

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
AT- Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Österrike	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	depottabletter	oral
AT- Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Österrike	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	depottabletter	oral
AT- Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Österrike	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	depottabletter	oral
AT- Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Österrike	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	depottabletter	oral
AT- Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Österrike	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	depottabletter	oral
BE-Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 50 mg – prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
BE-Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 150 mg – prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
BE-Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 200 mg – prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
BE-Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 300 mg – prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral
BE-Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 400 mg – prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral
CY-Cypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Storbritannien	Seroquel XR 50 mg – prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
CY-Cypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Storbritannien	Seroquel XR 200 mg – prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral
CY-Cypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Storbritannien	Seroquel XR 300 mg – prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral
CY-Cypern	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Storbritannien	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	depottabletter	oral
DE-Tyskland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Tyskland	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
DE-Tyskland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Tyskland	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	depottabletter	oral
DE-Tyskland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Tyskland	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	depottabletter	oral
DE-Tyskland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Tyskland	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	depottabletter	oral
DE-Tyskland	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Tyskland	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	depottabletter	oral
DK - Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
DK - Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
DK - Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral
DK - Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
DK - Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral
EL-Grekland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grækenland	Seroquel XR 50 mg	50 mg	depottabletter	oral
EL- Grekland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grekland	Seroquel XR 150 mg	150 mg	depottabletter	oral
EL- Grekland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grekland	Seroquel XR 200 mg	200 mg	depottabletter	oral
EL- Grekland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grekland	Seroquel XR 300 mg	300 mg	depottabletter	oral
EL- Grekland	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grekland	Seroquel XR 400 mg	400 mg	depottabletter	oral
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	depottabletter	oral
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	depottabletter	oral
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	depottabletter	oral
ES- Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	depottabletter	oral
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	depottabletter	oral
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	depottabletter	oral
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	depottabletter	oral
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	depottabletter	oral
IS-Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	Seroquel Prolong	50 mg	depottabletter	oral
IS-Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	Seroquel Prolong	150 mg	depottabletter	oral
IS-Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	Seroquel Prolong	200 mg	depottabletter	oral
IS-Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	Seroquel Prolong	300 mg	depottabletter	oral
IS-Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	Seroquel Prolong	400 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
IE-Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Storbritannien	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
IE-Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Storbritannien	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
IE-Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Storbritannien	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral
IE-Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Storbritannien	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral
IE-Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Storbritannien	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgien	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
NL-Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	depottabletter	oral
NL-Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	depottabletter	oral
NL-Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	depottabletter	oral
NL-Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	depottabletter	oral
NL-Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	depottabletter	oral
NO-Norge	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norge	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	depottabletter	oral
NO-Norge	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norge	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	depottabletter	oral
NO-Norge	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norge	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
NO-Norge	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norge	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	depottabletter	oral
NO-Norge	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norge	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	depottabletter	oral
PL-Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Storbritannien	Seroquel XR	50 mg	depottabletter	oral
PL-Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Storbritannien	Seroquel XR	150 mg	depottabletter	oral
PL-Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Storbritannien	Seroquel XR	200 mg	depottabletter	oral
PL-Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Storbritannien	Seroquel XR	300 mg	depottabletter	oral
PL-Polen	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Storbritannien	Seroquel XR	400 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
PT-Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	50 mg	depottabletter	oral
PT-Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	150 mg	depottabletter	oral
PT-Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	200 mg	depottabletter	oral
PT-Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	300 mg	depottabletter	oral
PT-Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	400 mg	depottabletter	oral

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
SE-Sverige	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sverige	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	depottabletter	oral
SE-Sverige	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sverige	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	depottabletter	oral
SE-Sverige	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sverige	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	depottabletter	oral
SE-Sverige	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sverige	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	depottabletter	oral
SE-Sverige	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sverige	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	depottabletter	oral

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV SEROQUEL XR MED SYNONYMER (se bilaga I)

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotikum, som tillsammans med sin aktiva metabolit, norquetiapin, interagerar med flera neurotransmittorreceptorer. Liksom för andra antipsykotika är den exakta verkningsmekanismen för quetiapin okänd, men kombinationen av receptorantagonism med en högre selektivitet för serotonin 5HT₂- än för dopamin D₂-receptorer kan bidra till dess psykotropa aktivitet och stämningsstabiliserande egenskaper.

Seroquel (quetiapinfumarat) depottabletter (XR) i styrkorna 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg och 400 mg är godkända i Europeiska unionen genom förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande för följande indikationer:

- behandling av schizofreni, inklusive för att förhindra återfall hos stabila schizofrena patienter som har stått på Seroquel XR
- behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom
- behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom
- för att förhindra återfall hos patienter med bipolär sjukdom, hos patienter vars maniska eller depressiva episod har svarat på behandling med quetiapin.

En ansökan om typ II-ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Seroquel XR (NL/H/156/08-011/II/058), inlämnad av innehavaren av godkännande för försäljning, AstraZeneca AB, enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande, till att inkludera behandling av återkommande episoder hos patienter med egentlig depression, exkludera användningen som inledande behandling och använda det när patienter inte kan behandlas tillfredsställande med alternativ antidepressiv behandling avslogs av alla berörda medlemsstater den 15 maj 2009.

Den 22 maj 2009 inledde innehavaren av godkännande för försäljning ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 6.13 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 och anmodade CHMP att överväga om det är lämpligt att introducera Seroquel XR i dosen 50–300 mg/dag till en population av patienter med egentlig depression, exkludera användningen som inledande behandling och använda det när patienter inte kan behandlas på lämpligt sätt med alternativ antidepressiv behandling.

CHMP genomförde en ny utvärdering av de uppgifter som inlämnats av innehavaren av godkännande för försäljning i typ II-ändringen enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande, ytterligare information som lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning i skriftliga och muntliga förklaringar under detta hänskjutningsförfarande.

Effekt

Sex studier av preparatet som monoterapi och två studier som tilläggsbehandling inlämnades av innehavaren av godkännande för försäljning.

I fem placebokontrollerade monoterapistudier (inklusive en studie på äldre försökspersoner) visades effekterna av quetiapin i en obegränsad population med egentlig depression. I de två studierna med tilläggsbehandling till patienter med otillräckligt svar på minst ett inledande antidepressivt medel, uppvisades statistiskt och kliniskt relevanta effekter av quetiapin jämfört med placebo. I studien av återfallsprevention (monoterapi), även denna utförd på en obegränsad population med egentlig depression men efter 14 till 26 veckors öppen behandling, randomiserades patienter som svarade på behandlingen till fortsatt behandling med quetiapin eller placebo i upp till 52 veckor. Studien visade signifikanta och kliniskt relevanta resultat till fördel för aktiv behandling.

Baserat på tillgängliga uppgifter och efter att ha konsulterat den rådgivande gruppen för klinisk neurovetenskap (SAG-CNS) fann CHMP att effekten vid den terapeutiska indikation som innehavaren av godkännande för försäljning ansökt om, dvs. som monoterapi till patienter med återkommande egentliga depressionsepisoder, vilka inte kan kontrolleras med alternativa antidepressiva medel, inte tydligt hade studerats i de genomförda studierna. Målpopulationen har inte studerats i de

placebokontrollerade monoterapistudierna och den potentiellt bättre säkerhetsprofilen hos alternativa antidepressiva medel uteslöt en positiv balans mellan effekt och säkerhet för den yrkade indikationen.

Kommittén konstaterades trots detta att stödjande indirekta bevis tyder på att en effekt kan förväntas efter nuvarande eller tidigare svikt (otillräckligt svar eller intolerans) med ett eller två antidepressiva medel. Därför övervägdes den potentiella nyttan som tilläggsbehandling.

Den kortvariga effekt som visades i de två studierna med tilläggsbehandling till patienter med otillfredsställande svar på inledande antidepressiv monoterapi gav en positiv motvikt till den redan kända säkerhetsprofilen för quetiapin. Trots att uppgifter om långtidseffekt vid tilläggsbehandling saknas godkände CHMP extrapolering från monoterapi studien av återfallsprevention.

CHMP drog slutsatsen att det finns en potentiell nytta vid användning av quetiapin som tilläggsbehandling av egentliga depressionsepisoder hos patienter med egentlig depression som visar suboptimalt svar på antidepressiv monoterapi.

Säkerhet

Säkerhetsprofilen i populationen med egentlig depression visade sig överensstämma med den redan kända säkerhetsprofilen för quetiapin vid andra indikationer.

Korttidsstudierna med monoterapi visade att patienter som behandlades med quetiapin hade fler biverkningar och högre bortfallsfrekvens på grund av biverkningar jämfört med de aktiva kontrolls substanserna – de selektiva serotoninåterupptagshämmarna – duloxetin och escitalopram. De vanligaste biverkningarna med quetiapin var muntorrhet, sederig och somnolens, medan illamående och huvudvärk var vanligare med de aktiva kontrolls substanserna.

Den totala säkerhetsprofilen hos äldre patienter liknade den hos yngre vuxna patienter, men en högre frekvens av somnolens, yrsel och extrapyramidala symtom (EPS) observerades.

Det finns inte några aktiva kontrollerade långsiktiga säkerhetsdata vid egentlig depression och placebokontrollerade randomiserade utsättningsdata är av begränsat värde på grund av minskat antal patienter på sikt. Trots det konstaterade CHMP att biverkningsmönstret i den randomiserade fasen av denna studie liknade det som man sett i korttidsstudierna.

