresjon.

Dersom du på noe tidspunkt har tanker om å skade deg selv eller begå selvmord, må du kontakte legen din eller et sykehus øyeblikkelig. Det kan være nyttig for deg å fortelle en slektning eller en nær venn at du er deprimert og å be dem lese dette pakningsvedlegget. Du kan be dem si fra til deg dersom de tror at din depresjon er blitt verre, eller om de er bekymret for endringer i oppførselen din.

Vektøkning

Det er sett vektøkning hos pasienter som tar Seroquel Depot. Både du og legen din bør kontrollere vekten din regelmessig.

Barn og ungdom

Seroquel Depot skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Seroquel Depot

Rådfør deg med legen din dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Bruk ikke Seroquel Depot dersom du bruker noen av følgende medisiner:

- Enkelte medisiner mot HIV.
- Azolpreparater (mot soppinfeksjoner).
- Erytromycin eller klaritromycin (mot infeksjoner).
- Nefazodon (mot depresjon).

Fortell legen din det dersom du tar noen av følgende medisiner:

- Epilepsimedisin (f. eks. fenytoin eller karbamazepin).
- Medisiner mot høyt blodtrykk.
- Barbiturater (for søvnvansker).
- Tioridazin eller litium (andre legemidler mot psykose).
- Medisiner som virker inn på hvordan hjertet slår, for eksempel legemidler som kan forårsake en ubalanse i elektrolytter (lavt nivå av kalium eller magnesium) slik som diuretika (vanndrivende piller) eller visse antibiotika (legemidler mot infeksjoner).
- Legemidler som kan føre til forstoppelse.

Snakk med legen din før du slutter å ta noen av dine legemidler.

Inntak av Seroquel Depot sammen med mat, drikke og alkohol

- Seroquel Depot kan påvirkes av mat, og du bør derfor ta tablettene dine minst én time før måltid eller før sengetid.
- Vær forsiktig med alkohol siden kombinasjonen av Seroquel Depot og alkohol kan gjøre deg søvnig.
- Drikk ikke grapefruktjuice når du tar Seroquel Depot. Det kan påvirke hvordan legemidlet virker.

Graviditet og amming

Rådfør deg med legen din før du tar Seroquel Depot dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør ikke bruke Seroquel Depot under graviditet hvis ikke dette har blitt diskutert med legen din. Seroquel Depot bør ikke brukes under amming.

De følgende symptomene, som kan være abstinenssymptomer, kan forekomme hos nyfødte barn når mødrene har brukt Seroquel Depot i det siste trimester (de siste tre månedene av graviditeten): skjelvinger, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, uro, pustevansker og problemer med å ta til seg mat. Dersom barnet ditt utvikler noen av disse symptomene, kan det være nødvendig å kontakte legen din.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil må du snakke med lege eller apotek.

Seroquel Depot kan gjøre at du føler deg søvnig. Kjør ikke bil eller betjen maskiner før du vet hvordan du reagerer på behandlingen.

Seroquel Depot inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose som er en type sukker. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Effekt på screening av legemidler i urin

Dersom urinen din skal screenes for legemidler, så vil inntak av Seroquel kunne gi positive resultater for metadon eller visse legemidler for depresjon som kalles trisykliske antidepressiva (TCA) når visse tester benyttes selv om du ikke tar metadon eller TCA. Dersom dette skjer, kan det tas en mer spesifikk test.

3. Hvordan du bruker Seroquel Depot

Bruk alltid Seroquel Depot nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen din eller apoteket dersom du er usikker. Legen din vil bestemme startdosen. Vedlikeholdsdosen (daglig dose) vil avhenge av sykdommen du har og ditt behov, men vil vanligvis være mellom 150 mg og 800 mg.

- Tablettene dine tas én gang daglig.
- Ikke del, tygg eller knus tablettene.
- Svelg tablettene hele med et glass vann.
- Ta tablettene utenom måltid (minst én time før måltid eller ved sengetid, legen din vil fortelle deg hva som passer best).
- Drikk ikke grapefruktjuice når du tar Seroquel Depot. Det kan påvirke hvordan legemidlet virker.
- Avslutt ikke behandlingen selv om du føler deg bedre, med mindre legen har bedt deg om det.

Leverproblemer

Hvis du har leverproblemer, kan det hende at legen vil endre dosen.

Eldre personer

Hvis du er eldre, kan det hende at legen vil endre dosen.

Bruk hos barn og ungdom

Seroquel Depot bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Dersom du tar for mye av Seroquel Depot

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Dersom du tar mer Seroquel Depot enn legen har forskrevet, kan det være at du vil føle deg søvnig og/eller svimmel, og oppleve unormale hjerteslag. Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart. Ta med deg Seroquel Depot tablettene.