CHMP drog slutsatsen att säkerhetsprofilen för tilläggsbehandling i korttidsstudier liknade den säkerhet som visats för monoterapi. Kommittén enades dock om att det behövs långtidssäkerhet för tilläggsbehandling med hänsyn till det potentiellt högre antalet möjliga kombinationer och de identifierade potentiella långsiktiga säkerhetsproblemen (dvs. metaboliska förändringar och EPS-relaterade händelser). CHMP enades om att de potentiella långsiktiga säkerhetsproblemen kan hanteras genom uppdaterade varningar i produktinformationen och genom insamling av uppgifter från redan pågående och nya säkerhetsstudier efter godkännandet, vilka inkluderas i den uppdaterade riskhanteringsplanen.

Baserat på ovanstående, anses förhållandet nytta/risk vara positivt för Seroquel XR som tilläggsbehandling av egentliga depressionsepisoder hos patienter med egentlig depression, vilka har visat suboptimalt svar på inledande antidepressiv monoterapi enligt villkor i godkännandet för försäljning.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN OCH BIPACKSEDELN

CHMP förordar beviljande av ändringen av godkännandet/godkännandena för försäljning för vilket/vilka produktresumé och bipacksedel återfinns i bilaga III för Seroquel XR med synonymer (se bilaga I) och i enlighet med de villkor som anges i bilaga IV, med beaktande av följande:

- Kommittén behandlade hänskjutandet för Seroquel XR med synonymer, vilket gjorts i enlighet med artikel 6.13 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 och vilket inleddes av innehavaren av godkännande för försäljning (se bilaga I).
- CHMP övervägde om det var lämpligt att introducera Seroquel XR 50–300 mg/dag i en population av patienter med egentlig depression, exkludera användningen som inledande behandling och använda det när patienter inte kan behandlas på lämpligt sätt med alternativ antidepressiv behandling.
- Kommittén övervägde alla tillgängliga uppgifter som lämnats om quetiapins säkerhet och effekt.
- CHMP ansåg att relevanta effekter har visats när det gäller tilläggsbehandling till patienter som inte svarat på minst en antidepressiv behandling. Även om uppgifter om långtidseffekt saknas drog kommittén slutsatsen att det var acceptabelt att extrapolera data om underhållsbehandling från monoterapistudierna.
- CHMP drog vidare slutsatsen att även om uppgifter om långtidssäkerhet saknas, kommer de potentiella långsiktiga säkerhetsproblemen (särskilt metaboliska förändringar, EPS-relaterade händelser) inklusive de potentiellt möjliga kombinationerna av quetiapin som tilläggsbehandling att hanteras på lämpligt sätt genom insamling av uppgifter från redan pågående och nya säkerhetsstudier efter för försäljning, vilka inkluderas i den uppdaterade riskhanteringsplanen.
- CHMP kom fram till ett positivt nytta/risk-förhållande för Seroquel XR som tilläggsbehandling av egentliga depressionsepisoder hos patienter med egentlig depression, vilka har visat suboptimalt svar på inledande antidepressiv monoterapi, efter att ha övervägt säkerhetsprofilen för Seroquel.
- CHMP drog slutsatsen att produktinformationen för quetiapin ska spegla den nuvarande bristen på långtidsdata för quetiapin som tilläggsbehandling av egentliga depressionsepisoder hos patienter med egentlig depression, vilka har visat suboptimalt svar på inledande antidepressiv monoterapi. Kommittén rekommenderade därför ändringar i relevanta avsnitt av produktresumén och bipacksedeln.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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 OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Seroquel Depot 50 mg innehåller 50 mg quetiapin (som quetiapinfumarat)
Hjälpämne: 119 mg laktos (anhydrat) per tablett
Seroquel Depot 150 mg innehåller 150 mg quetiapin (som quetiapinfumarat)
Hjälpämne: 71 mg laktos (anhydrat) per tablett
Seroquel Depot 200 mg innehåller 200 mg quetiapin (som quetiapinfumarat)
Hjälpämne: 50 mg laktos (anhydrat) per tablett
Seroquel Depot 300 mg innehåller 300 mg quetiapin (som quetiapinfumarat)
Hjälpämne: 47 mg laktos (anhydrat) per tablett
Seroquel Depot 400 mg innehåller 400 mg quetiapin (som quetiapinfumarat)
Hjälpämne: 15 mg laktos (anhydrat) per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

Seroquel Depot 50 mg tabletter är persikofärgade och präglade med "XR 50" på ena sidan.
Seroquel Depot 150 mg tabletter är vita och präglade med "XR 150" på ena sidan.
Seroquel Depot 200 mg tabletter är gula och präglade med "XR 200" på ena sidan.
Seroquel Depot 300 mg tabletter är ljusgula och präglade med "XR 300" på ena sidan.
Seroquel Depot 400 mg tabletter är vita och präglade med "XR 400" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Seroquel Depot är indicerat för:

- behandling av schizofreni. Underhållsbehandling förebygger återfall hos patienter med schizofreni i stabil sjukdomsfas som redan är inställda på Seroquel Depot.
- behandling av bipolär sjukdom:
 - vid behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom
 - vid behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom
 - för att förhindra återfall i skov vid bipolär sjukdom hos patienter som tidigare svarat på behandling med quetiapin under maniska eller depressiva episoder
- tilläggsbehandling av depressiva episoder hos patienter med egentlig depression (MDD) som erhållit ett suboptimalt svar på antidepressiva i monoterapi (se avsnitt 5.1). Innan behandlingen sätts in skall läkaren beakta Seroquel Depot:s säkerhetsprofil (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Det finns olika doseringsscheman för varje indikation. Det måste därför garanteras att patienterna får tydlig information om lämplig dosering för deras tillstånd.

Seroquel Depot ska tas en gång dagligen, utan föda. Tabletterna ska sväljas hela och inte delas, krossas eller tuggas.

Vuxna:

För behandling av schizofreni och måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom

Seroquel Depot ska tas minst 1 timme före måltid. Startdosen är 300 mg dag 1 och 600 mg dag 2. Rekommenderad daglig dos är 600 mg, men dosen kan justeras till 800 mg per dag om det är kliniskt motiverat. Dosen ska justeras inom det effektiva dosintervallet 400 mg till 800 mg per dag, beroende på kliniskt svar och patientens tolerans. Vid underhållsbehandling av schizofreni krävs ingen dosjustering.

För behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom

Seroquel Depot ska tas till natten. Den totala dygnsdosen för de 4 första dagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4). Rekommenderad daglig dos är 300 mg. I kliniska studier sågs ingen ytterligare behandlingsfördel för gruppen som fick 600 mg jämfört med gruppen som fick 300 mg (se avsnitt 5.1). På individnivå kan dock, för enskilda patienter, ett bättre behandlingsresultat uppnås med 600 mg. Behandling med högre doser än 300 mg ska ordinerar av läkare med erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom. Kliniska studier har visat att en dosreduktion till 200 mg kan övervägas vid eventuella toleransproblem på individnivå.

För att förhindra återfall i skov vid bipolär sjukdom

För att förhindra återfall i maniska, depressiva eller blandade episoder ska patienter, som svarat på behandling med Seroquel Depot vid akut behandling av bipolär sjukdom, fortsätta behandling med samma dos administrerad till natten. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans kan dosen justeras mellan 300 och 800 mg/dag. Det är viktigt att den lägsta effektiva dosen används för underhållsbehandling.

Som tilläggsbehandling av depressiva episoder vid egentlig depression:

Seroquel Depot ska tas före sänggående. Dygnsdosen vid behandlingsstart är 50 mg (dag 1 och 2), samt 150 mg (dag 3 och 4). Antidepressiv effekt sågs vid 150 och 300 mg/dag i korttidsstudier vid tilläggsbehandling (tillsammans med amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin och venlafaxin – se avsnitt 5.1) och vid 50 mg/dag i korttidsstudier vid monoterapi. Det föreligger en förhöjd risk för biverkningar vid högre doser. Klinikern måste därför se till att lägsta effektiva dos, med start vid 50 mg/dag, används vid behandlingen. Behovet av att höja dosen från 150 till 300 mg/dag måste baseras på en bedömning av den enskilda patienten.

Byte från Seroquel tabletter

För en enklare dosering, kan patienter som står på uppdelade doser av Seroquel tabletter byta till Seroquel Depot med samma totala dagliga dos taget en gång dagligen. Individuell dosjustering kan bli nödvändig.

Äldre

Liksom andra antipsykotika och antidepressiva bör Seroquel Depot användas med försiktighet av äldre, särskilt i början av behandlingen. Titreringshastigheten för Seroquel Depot kan behöva vara långsammare och doserna lägre än vad som används till yngre patienter. Medelplasma-clearance för quetiapin var 30-50 % lägre hos äldre jämfört med yngre patienter. Äldre patienter bör inleda med 50 mg/dag. Dosen kan ökas med 50 mg/dag upp till en effektiv dos, beroende på kliniskt svar och tolerans hos den enskilda patienten.

Hos äldre patienter med depressiva episoder vid egentlig depression ska doseringen inledas med 50 mg/dag (dag 1–3), vilket höjs till 100 mg/dag (dag 4) och 150 mg/dag (dag 8). Den lägsta effektiva dosen, med start vid 50 mg/dag, skall användas. Om det, baserat på bedömningen av den enskilda patienten, krävs en doshöjning till 300 mg/dag, får denna ej ske tidigare än behandlingsdag 22.

Säkerhet och effekt har inte utvärderats för patienter över 65 år med depressiva episoder vid bipolär sjukdom.

Barn och ungdomar

Seroquel Depot rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna grupp. Tillgängliga evidens från placebokontrollerade kliniska studier med Seroquel presenteras i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Seroquel Depot ska därför användas med försiktighet av patienter med känd leverfunktionsnedsättning, särskilt i början av behandlingen. Patienter med leverfunktionsnedsättning bör inleda behandlingen med 50 mg/dag. Dosen kan ökas med 50 mg/dag upp till en effektiv dos beroende på kliniskt svar och tolerans hos den enskilda patienten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

Samtidig administrering av hämmare av cytokrom P450 3A4, såsom HIV-proteashämmare, azol-antimykotika, erytromycin, klaritromycin och nefazodon är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom Seroquel Depot är indicerat för behandling av schizofreni, bipolär sjukdom och som tilläggsbehandling vid depressiva episoder hos patienter med egentlig depression, ska säkerhetsprofilen beaktas med hänsyn till den enskilda patientens diagnos och den administrerade dosen.

Långsiktig effekt och säkerhet hos patienter med egentlig depression har inte utvärderats vid tilläggsbehandling, däremot har långsiktig effekt och säkerhet utvärderats hos vuxna patienter vid monoterapi (se avsnitt 5.1).

Barn och ungdomar (10-17 år)

Seroquel Depot rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna grupp. Kliniska studier med Seroquel har visat att det utöver den kända säkerhetsprofil som identifierats för vuxna (se avsnitt 4.8) även fanns vissa biverkningar som uppträdde i högre frekvens hos barn och ungdomar jämfört med vuxna (ökad aptit, förhöjt serumprolaktin och extrapyramidala symtom), och en biverkning identifierades som ej tidigare hade setts i studierna på vuxna (blodtryckshöjning). Man såg även förändringar i sköldkörtelns funktion i tester hos barn och ungdomar.

Dessutom har man ej studerat de långsiktiga säkerhetseffekterna på tillväxt och mognad av behandling med Seroquel längre än 26 veckor. De långsiktiga effekterna på kognitiv och beteendemässig utveckling är ej kända.

I placebokontrollerade kliniska studier på barn och ungdomar behandlade med Seroquel var quetiapin associerat med en förhöjd incidens av extrapyramidala symtom (EPS) jämfört med placebo hos patienter som behandlades för schizofreni och bipolär mani (se avsnitt 4.8).

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depressiva episoder är förknippade med en ökad risk för suicidtankar, självskadebeteende och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första veckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten följas noggrant tills dess att förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen. Läkare bör

även beakta eventuell risk för suicidrelaterat beteende efter abrupt utsättning av quetiapinbehandling, med hänsyn till de kända riskfaktorerna för den behandlade sjukdomen.

Andra psykiatriska tillstånd som Seroquel Depot ordineras för kan också vara förenade med en förhöjd risk för självmordsrelaterade händelser. Dessutom kan dessa tillstånd vara komorbida vid episoder av egentlig depression. Samma försiktighetsåtgärder som iakttas vid behandling av patienter med episoder av egentlig depression ska därför iakttas vid behandling av andra psykiatriska sjukdomar.

Patienter med självmordsrelaterade händelser i anamnesen, eller som uppvisar en avsevärd grad av suicidtankar innan behandlingen inleds, är kända att löpa större risk för självmordstankar eller självmordsförsök och måste övervakas noggrant under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva medel på vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar visade en förhöjd risk för självmordsbeteende med antidepressiva jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienterna, i synnerhet högriskpatienterna, måste övervakas noggrant under läkemedelsbehandlingen, speciellt i början av behandlingen och efter dosändringar. Patienter (och vårdgivare till patienter) bör informeras om behovet av att vara uppmärksam på klinisk försämring, självmordsbeteende eller självmordstankar och ovanliga beteendeförändringar, och att omedelbart söka läkare om sådana symtom uppträder.

I placebokontrollerade korttidsstudier av patienter med depressiva episoder vid bipolära sjukdomar observerades en ökad risk för självmordsrelaterade händelser hos unga vuxna patienter (yngre än 25 år) som behandlades med quetiapin jämfört med de som behandlades med placebo (3,0 % respektive 0 %). I kliniska studier av patienter med egentlig depression var incidensen av självmordsrelaterade händelser hos unga vuxna patienter (yngre än 25 år) 2,1 % (3/144) för quetiapin och 1,3 % (1/75) för placebo.

Extrapyramidala symtom

I placebokontrollerade kliniska studier på vuxna patienter sågs en ökad förekomst av extrapyramidala symtom (EPS) vid behandling med quetiapin jämfört med placebo hos patienter med depressiv episod vid bipolär sjukdom och egentlig depression (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Användning av quetiapin har varit förenad med utveckling av akatisi, kännetecknad av en subjektivt obehaglig eller besvärande rastlöshet och ett behov av att röra sig som ofta åtföljs av en oförmåga att sitta eller stå stilla. Det är mest sannolikt att detta uppträder under de första veckorna av behandlingen. För patienter som utvecklar dessa symtom kan en dosstegring vara skadlig.

Tardiv dyskinesi

Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder bör man överväga att reducera dosen eller avbryta behandlingen med Seroquel Depot. Symtom på tardiv dyskinesi kan förvärras eller uppstå även efter avbruten behandling (se avsnitt 4.8).

Somnolens och yrsel

Behandling med quetiapin har förknippats med somnolens och liknande symtom, såsom sedering (se avsnitt 4.8). I kliniska studier med behandling av patienter med bipolär depression och egentlig depression kom symtomdebuten vanligtvis inom de tre första dagarna och var övervägande av mild till måttlig intensitet. Patienter med bipolär depression och patienter med depressiva episoder vid egentlig depression som får en betydande somnolens kan behöva mer frekvent läkarkontakt i minst 2 veckor från tillslag av somnolens eller till dess att symtomen avtar, och utsättning av behandlingen kan övervägas.

Quetiapinbehandling har förknippats med ortostatisk hypotension och relaterad yrsel (se avsnitt 4.8) vilka liksom somnolens vanligen sätter in under den initiala dositeringsperioden. Detta skulle kunna öka förekomsten av skador till följd av olycka (fall), speciellt i den äldre populationen. Man ska därför råda patienterna att vara försiktiga tills de känner till de eventuella biverkningarna av medicineringen.

Kardiovaskulär sjukdom

Seroquel Depot ska användas med försiktighet av patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom och av patienter som är predisponerade för hypotoni. Quetiapin kan inducera ortostatisk hypotoni, särskilt under initial dositeringsperiod. Dosreduktion eller långsammare titreringshastighet bör övervägas om patienten får ortostatisk hypotoni. Långsammare titreringshastighet kan övervägas för patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom.

Kramper

I kliniska studier sågs ingen skillnad i krampfrekvens mellan quetiapin och placebo. Liksom med andra antipsykotika bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med känd benägenhet för kramper (Se avsnitt 4.8).

Maligt neuroleptikasyndrom (MNS)

Maligt neuroleptikasyndrom har setts i samband med antipsykotisk behandling, inklusive behandling med quetiapin (se avsnitt 4.8). Kliniska symptom innefattar hypertermi, förändrad mental status, muskelstelhet, autonom instabilitet och stegring av kreatinfosfokinas. Om MNS inträffar bör behandlingen med Seroquel Depot avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas.

Svår neutropeni

Svår neutropeni (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) har i ovanliga fall rapporterats i kliniska studier med quetiapin. De flesta fallen av svår neutropeni har uppkommit inom de första behandlingsmånaderna. Det fanns inget tydligt dossamband. Erfarenhet efter marknadsintroduktion har visat att leukopeni och/eller neutropeni försvinner vid utsättning av quetiapin. Möjliga riskfaktorer för neutropeni inkluderar redan låg halt av vita blodkroppar och tidigare läkemedelsinducerad neutropeni. Behandling med quetiapin ska avbrytas hos patienter med neutrofilantal $<1,0 \times 10^9/l$. Patienterna ska observeras med avseende på tecken och symtom på infektion och neutrofilantalet ska följas (tills det överstiger $1,5 \times 10^9/l$) (se avsnitt 5.1).

Interaktioner

Se också avsnitt 4.5.

Samtidig administrering av quetiapin och en kraftfull inducerare av leverenzym, såsom karbamazepin eller fenytoin, sänker avsevärt plasmakoncentrationen av quetiapin. Detta kan påverka effekten av quetiapin. Behandling med Seroquel Depot av patienter som använder enzyminducerare bör bara initieras om läkaren anser att fördelarna med Seroquel överväger risken vid utsättande av behandlingen med enzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t ex natriumvalproat).

Vikt

Viktuppgång har rapporterats hos patienter som har behandlats med quetiapin och bör övervakas och hanteras på kliniskt lämpligt sätt i enlighet med använda riktlinjer för antipsykotika (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Hyperglykemi

Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, ibland förenad med ketoacidosis eller koma, har rapporterats i sällsynta fall, inklusive några fatala fall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en tidigare viktökning rapporterats som kan vara en predisponerande faktor. Tillämplig klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med använda riktlinjer för antipsykotika. Patienter som behandlas med någon typ av antipsykotiska medel, inklusive quetiapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för diabetes mellitus ska kontrolleras regelbundet, med avseende på försämrade glukoskontroll. Patientens vikt skall kontrolleras regelbundet.

Lipider

Förhöjda nivåer av triglycerider, LDL- och totalt kolesterol, samt sänkta nivåer av HDL-kolesterol har observerats i kliniska prövningar med quetiapin (se avsnitt 4.8). Förändrade lipidnivåer ska hanteras efter klinisk bedömning.

Metabola risker

Med förändringar i vikt, blodglukos (se *Hyperglykemi*) och lipider som setts i kliniska prövningar kan det möjligen ske en försämring i metabol riskprofil för enskilda patienter, vilket ska hanteras efter klinisk bedömning (se även avsnitt 4.8).