Dersom du har glemt å ta Seroquel Depot

Hvis du glemmer en dose, så ta dosen så snart du kan. Dersom det nærmer seg tidspunktet for neste dose, vent til da. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Seroquel Depot

Dersom du brått avbryter behandlingen med Seroquel Depot kan du oppleve problemer med å sove (søvnløshet), du kan føle deg uvel (kvalm), eller du kan oppleve hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet eller irritabilitet. Det kan hende at legen din foreslår at du reduserer dosen gradvis før du avslutter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Seroquel Depot forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Svimmelhet (kan føre til at du faller), hodepine, munntørrehet.
- Søvnighet (dette kan forsvinne etterhvert som du fortsetter å ta Seroquel Depot) (som kan føre til at du faller).
- Symptomer ved avbrutt behandling (symptomer som kan oppstå når du slutter å ta Seroquel Depot) omfatter problemer med å sove (søvnløshet), kvalme, hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet eller irritabilitet. Gradvis nedtrapping i en periode på minst 1 til 2 uker er tilrådelig.
- Vektøkning.
- Unormale muskelbevegelser. Dette omfatter vanskeligheter med å starte muskelbevegelser, risting, rastløshetsfølelse eller muskelstivhet uten smerte.
- Endringer i mengden av enkelte fettstoffer (tryglyserider og totalkolesterol)

Vanlige bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- Rask hjerterytme.
- En følelse av at hjertet banker veldig hardt, fort eller hopper over slag.
- Forstoppelse, urolig mage, fordøyelsesproblemer.
- Svakhetsfølelse.
- Hevelser i armer eller bein.
- Lavt blodtrykk når du reiser deg. Dette kan medføre svimmelhet eller du kan besvime (kan føre til at du faller).
- Økt nivå av sukker i blodet.
- Sløret syn.
- Unormale drømmer og mareritt.
- Sterkere sultfølelse.
- Irritasjon.
- Tale- og språkforstyrrelser.
- Selvmordstanker og forverret depresjon.
- Kortpustethet.
- Oppkast (hovedsakelig hos eldre).
- Feber.
- Endringer i mengden tyroideahormoner i blodet
- Reduksjon i antall av enkelte typer blodceller
- Økning i mengde leverenzymen målt i blodet
- Økning i mengden av hormonet prolaktin i blodet. Prolaktinøkning kan i sjeldne tilfeller føre til følgende:
 - o Opphovning av brystene og uventet melkeproduksjon hos menn og kvinner.
 - o Uregelmessig eller uteblitt menstruasjon hos kvinner.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- Anfall eller kramper.
- Allergiske reaksjoner som kan inkludere kuler og hevelser i huden, samt hevelser rundt munnen.
- Ubehagelig følelse i beina (også kalt restless-legs syndrom).
- Svelgevansker.
- Ukontrollerte bevegelser, i hovedsak i ansiktet og tungen.
- Seksualproblemer.
- Diabetes.
- Endring i hjertets elektriske aktivitet sett på EKG (forlenget QT-intervall).
- En hjerterytme som er langsommere enn normalt, som kan oppstå ved behandlingsstart og som kan forbindes med lavt blodtrykk og besvimelse.
- Vanskeligheter med å urinere.
- Besvimelse (som kan føre til at du faller).

- Tett nese.
- Reduksjon i antall røde blodceller
- Reduksjon i mengde natrium i blodet

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 1000 personer)

- En kombinasjon av feber, svetting, stive muskler, sterk søvnighet eller besvimelse (en lidelse som kalles "malignt nevroleptikasyndrom").
- Gulfarging av hud og øyne (gulsott).
- Leverbetennelse (hepatitt).
- Langvarig og smertefull ereksjon (priapisme).
- Opphovning av brystene og uventet melkeproduksjon (galaktore).
- Menstruasjonsforstyrrelse.
- Blodpropper i venene, spesielt i bena (symptomer som hovenhet, smerte og rødhet), som kan føres videre til lungene og forårsake brystmerter og pusteproblemer. Om du får slike symptomer, må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.
- Du går i søvne, snakker i søvne eller gjør andre ting mens du sover.
- Redusert kroppstemperatur (hypotermi).
- Betennelse i bukspyttkjertelen.
- En tilstand (kalt "metabolsk syndrom") der du kan ha en kombinasjon av 3 eller flere av følgende: økt mengde fett rundt magen, reduksjon i "godt kolesterol" (HDL-C), en økning i en type fett i blodet, kalt triglyserider, høyt blodtrykk og en økning i blodsukkeret.
- Kombinasjon av feber, influensalignende symptomer, sår hals eller annen infeksjon, med et svært lavt antall hvite blodlegemer, en tilstand som kalles agranulocytose.
- Blokkering av tarmen.
- Økt blodkreatinfosfokinase (en substans fra musklene).

Svært sjeldne bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 10000 personer).