QT-förlängning

I kliniska studier och vid användning i enlighet med produktresumén förknippades inte quetiapin med en bestående ökning av absoluta QT-intervall. Efter marknadsintroduktion har förlängt QT-intervall rapporterats för quetiapin i terapeutiska doser (se avsnitt 4.8) och vid överdosering (se avsnitt 4.9). I likhet med andra antipsykotiska läkemedel bör man vara försiktig då quetiapin förskrivs till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller med QT-förlängning i familjehistoriken. Försiktighet bör också iaktas när quetiapin antingen förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, eller vid samtidig administrering av neuroleptika, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

Utsättning

Akuta utsättningssymtom såsom sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och irritabilitet har beskrivits efter abrupt utsättning av quetiapin. En gradvis utsättning under en period på minst en till två veckor rekommenderas (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Seroquel Depot är inte godkänt för behandling av patienter med demensrelaterad psykos.

I randomiserade placebokontrollerade studier har man för några atypiska antipsykotika sett en cirka trefaldigt ökad risk för cerebrovaskulära biverkningar bland demenspatienter. Verkningsmekanismen för denna ökade risk är okänd. En ökad risk kan inte exkluderas för andra antipsykotika eller för andra patientgrupper. Seroquel Depot bör användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

I en meta-analys med atypiska antipsykotiska läkemedel har det rapporterats att äldre patienter med demensrelaterad psykos lider högre risk att dö jämfört med placebo. I två 10-veckors placebokontrollerade quetiapin-studier med samma patientgrupp (n=710; medelålder: 83 år; räckvidd: 56-99 år) var dock dödligheten bland patienter behandlade med quetiapin 5,5 % jämfört med 3,2 % i placebogruppen. Patienterna i dessa studier dog av en mängd olika skäl, i enlighet med vad som kunde förväntas för denna grupp. Dessa data ger inget stöd för ett direkt samband mellan behandling med quetiapin och dödsfall hos äldre patienter med demens.

Dysfagi

Dysfagi (se avsnitt 4.8) har rapporterats vid användning av quetiapin. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med risk för aspirationspneumoni.

Venös tromboembolism (VTE)

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats under behandling med antipsykotika. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE bör alla eventuella riskfaktorer för VTE utredas före och under behandling med Seroquel Depot, och förebyggande åtgärder vidtas.

Ytterligare information

Det finns begränsade data för quetiapin i kombination med valproat eller litium vid behandling av akuta maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl (se avsnitt 4.8 och 5.1). Additiv effekt visades i 3:e behandlingsveckan.

Laktos

Seroquel Depot tabletter innehåller laktos. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av quetiapins effekter på det centrala nervsystemet, bör Seroquel Depot användas med försiktighet i kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Cytokrom P450 3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. I en interaktionsstudie på friska frivilliga sågs en 5- till 8-faldig ökning av AUC vid samtidig administrering av quetiapin (25 mg) och ketokonazol, en hämmare av CYP 3A4. Samtidig användning av quetiapin och hämmare av CYP 3A4 är därför kontraindicerat. Det är inte heller rekommenderat att konsumera grapefruktjuice under pågående terapi med quetiapin.

En multipeldos-studie på patienter utfördes med syfte att utreda farmakokinetiken för quetiapin givet före och under behandling med karbamazepin, en känd inducerare av leverenzym. Studien visade att samtidig administrering av karbamazepin signifikant ökar clearance för quetiapin. Denna ökning av clearance minskade systemisk exponering för quetiapin (mätt som AUC) till ett medelvärde på 13 % av den exponering som ses vid administrering av enbart quetiapin, och en ännu kraftigare minskning sågs hos vissa patienter. Denna interaktion kan leda till lägre plasma-koncentrationer, vilket kan påverka effekten av Seroquel Depot. Samtidig användning av quetiapin och fenytoin (en annan mikrosomal enzyminducerare) gav kraftigt ökat clearance för quetiapin med ca 450 %. Seroquel Depot-behandling av patienter som använder enzyminducerare, bör bara inledas om läkaren anser att fördelarna med Seroquel Depot överväger risken vid utsättande av behandlingen med enzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t ex natriumvalproat) (se också avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av imipramin (en känd CYP 2D6-hämmare) eller fluoxetin (en känd CYP 3A4- och CYP 2D6-hämmare).

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av risperidon eller haloperidol. Vid samtidig användning av Seroquel och tioridazin sågs en ökning i quetiapin-clearance med ca 70%.

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte vid samtidig administrering med cimetidin.

Litiums farmakokinetik påverkades inte av samtidig administrering av quetiapin.

Farmakokinetiken för natriumvalproat och quetiapin påverkades inte i någon kliniskt relevant utsträckning vid samtidig administrering.

Interaktionsstudier med kardiovaskulära läkemedel har inte genomförts.

Försiktighet bör iakttas när quetiapin används tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka elektrolytrubbningar eller öka QT-intervallet.

4.6 Graviditet och amning

Säkerhet och effekt av quetiapin för gravida kvinnor har inte klarlagts. Djurstudier har hittills inte visat några tecken på negativa effekter. Eventuell effekt på ögonen hos foster har dock inte studerats. Seroquel Depot ska därför endast ges till gravida kvinnor då nyttan av behandlingen bedöms överväga den potentiella risken. Vid behandling med quetiapin under graviditet har neonatala utsättningsssymtom observerats.

Det är inte klarlagt till hur stor del quetiapin utsöndras i modersmjölk. Kvinnor som behandlas med Seroquel Depot bör därför uppmanas att inte amma under behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av den primära CNS-effekten kan quetiapin påverka reaktionsförmågan. Patienten bör därför uppmanas att inte köra bil eller använda maskiner, förrän det är klarlagt hur han eller hon påverkas.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna för quetiapin är somnolens, yrsel, muntorrhet, mild asteni, förstoppning, takykardi, ortostatisk hypotoni och dyspepsi.

Liksom för andra antipsykotika har viktökning, synkope, malignt neuroleptikasyndrom, leukopeni, neutropeni och perifert ödem förknippats med quetiapin.

Frekvensen för de biverkningar som förknippas med quetiapinbehandling har tabellerats nedan.

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga:	Leukopeni ¹
Mindre vanliga:	Eosinofili, trombocytopeni
Okänt:	Neutropeni ¹

Immunsystemet

Mindre vanliga:	Överkänslighet
Mycket sällsynta:	Anafylaktisk reaktion ⁶

Endokrina störningar

Vanliga:	Hyperprolaktinemi ¹⁶
----------	---------------------------------

Metabolism och nutrition

Vanliga:	Ökad aptit
Mycket sällsynta:	Diabetes mellitus ^{1,5,6}

Psykiska störningar

Vanliga:	Abnorma drömmar och mardrömmar Suicidtankar och suicidbeteende ²⁰
----------	---

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	Yrsel ^{4, 17} , somnolens ^{2, 17} , huvudvärk
Vanliga:	Synkope ^{4, 17} Extrapiramidala symtom ^{1, 21} , dysartri
Mindre vanliga:	Kramper ¹ , restless legs syndrom, Tardiv dyskinesi ^{1,6}

Hjärtat

Vanliga:	Takykardi ⁴
----------	------------------------

Ögon

Vanliga	Dimsyn
---------	--------

Blodkärl:

Vanliga:	Ortostatisk hypotoni ^{4, 17}
----------	---------------------------------------

<i>Sällsynta:</i>	Venös tromboembolism ¹
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
<i>Vanliga:</i>	Rinit
<i>Mag-tarmkanalen</i>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Muntorrhet
<i>Vanliga:</i>	Förstoppning , dyspepsi
<i>Mindre vanliga</i>	Dysfagi ⁸
<i>Lever- och gallvägar</i>	
<i>Sällsynta:</i>	Gulsot ⁶
<i>Mycket sällsynta:</i>	Hepatit ⁶
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
<i>Mycket sällsynta:</i>	Angioödem ⁶ , Stevens-Johnsons syndrom ⁶
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
<i>Sällsynta:</i>	Priapism, Galaktorré
<i>Allmänna symtom och/eller fynd vid administreringsstället</i>	
<i>Mycket vanliga</i>	Utsättningssymtom ^{1,10}
<i>Vanliga:</i>	Mild asteni, perifert ödem
<i>Sällsynta:</i>	Malignt neuroleptika-syndrom ¹
<i>Undersökningar</i>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Förhöjd triglyceridhalt ¹¹ Förhöjt kolesterolvärde (överskridande LDL-kolesterol) ¹² Sänkt HDL-kolesterol ¹⁸ , Viktökning ⁹
<i>Vanliga:</i>	Förhöjda serumtransaminaser (ALAT, ASAT) ³ , minskat neutrofilantal, förhöjd blodglukosnivå till hyperglykemi ⁷
<i>Mindre vanliga:</i>	gamma-GT-stegring ³ , minskat trombocytantal ¹⁴ QT-förlängning ^{1,13,19}
<i>Sällsynta:</i>	Förhöjt kreatinfosfokinas i blod ¹⁵

- (1) Se avsnitt 4.4.
- (2) Somnolens kan inträffa, företrädesvis under de första två behandlingsveckorna och försvinner vanligen vid fortsatt administrering av quetiapin.
- (3) Asymptomatisk förhöjning av serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT har observerats hos patienter som behandlats med Seroquel. Dessa förhöjningar var i de flesta fall reversibla under fortsatt quetiapinbehandling.
- (4) Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan quetiapin ofta inducera ortostatisk hypotoni, förknippad med yrsel, takykardi och hos vissa patienter synkope. Detta inträffar framförallt under den initiala dositeringsperioden (se 4.4)
- (5) Försämring av befintlig diabetes har rapporterats i mycket sällsynta fall.
- (6) Beräkning av frekvens för dessa biverkningar bygger endast på data som erhållits efter marknadsintroduktion av Seroquel tabletter med omedelbar frisättning.
- (7) Fastebloodglukos på ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller icke fastande blodglukos på ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vid åtminstone ett tillfälle.
- (8) Ökad förekomst av dysfagi vid behandling med quetiapin jämfört med placebo har endast observerats i kliniska studier av bipolär depression.
- (9) Baserat på $>7\%$ ökning i kroppsvikt från baseline. Uppkommer främst under behandlingens första veckor.
- (10) Följande utsättningssymtom sågs mest frekvent i akuta placebokontrollerade kliniska prövningar vid monoterapi, som utvärderade symtom efter avslutad behandling: sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och irritabilitet. Uppkomsten av dessa reaktioner hade minskat signifikant 1 vecka efter avslutad behandling.
- (11) Triglycerider ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l)

- (patienter <18 år) vid åtminstone ett tillfälle.
- (12) Kolesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patienter <18 år) vid åtminstone ett tillfälle. Ett förhöjt LDL-kolesterolvärde på ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) har varit en mycket vanlig observation. Genomsnittlig förändring hos patienter med denna förhöjning var 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (13) Se nedanstående text
- (14) Trombocytantal $\leq 100 \times 10^9/l$ vid åtminstone ett tillfälle.
- (15) Baserat på biverkningsrapporter från kliniska studier av förhöjt kreatinfosfokinas som inte var associerat till malignt neuroleptika-syndrom
- (16) Prolaktinnivåer (patienter med ålder >18 år): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ pmol/l) män; >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ pmol/l) kvinnor oberoende av tidpunkt
- (17) Kan leda till fall
- (18) HDL-kolesterol: <40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) för män; <50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) för kvinnor oberoende av tidpunkt.
- (19) Förekomst av patienter som fått QTc-förändring från <450 msek till ≥ 450 msek med en ≥ 30 msek förlängning. I placebokontrollerade kliniska studier med quetiapin är den genomsnittliga förändringen och förekomsten hos patienter med en kliniskt signifikant förändring jämförbar med placebo.
- (20) Fall av suicidtankar och suicidbeteende har rapporterats under behandling med Seroquel Depot eller kort tid efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4 och 5.1).
- (21) Se avsnitt 5.1

Fall med QT-förlängning, ventrikulär arytmi, plötslig oförklarlig död, hjärtstillestånd och torsades de pointes har rapporterats vid användning av neuroleptika och är att betrakta som klasseffekter.

Quetiapinbehandling medförde en liten dosrelaterad reduktion av tyreoidhormon, särskilt totalt och fritt T₄. Reduktionen av totalt och fritt T₄ var som störst under de första 2-4 veckorna av behandlingen, och ingen ytterligare sänkning sågs under fortsatt behandling. I nästan alla fall har avbruten behandling medfört att effekterna på totalt och fritt T₄ gått tillbaka, oavsett behandlingens längd. Mindre nedgång av totalt T₃ och omvänt T₃ sågs endast vid högre doser. Nivåerna av TBG var oförändrade och i allmänhet sågs ingen motsvarande ökning av TSH, och inga tecken tyder på att quetiapin orsakar kliniskt relevant hypotyreoidism.

Barn och ungdomar (10-17 år)

Samma biverkningar som beskrivits ovan för vuxna måste beaktas för barn och ungdomar. Nedanstående tabell sammanfattar biverkningar som uppträder i en högre frekvenskategori hos barn och ungdomar (10-17 år) än i den vuxna populationen eller biverkningar som ej har identifierats i den vuxna populationen.

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande: mycket vanliga ($>1/10$), vanliga ($>1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($>1/1000$, $<1/100$); sällsynta ($>1/10\,000$, $<1/1000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$).

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Ökad aptit

Undersökningar

Mycket vanliga: Förhöjda prolaktinvärden¹, blodtryckshöjningar²

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Extrapyramidala symtom³

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Irritabilitet⁴

1. Prolaktinnivåer (patienter <18 år): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ pmol/l) män; >26 $\mu\text{g/l}$ ($>1130,428$ pmol/l) kvinnor vid valfri tidpunkt. Mindre än 1 % av patienterna fick en höjning till en prolaktinnivå >100 $\mu\text{g/l}$.
2. Baserat på förändringar över kliniskt signifikanta tröskelvärden (anpassade från kriterierna från amerikanska National Institutes of Health) eller höjningar på >20 mm Hg i systoliskt eller >10 mm Hg för diastoliskt blodtryck vid valfri tidpunkt i två akuta (3-6 veckor långa) placebokontrollerade studier på barn och ungdomar.
3. Se avsnitt 5.1
4. Kommentar: Frekvensen överensstämmer med den som observerats hos vuxna, men irritabilitet kan vara förenad med andra kliniska implikationer hos barn och ungdomar än hos vuxna.

4.9 Överdoser

Dödlig utgång har rapporterats i kliniska prövningar efter en akut överdos på 13,6 gram samt i uppföljande studier efter marknadsintroduktion för så låga doser som 6 gram med enbart Seroquel. Överlevnad har dock rapporterats efter akuta överdoser på upp till 30 gram. Efter introduktion på marknaden har det i mycket sällsynta fall förekommit rapporter om överdos som resulterat i död eller koma, eller förlängt QT-intervall.

Patienter med befintlig svår kardiovaskulär sjukdom kan löpa högre risk för effekter av överdosering. (Se avsnitt 4.4: Kardiovaskulär sjukdom).

Rapporterade symtom har i allmänhet varit förstärkningar av läkemedlets kända farmakologiska effekter, dvs. dåsig het och sedering, takykardi och hypotoni.

Det finns ingen specifik antidot för quetiapin. Vid allvariga symtom bör möjligheten att flera läkemedel är involverade utredas. Intensivvårdsbehandling rekommenderas (säkrade luftvägar, säkrad syretillförsel och andning, övervakning samt stöd till kardiovaskulära system). Förhindrande av absorption vid överdos har inte studerats, men magsköljning kan vara indicerat vid allvarigare fall av förgiftning och ska om möjligt utföras inom 1 timme efter intag. Administrering av aktivt kol bör övervägas.

Noggrann medicinsk övervakning skall fortgå tills patienten återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika; dibensodiazepiner, dibensoxazepiner och dibensotiazepiner
ATC-kod: N05A H04

Verkningsmekanism

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotikum. Quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin interagerar med ett flertal neurotransmittor-receptorer. Quetiapin och norquetiapin har affinitet till serotonin (5HT₂)-, dopamin D₁- och D₂-receptorer i hjärnan. Denna kombination av receptorantagonism, med en högre affinitet för 5HT₂- än D₂-receptorer, förmodas medverka till Seroquels kliniska antipsykotiska egenskaper och låga benägenheten för extrapyramidala biverkningar (EPS) jämfört med typiska antipsykotika.. Norquetiapin har dessutom hög affinitet till noradrenalin-transportören (NET). Quetiapin och norquetiapin har även hög affinitet till histaminerga- och adrenerga alfa₁-receptorer, men lägre affinitet till adrenerga alfa₂- och serotonin 5HT_{1A}-receptorer. Quetiapin har ingen väsentlig affinitet till muskarina receptorer eller benzodiazepinreceptorer.

Farmakodynamiska effekter

Quetiapin har visat effekt i antipsykotiska aktivitetstest, såsom ”betingat undvikande” (conditioned avoidance, CAR). Det motverkar också effekten av dopaminagonister, studerat antingen med avseende på beteende eller elektrofysiologi, och ökar koncentrationen av dopaminmetaboliter, ett neurokemiskt index för D₂-receptorblockad.

I prekliniska test, med syfte att undersöka risk för EPS, liknar quetiapin inte typiska antipsykotika utan uppvisar en atypisk profil. Quetiapin ger inte upphov till dopamin D₂-receptor-hypersensitivitet vid kronisk administrering och ger endast svag katalepsi vid effektiva D₂-receptor-blockerande doser. Quetiapin uppvisar selektivitet för det limbiska systemet genom depolariserande blockad av mesolimbiska men inte nigrostriatala dopamininnehållande neuroner vid kronisk administrering. Quetiapin orsakar minimal dystoni hos haloperidol-sensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebusapor efter både akut och kronisk administrering (se avsnitt 4.8).

Klinisk effekt

Schizofreni

Effekten av Seroquel Depot för behandling av schizofreni har visats i en 6-veckors placebo-kontrollerad studie på patienter som uppfyllde DSM-IV kriteriet för schizofreni, och i en aktivt kontrollerad switchstudie från Seroquel tablett till Seroquel Depot på kliniskt stabila patienter med schizofreni. Den primära variabeln i den placebokontrollerade studien var förändring i PANSS totalpoäng från start till slutgiltig undersökning. Seroquel Depot 400 mg/dag, 600 mg/dag och 800 mg/dag förknippades med statistisk signifikant förbättring av psykotiska symtom jämfört med placebo. Storleken på den effekten var större för 600 mg och 800 mg än för 400 mg.

I den 6 veckor långa, aktivt kontrollerade switchstudien var primär variabel andelen patienter som saknade effekt, dvs som avbröt behandlingen på grund av bristande effekt eller vars PANSS totalpoäng ökade med 20% eller mer från randomisering till något besök. Hos patienter som varit stabila på Seroquel tabletter (400 mg till 800 mg), kvarstod effekten när de bytte till motsvarande daglig dos av Seroquel Depot givet en gång per dag.

Seroquel Depot var mer effektivt än placebo vad gäller att förhindra återfall i en långtidsstudie på stabila schizofrenipatienter som stått på Seroquel Depot i 16 veckor. Uppskattad risk för återfall efter 6 månaders behandling var 14,3% för Seroquel Depot jämfört med 68,2% för placebo. Medeldosen var 669 mg. Det fanns inga ytterligare säkerhetsobservationer associerade med behandling med Seroquel Depot upp till 9 månader (median 7 månader). Framförallt ökade inte rapporterna av biverkningar relaterade till EPS och viktökning vid långtidsbehandling med Seroquel Depot.