- Kraftig utslett, blemmer eller røde flekker på huden.
- Alvorlig allergisk reaksjon (kalt anafylaksi) som kan medføre pustevansker eller sjokk.
- Rask hevelse i huden, vanligvis rundt øyne, lepper eller tunge (angioødem).
- En alvorlig blæredannende tilstand i huden, munnen, øynene og kjønnsorganene (Steven-Johnsons syndrom).
- Utilstrekkelig utskillelse av et hormon som kontrollerer urinvolum.
- Nedbrytning av muskelfibre og smerte i musklene (rabdomyolyse).
- Forverring av pre-eksisterende diabetes.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Hudutslett med uregelmessige røde flekker (erythema multiforme).
- Alvorlig plutselig allergisk reaksjon med symptomer som feber og blemmer på huden og avskalling av hud (toksisk epidermal nekrolyse).
- Abstinenssymptomer kan forekomme hos nyfødte barn når mødre har brukt Seroquel Depot i løpet av graviditeten.

Den gruppen av legemidler som Seroquel Depot tilhører, kan forårsake hjerterytmeproblemer som kan være alvorlige og som i svært alvorlige tilfeller kan være dødelige.

Enkelte bivirkninger oppdages bare dersom man tar en blodprøve. Dette inkluderer endring i mengden av enkelte typer fett (triglyserider og totalkolesterol) eller sukker i blodet, endringer i mengden tyreoidahormoner i blodet, økning i leverenzymmer, reduksjon i antallet av enkelte typer blodceller, redusert antall røde blodlegemer, økt blodkreatinin-fosfokinase (et stoff i musklene), redusert mengde natrium i blodet og økt mengde av et hormon som kalles prolaktin, i blodet. Økning i hormonet prolaktin kan i sjeldne tilfeller føre til:

- Opphovning av brystene og uventet melkeproduksjon hos menn og kvinner.
- Uregelmessig eller uteblitt menstruasjon hos kvinner.

Legen din kan fra tid til annen be om å få ta blodprøver av deg.

Bivirkninger hos barn og ungdom

De samme bivirkningene som kan oppstå hos voksne kan også oppstå hos barn og ungdom.

Følgende bivirkninger har vært sett oftere hos barn og ungdom eller har ikke vært sett hos voksne:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- Økt mengde av et hormon som heter prolaktin i blodet. Økningen i hormonet prolaktin kan i sjeldne tilfeller føre til følgende:
 - o At gutter og jenter får hevelse i brystene og uventet produserer brystmelk
 - o At jenter ikke har månedlig menstruasjon eller får uregelmessig menstruasjon
- Økt appetitt
- Oppkast.
- Unormale muskelbevegelser. Dette inkluderer vanskeligheter med å starte muskelbevegelser, skjelving, rastløshet eller muskelstivhet uten smerter.
- Økt blodtrykk.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 10 personer):

- Svakhetsfølelse, besvimelse (kan føre til at du faller).
- Tett nese.
- Følelse av irritasjon.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: \[www.legemiddelverket.no/pasientmelding\]\(http://www.legemiddelverket.no/pasientmelding\)](http://meldeskjema.no). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Seroquel Depot

- Dette legemidlet oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter den utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Seroquel Depot krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Seroquel Depot

- Virkestoffet er kvetiapin. Seroquel Depot inneholder 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg eller 400 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat).
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumsitrat, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, hypromellose.
 - Tablettedrasjering: hypromellose, makrogol, titandioksid (E171). 50 mg, 200 mg og 300 mg tablettene inneholder også gult jernoksid (E172), og 50 mg tablettene inneholder rødt jernoksid (E172).

Hvordan Seroquel Depot ser ut og innholdet i pakningen

Alle depottablettene er avlange, kapselformede og markert med XR og styrken. 50 mg tablettene er ferskenfarget, 150 mg tablettene er hvite, 200 mg tablettene er gule, 300 mg tablettene er lysegule og 400 mg tablettene er hvite.

Pakningsstørrelser på 10, 30, 50, 60 og 100 tabletter er registrert for alle styrker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

<[Fylles ut nasjonalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

Dette legemidlet er godkjent i medlemslandene i EU/EØS med følgende navn:

Seroquel XR: Belgia, Kypros, Estland, Hellas, Irland, Latvia, Litauen, Luxemburg, Malta, Nederland, Romania, Slovakia, Ungarn og Østerrike.

Seroquel Prolong: Danmark, Finland, Island, Spania, Tsjekkia og Tyskland (Seroquel Prolong® 50 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 150 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 200 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 300 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 400 mg Retardtabletten).

Seroquel Depot: Norge og Sverige.

Seroquel SR: Portugal og Slovenia.

Seroquel XL: Storbritannia.

Seroquel compresse a rilascio prolungato: Italia.

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/YYYY}.