Bipolär sjukdom

Vid behandling av maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad i två monoterapistudier, visade sig Seroquel vara effektivare än placebo med avseende på reduktion av maniska symtom vid behandlingsvecka 3 och 12. Vidare visade Seroquel Depot signifikant effekt jämfört med placebo i en ytterligare 3-veckors studie. Seroquel Depot användes i doser mellan 400 till 800 mg/dag och medeldosen var ungefär 600 mg/dag. Data från kombinationsbehandling med Seroquel och valproat eller litium vid akuta maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad (vid behandlingsvecka 3 och 6) är begränsad. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl. Additiv effekt visades i 3:e behandlingsveckan. En andra studie visade inte någon additiv effekt i 6:e behandlingsveckan.

I en klinisk studie av patienter med depressiva episoder vid bipolär I eller bipolär II visade Seroquel Depot 300 mg/dag överlägsen effekt jämfört med placebo i reduktion av MADRS-skalans poängvärde.

I ytterligare fyra quetiapin-studier, med 8 veckors behandling av patienter med måttliga till svåra depressiva episoder vid bipolär I och bipolär II var Seroquel 300 mg och 600 mg signifikant överlägsna placebo för de relevanta effektmåten: genomsnittlig förbättring enligt MADRS och för behandlingsvar definierat som minst 50% förbättring i MADRS-skalans poängvärde från baslinjen. Det var ingen skillnad i effektstyrka mellan patienter som fick 300 mg Seroquel och de som fick 600 mg.

I två av dessa studier visade det sig vid uppföljning att långtidsbehandling av patienter som svarat på Seroquel 300 mg eller 600 mg var effektivare än placebo med avseende på depressiva symtom, men inte med avseende på maniska symtom.

I två studier av återfallsprevention då quetiapin har utvärderats i kombination med andra stämningsstabiliserare hos patienter med maniska, depressiva eller blandade episoder, visade sig kombinationsbehandling med quetiapin vara överlägsen monoterapi av stämningsstabiliserare avseende ökad tid till återfall (maniska, depressiva eller blandade episoder). Quetiapin administrerades två gånger dagligen med en total dos på 400 till 800 mg per dag i kombination med litium eller valproat.

I en långtidsstudie (upp till två års behandling) där återfallsprofylax utvärderades för patienter med maniska, depressiva eller blandade stämningsepisoder var quetiapin överlägsen placebo avseende ökad

tid till återfall i skov (maniska, depressiva eller blandade episoder) hos patienter med bipolär sjukdom typ I. Antalet patienter med skov var 91 (22,5%) i quetiapin-gruppen, 208 (51,1%) i placebo-gruppen respektive 95 (26,1%) i litium-gruppen. När man jämförde behandlingsresultaten av fortsatt quetiapin-behandling med behandlingsresultaten vid preparatbyte till litium för patienter som svarat på quetiapin, visade sig byte till litium inte leda till ökad tid till återfall i skov.

Depressiva episoder vid egentlig depression

I två korttidsstudier (6 veckor) rekryterades patienter som hade uppvisat ett otillräckligt svar på minst ett antidepressivum. Seroquel Depot 150 mg och 300 mg/dag, givet som tilläggsbehandling till kontinuerlig behandling med antidepressivum (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin eller venlafaxin) var signifikant bättre jämfört med behandling med enbart antidepressivum vad gäller reduktion av depressiva symtom, mätt såsom förbättring av totalpoängen på MADRS-skalan (minstakvadratmedelvärde för förändringen gentemot placebo på 2–3,3 poäng).

Långsiktig effekt och säkerhet hos patienter med egentlig depression har inte utvärderats som tilläggsbehandling, däremot har långsiktig effekt och säkerhet utvärderats hos vuxna patienter som monoterapi (se nedan).

Följande studier genomfördes med Seroquel Depot som monoterapibehandling (Seroquel Depot är dock endast indicerad för användning som tilläggsbehandling):

I tre av fyra korttidsstudier (upp till 8 veckor) med monoterapi på patienter med egentlig depression uppvisade Seroquel Depot 50 mg, 150 mg och 300 mg/dag signifikant bättre effekt jämfört med placebo vad gäller reduktion av depressiva symtom, mätt såsom förbättring av totalpoängen på Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (minstakvadratmedelvärde för förändringen gentemot placebo på 2–4 poäng).

I en monoterapistudie vid förebyggande av återfall randomiserades patienter med depressiva episoder som stabiliserats genom öppen behandling med Seroquel Depot under minst 12 veckor till antingen Seroquel Depot en gång dagligen eller placebo under upp till 52 veckor. Medeldosen av Seroquel Depot under den randomiserade fasen var 177 mg/dag. Återfallsincidensen var 14,2 % för Seroquel Depot-behandlade patienter och 34,4 % för placebobehandlade patienter.

I en korttidsstudie (9 veckor) på icke-dementa äldre patienter (66–89 år) med egentlig depression uppvisade Seroquel Depot doserat flexibelt i området 50 mg till 300 mg/dag signifikant bättre effekt jämfört med placebo vad gäller reduktion av depressiva symtom, mätt såsom förbättring av totalpoängen på MADRS-skalan (minstakvadratmedelvärde för förändringen gentemot placebo -7,54). I denna studie erhöll de patienter som randomiserats till Seroquel Depot 50 mg/dag, dag 1–3. Dosen kunde höjas till 100 mg/dag dag 4, 150 mg/dag dag 8 och upp till 300 mg/dag beroende på kliniskt svar och tolerabilitet. Medeldosen av Seroquel Depot var 160 mg/dag. Bortsett från incidensen av extrapyramidala symtom (se avsnitt 4.8 och ”Klinisk säkerhet” nedan) var tolerabiliteten för Seroquel Depot en gång dagligen hos äldre patienter jämförbar med den som ses hos vuxna (18–65 år). Andelen av de randomiserade patienterna som var över 75 år var 19 %.

Klinisk säkerhet

I placebokontrollerade korttidsstudier av schizofreni och bipolär mani var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom jämförbar med placebo (schizofreni: 7,8% för quetiapin och 8,0% för placebo; bipolär mani: 11,2% för quetiapin och 11,4% för placebo). I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier på egentlig depression och bipolär depression sågs högre incidenser av extrapyramidala symtom hos quetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 8,9% för quetiapin jämfört med 3,8% för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 5,4 % för Seroquel Depot och 3,2 % för placebo. I en placebokontrollerad korttidsstudie med monoterapi på

äldre patienter med egentlig depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 9,0 % för Seroquel Depot och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression översteg incidensen av de individuella oönskade effekterna (t ex akatisi, extrapyramidala symtom, tremor, dyskinesi, dystoni, rastlöshet, ofrivilliga muskelsammandragningar, psykomotorisk hyperaktivitet och muskelstelhet) inte 4 % i någon behandlingsgrupp.

I placebokontrollerade korttidsstudier (i intervall på 3–8 veckor) med fast dos (50 mg/dag till 800 mg/dag) varierande den genomsnittliga viktökningen för quetiapinbehandlade patienter mellan 0,8 kg för dosen om 50 mg/dag till 1,4 kg för dosen om 600 mg/dag (med lägre ökning för dosen om 800 mg/dag), jämfört med 0,2 kg för de placebobehandlade patienterna. Procentandelen quetiapinbehandlade patienter som gick upp ≥ 7 % kroppsvikt varierade mellan 5,3 % för dosen om 50 mg/dag till 15,5 % för dosen om 400 mg/dag (med lägre ökning för doserna om 600 och 800 mg/dag), jämfört med 3,7 % för placebobehandlade patienter.

I långtidsstudier av förebyggande av återfall ingick en öppen period (mellan 4 och 36 veckor) under vilken patienterna behandlades med quetiapin, följt av en randomiserad indragningsperiod under vilken patienterna randomiserades till quetiapin eller placebo. För patienter som randomiserades till quetiapin var den genomsnittliga viktökningen under den öppna perioden 2,56 kg och vid vecka 48 av den randomiserade perioden var den genomsnittliga viktökningen 3,22 kg, jämfört med baslinjen för den öppna perioden. För patienter som randomiserades till placebo var den genomsnittliga viktökningen under den öppna perioden 2,39 kg och vid vecka 48 av den randomiserade perioden var den genomsnittliga viktökningen 0,89 kg, jämfört med baslinjen för den öppna perioden.

I placebokontrollerade studier av äldre patienter med demensrelaterad psykos var incidensen av cerebrovaskulära biverkningar per 100 patientår inte högre för quetiapinbehandlade patienter än för placebobehandlade patienter.

Frekvensen för åtminstone en förekomst av neutrofilantal $<1,5 \times 10^9/l$ var 1,72% hos patienter behandlade med quetiapin jämfört med 0,73% hos patienter behandlade med placebo i placebokontrollerade monoterapistudier hos patienter med ett neutrofilantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baslinjen. I alla kliniska studier (placebokontrollerade studier, öppna studier, studier med aktiv jämförelsearm; på patienter med ett neutrofilantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baslinjen) var incidensen 0,21% för åtminstone en förekomst av neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$ hos patienter behandlade med quetiapin och 0% hos placebobehandlade patienter, och incidensen för $\geq 0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ var 0,75% hos patienter behandlade med quetiapin och 0,11% hos placebobehandlade patienter.

Barn och ungdomar (10-17 år)

Effekt och säkerhet för Seroquel studerades i en 3-veckors placebokontrollerad studie med behandling av mani (n=284 patienter från USA, i åldern 10-17 år). Cirka 45 % av patientpopulationen hade dessutom diagnosen ADHD. Dessutom genomfördes en 6-veckors placebokontrollerad studie med behandling av schizofreni (n=222 patienter, i åldern 13-17 år). I båda studierna uteslöts patienter med känd frånvaro av behandlingsvar på Seroquel. Behandlingen med Seroquel inleddes med 50 mg/dag och ökades på dag 2 till 100 mg/dag; därefter titrerades dosen till måldosen (mani 400-600 mg/dag; schizofreni 400-800 mg/dag) i steg på 100 mg/dag administrerat två eller tre gånger dagligen.

I manistudien var medelvärdet för förändringen från baseline av totalpoängen på YMRS (aktiv minus placebo) -5,21 för Seroquel 400 mg/dag och -6,56 för Seroquel 600 mg/dag. Svarsfrekvensen (YMRS-förbättring ≥ 50 %) var 64 % för Seroquel 400 mg/dag, 58 % för 600 mg/dag och 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var medelvärdet för förändringen från baseline av totalpoängen på PANSS (aktiv minus placebo) -8,16 för Seroquel 400 mg/dag och -9,29 för Seroquel 800 mg/dag. Varken lågdos- (400 mg/dag) eller högdosregim (800 mg/dag) av quetiapin var överlägset placebo vad gäller andel patienter som uppnådde svar, definierat som ≥ 30 % sänkning från baseline av totalpoängen på PANSS. Både vid mani och schizofreni ledde högre doser till numeriskt lägre svarsfrekvenser.

Det finns inga data angående bibehållande av effekt eller prevention av återfall i denna åldersgrupp.

En 26-veckors öppen fortsättningsstudie till de akuta studierna (n=380 patienter), med flexibel dosering av Seroquel på 400-800 mg/dag, tillhandahöll ytterligare säkerhetsdata. Blodtryckshöjningar rapporterades hos barn och ungdomar, och ökad aptit, extrapyramidala symtom och förhöjt serumprolaktin rapporterades med högre frekvens hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Extrapyramidala symtom

I en korttids placebokontrollerad monoterapistudie med Seroquel på ungdomar (13-17 år) med schizofreni var den totala incidensen av extrapyramidala symtom 12,9 % för quetiapin och 5,3 % för placebo, även om incidensen för de enskilda biverkningarna (t.ex. akatysi, tremor, extrapyramidal störning, hypokinesi, rastlöshet, psykomotorisk hyperaktivitet, muskelstelhet, dyskinesi) ej översteg 4,1 % i någon behandlingsgrupp. I en korttids placebokontrollerad monoterapistudie med Seroquel på barn och ungdomar (10-17 år) med bipolär mani var den totala incidensen av extrapyramidala symtom 3,6 % för quetiapin och 1,1 % för placebo. I en öppen långtidsstudie av schizofreni och bipolär mani var den totala incidensen av EPS 10 % under behandlingstiden.

Viktökning

I kliniska korttidsstudier med Seroquel på pediatrika patienter (10-17 år) gick 17 % av de quetiapin-behandlade patienterna och 2,5 % av de placebobehandlade patienterna upp ≥ 7 % av sin kroppsvikt. När man justerade för den normala tillväxten över längre tid användes en ökning av kroppsmasseindex (BMI) på minst 0,5 standardavvikelser från baseline som ett mått på en kliniskt signifikant förändring; 18,3 % av de patienter som behandlades med quetiapin under minst 26 veckor uppfyllde detta kriterium.

Själv mord/själv mordstankar eller klinisk försämring

I korttids placebokontrollerade kliniska studier med Seroquel på pediatrika patienter med schizofreni var incidensen av självmordsrelaterade händelser 1,4 % (2/147) för quetiapin och 1,3 % (1/75) för placebo hos patienter <18 år. I korttids placebokontrollerade studier med Seroquel på pediatrika patienter med bipolär mani var incidensen av självmordsrelaterade händelser 1,0 % (2/193) för quetiapin och 0 % (0/90) för placebo hos patienter <18 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Quetiapin absorberas väl efter peroral administrering. Seroquel Depot når maximala plasmanivåer av quetiapin och norquetiapin ca 6 timmar efter administrering (T_{max}).

Den maximala molära koncentrationen av den aktiva metaboliten norquetiapin är vid steady-state 35 % av värdet för quetiapin.

Farmakokinetiken för quetiapin och norquetiapin är linjär och dos-proportionell för doser upp till 800 mg givna en gång per dag. När Seroquel Depot (en gång per dag) jämförs med samma totala dygnsdos av Seroquel tabletter (två gånger per dag) är AUC ekvivalent, men C_{max} är 13% lägre vid steady state. När Seroquel Depot jämförs med Seroquel tabletter är AUC för metaboliten norquetiapin 18% lägre.

I en studie som undersökte effekten av föda på biotillgängligheten av quetiapin, gav en fettrik måltid signifikant ökning av C_{max} och AUC för Seroquel Depot på ca 50 % respektive 20 %. Det kan inte uteslutas att effekten av fettrik mat är större. Som jämförelse gav en lätt måltid inga signifikanta effekter på C_{max} eller AUC av quetiapin. Det rekommenderas att Seroquel Depot tas en gång dagligen utan föda.

Distribution

Quetiapin binds till ca 83 % till plasmaproteiner.

Metabolism

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Tillförsel av radioaktivt märkt quetiapin visar att oförändrat quetiapin står för mindre än 5 % av läkemedelsrelaterat material i urin och faeces.

In vitro-studier har visat att CYP 3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. Norquetiapin bildas och utsöndras huvudsakligen via CYP 3A4.

Quetiapin och flera av dess metaboliter (inklusive norquetiapin) har visats vara svaga hämmare av cytokrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- och 3A4-effekter *in vitro*. CYP-hämning *in vitro* observeras endast vid koncentrationer cirka 5 till 50 gånger högre än de som observeras vid ett dosintervall på 300 till 800 mg/dag hos människa. Dessa *in vitro*-resultat tyder på att det är osannolikt att samtidig administrering av quetiapin och andra läkemedel skulle resultera i kliniskt signifikant hämning av cytokrom P450-metabolism av andra läkemedel. Djurstudier tyder på att quetiapin kan inducera cytokrom P450-enzym. En specifik interaktionsstudie på psykotiska patienter visade dock ingen ökning av cytokrom P450-aktivitet efter administrering av quetiapin.

Elimination

Halveringstiden för quetiapin och norquetiapin är ca 7 respektive 12 timmar.

Ca 73 % av radioaktivt märkt quetiapin utsöndras i urin och 21 % i faeces. Mindre än 5 % av den totala radioaktiviteten kom från oförändrat läkemedel. Den genomsnittliga molära dosfraktionen av fritt quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin utsöndras till <5 % i urinen.

Särskilda populationer

Kön:

Farmakokinetiken för quetiapin skiljer sig inte mellan män och kvinnor.

Äldre:

Medelclearance för quetiapin hos äldre är ca 30-50 % lägre än hos personer i åldern 18-65 år.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Medelplasmaclearance reducerades med ca 25 % hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mindre än 30 ml/min/1,73 m²). Individuella clearance-värden för dessa patienter låg dock inom intervallet för patienter med normal njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Medelplasmaclearance minskar med ca 25 % hos personer med känd leverfunktionsnedsättning (stabil alkoholcirros). Förhöjda plasmanivåer förväntas hos personer med leverfunktionsnedsättning eftersom quetiapin till stor del metaboliseras via levern. Dosjustering kan vara nödvändig för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Barn och ungdomar (10-17 år):

Man tog prov på farmakokinetiska data från 9 barn i åldern 10-12 år och 12 ungdomar som stod på behandling med 400 mg quetiapin (Seroquel) två gånger dagligen. Vid steady-state var de dosnormaliserade plasmanivåerna av quetiapin hos barn och ungdomar (10-17 år) generellt sett jämförbara med den hos vuxna, även om C_{max} hos barn låg i den övre delen av det intervall som observerats hos vuxna. AUC och C_{max} för den aktiva metaboliten, norquetiapin, var högre, cirka 62 % respektive 49 % hos barn (10-12 år) och 28 % respektive 14 % hos ungdomar (13-17 år), jämfört med vuxna.

Det finns ingen tillgänglig information angående Seroquel Depot till barn och ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga tecken på genotoxicitet sågs i en serie *in vitro*- och *in vivo*-genotoxicitetsstudier. Vid kliniskt relevant exponering har följande avvikelser (vilka ännu inte bekräftats i kliniska långtidsstudier) setts hos försöksdjur. Råtta: pigmentfällning i tyreoida; apa: tyreoidal follikulär cellhypertrofi, reduktion av T₃-nivåer i plasma, minskad hemoglobinkoncentration och en minskning av röda och vita blodkroppar; hund: grumling av linsen och katarakter.

Med tanke på dessa fynd måste nyttan av behandlingen ställas mot riskerna för patienten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Cellulosa, mikrokristallin
Natriumcitrat
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Hypromellos

Dragering

Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172) (50 mg, 200 mg och 300 mg tabletter)
Järnoxid, röd (E172) (50 mg tabletter)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyklortrifluoretylen/polyvinylklorid/aluminium-blister

Tablettstyrka	Kartong (förpackning) innehållande	Blister
50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg tabletter	10 tabletter	1 blister med 10 tabletter
	30 tabletter	3 blister med 10 tabletter
	50 tabletter	10 blister med 5 tabletter
	50 tabletter	5 blister med 10 tabletter
	60 tabletter	6 blister med 10 tabletter
	100 tabletter	10 blister med 10 tabletter
	100 tabletter	100 blister med 1 tablett

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**VIKKAPSEL****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Seroquel Depot 50 mg depottabletter

Quetiapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depottablett innehåller 50 mg quetiapin (som fumarat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat, se bipacksedeln för tilläggsinformation.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får inte delas, tuggas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25986

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Seroquel Depot 50 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Seroquel Depot 50 mg depottabletter

Quetiapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**VIKKAPSEL****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Seroquel Depot 150 mg depottabletter

Quetiapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depottablett innehåller 150 mg quetiapin (som fumarat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat, se bipacksedeln för tilläggsinformation.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får inte delas, tuggas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26908

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Seroquel Depot 150 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Seroquel Depot 150 mg depottabletter

Quetiapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**VIKKAPSEL****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Seroquel Depot 200 mg depottabletter

Quetiapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depottablett innehåller 200 mg quetiapin (som fumarat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat, se bipacksedeln för tilläggsinformation.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får inte delas, tuggas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25987

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Seroquel Depot 200 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Seroquel Depot 200 mg depottabletter

Quetiapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**VIKKAPSEL****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Seroquel Depot 300 mg depottabletter

Quetiapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depottablett innehåller 300 mg quetiapin (som fumarat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat, se bipacksedeln för tilläggsinformation.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får inte delas, tuggas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25988

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Seroquel Depot 300 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Seroquel Depot 300 mg depottabletter

Quetiapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**VIKKAPSEL****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Seroquel Depot 400 mg depottabletter

Quetiapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 depottablett innehåller 400 mg quetiapin (som fumarat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat, se bipacksedeln för tilläggsinformation.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 depottabletter
30 depottabletter
50 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får inte delas, tuggas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25989

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Seroquel Depot 400 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Seroquel Depot 400 mg depottabletter

Quetiapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

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

quetiapin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Seroquel Depot är och vad det används för
2. Innan du tar Seroquel Depot
3. Hur du tar Seroquel Depot
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Seroquel Depot ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD SEROQUEL DEPOT ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Seroquel Depot innehåller en substans som kallas quetiapin. Quetiapin tillhör en grupp läkemedel som kallas antipsykotika. Seroquel Depot kan användas för att behandla ett flertal sjukdomar, som t.ex.:

- Schizofreni: då du kanske ser, hör eller känner sådant som inte finns, tror på sådant som inte är verkligt eller känner dig ovanligt misstänksam, orolig, förvirrad, skuldtyngd, spänd eller deprimerad.
- Mani, då du kanske känner dig väldigt uppvarvad, upprymd, upprörd, entusiastisk, hyperaktiv eller har dåligt omdöme med inslag av aggressivt och splittrat beteende.
- Bipolär depression och depressiva episoder vid egentlig depression: då du kan känna dig nedstämd eller deprimerad, skuldtyngd, energilös, har dålig aptit eller sömnproblem.

När Seroquel Depot tas för att behandla depressiva episoder vid egentlig depression tas det i tillägg till annat läkemedel som används för att behandla denna sjukdom.

Det kan hända att din läkare vill att du fortsätter att ta Seroquel Depot även när du känner dig bättre.

2. INNAN DU TAR SEROQUEL DEPOT

Ta inte Seroquel Depot

- om du är allergisk (överkänslig) mot quetiapin eller något av övriga innehållsämnen i Seroquel Depot (se avsnitt 6: Övriga upplysningar)
- om du använder något av följande läkemedel:
 - o vissa läkemedel mot HIV
 - o azoler (läkemedel mot svampinfektioner)
 - o erytromycin och klaritromycin (läkemedel mot infektioner)
 - o nefazodon (läkemedel mot depression).

Ta inte Seroquel Depot om ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Seroquel Depot.

Var särskilt försiktig med Seroquel Depot

Tala med din läkare innan du börjar använda Seroquel om:

- du eller någon i din familj har eller har haft något hjärtproblem, till exempel rubbningar av hjärtrytm, eller om du tar några läkemedel som kan påverka hur hjärtat slår.
- du har lågt blodtryck
- du har haft en stroke, framförallt om du är äldre
- du har leverproblem
- du någon gång haft ett krampanfall (epilepsi)
- du har diabetes eller risk att få diabetes. Om du har det kan din läkare behöva mäta din blodsockernivå när du använder Seroquel Depot
- du vet att du har haft låga nivåer av vita blodkroppar tidigare (som kan ha varit, eller inte varit, orsakade av andra mediciner)
- du är äldre och lider av demens (en förlust av hjärnfunktioner). Om detta stämmer på dig ska du inte ta Seroquel Depot, eftersom den grupp av läkemedel som Seroquel Depot tillhör kan öka risken för stroke, eller i vissa fall risken för dödsfall, hos äldre personer med demens
- du eller någon i din släkt har haft blodpropp, eftersom liknande mediciner har förknippats med bildande av blodproppar

Tala genast med din läkare om du upplever:

- feber, svår muskelstelhet, svettningar eller sänkt medvetandegrad (ett tillstånd som kallas malignt neuroleptikasyndrom). Du kan behöva omedelbar medicinsk behandling.
- okontrollerbara rörelser, framför allt i ansiktet eller tungan.
- yrsel eller besvärande sömnighet. Detta skulle hos äldre patienter kunna öka risken för olycksfallsskador (genom att man ramlar).

Sådana tillstånd kan orsakas av den här typen av läkemedel.

Om du börjar må sämre och har tankar på att skada dig själv

Du som är deprimerad kan ibland ha tankar på att vilja skada dig själv eller begå självmord. Dessa symtom kan förvärras när du börjar behandlingen, eftersom det tar tid innan läkemedel av den här typen har effekt, *vanligtvis cirka 2 veckor, ibland längre tid*. Tankar av den här typen kan även öka om du plötsligt slutar ta din medicin. Dessa tankar kan vara vanliga om du är *yngre än 25 år*. Studier har visat att unga vuxna (yngre än 25 år) med psykisk sjukdom har en ökad risk för självmordstankar och tankar på att skada sig själv.

Kontakta snarast läkare eller uppsök närmaste sjukhus om du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Det kan vara till hjälp att berätta för en släkting eller nära vän att du är deprimerad. Be dem gärna läsa igenom denna bipacksedel. Du kan också be dem att berätta för dig om de tycker att du verkar må sämre eller om de tycker att ditt beteende förändras.

Man har sett att vissa patienter som tar Seroquel Depot går upp i vikt. Du och din läkare bör kontrollera din vikt regelbundet.

Användning av andra läkemedel

Tala om för din läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, eftersom läkemedlens effekt kan påverkas. Detta gäller även receptfria läkemedel samt naturläkemedel.

Ta inte Seroquel Depot om du använder något av följande läkemedel:

- vissa läkemedel mot HIV
- azoler (läkemedel mot svampinfektioner)
- erytromycin eller klaritromycin (läkemedel mot infektioner)
- nefazodon (läkemedel mot depression).

Tala om för din läkare om du använder något av följande läkemedel:

- epilepsiläkemedel (som fenytoin eller karbamazepin)
- läkemedel mot högt blodtryck
- barbiturater (läkemedel mot sömnsvärigheter)
- tioridazin (ett annat anti-psykotiskt läkemedel)
- läkemedel som påverkar hur hjärtat slår, till exempel medel som kan orsaka obalans hos elektrolyterna (låga halter av kalium eller magnesium) såsom diuretika (urindrivande medel) eller vissa antibiotika (läkemedel mot infektioner).

Prata med din läkare innan du slutar ta någon av dessa mediciner.

Intag av Seroquel Depot med mat och dryck

- Seroquel Depot kan påverkas av mat och du ska därför ta dina tabletter minst 1 timme före måltid eller före sängdags.
- Du bör vara försiktig med hur mycket alkohol du dricker eftersom kombinationen av Seroquel Depot och alkohol kan göra dig sömnig.
- Drink inte grapefruktjuice när du tar Seroquel Depot. Det kan påverka hur läkemedlet fungerar.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare innan du tar Seroquel Depot om du är gravid, försöker bli gravid eller ammar. Du ska inte ta Seroquel Depot under graviditet, om du inte har diskuterat det med din läkare.

Du ska inte ta Seroquel Depot om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Dina tabletter kan göra dig sömnig. Kör inte bil och använd heller inte verktyg eller maskiner tills du vet hur tabletterna påverkar dig.

Viktig information om något innehållsämne i Seroquel Depot

Seroquel Depot innehåller laktos (en sockerart). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. HUR DU TAR SEROQUEL DEPOT

Ta alltid Seroquel Depot enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare bestämmer din startdos och hur många Seroquel Depot tabletter du ska ta per dag. Underhållsdosen (den dagliga dosen) är beroende av din sjukdom och dina behov men ligger vanligen mellan 150 mg och 800 mg.

- Du ska ta tabletterna 1 gång per dag.
- Dela, tugga eller krossa inte tabletterna.
- Svälj tabletterna hela tillsammans med ett glas vatten.
- Ta tabletterna utan mat (minst 1 timme före måltid eller till natten – din läkare talar om vilken tidpunkt som är lämpligast).
- Drink inte grapefruktjuice när du tar Seroquel Depot. Det kan påverka hur läkemedlet fungerar.
- Sluta inte ta dina tabletter även om du känner dig bättre, om inte din läkare säger att du ska det.

Leverproblem

Om du har problem med levern kan det hända att din läkare ändrar dosen.

Äldre

Om du är äldre kan det hända att din läkare ändrar dosen.

Barn och ungdomar under 18 år

Seroquel Depot ska inte användas av barn och ungdomar yngre än 18 år.

Om du har tagit för stor mängd av Seroquel Depot

Om du tar mer Seroquel Depot än din läkare har ordinerat kan du känna dig sömnig, yr och känna att hjärtat slår på ett onormalt sätt. Kontakta genast din läkare eller närmaste sjukhus. Ta med dig dina Seroquel Depottabletter.

Om du har glömt att ta Seroquel Depot

Om du har glömt att ta en tablett, ta den då så fort du kommer på det. Om det snart är dags för nästa tablett, vänta till dess. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Seroquel Depot

Om du plötsligt slutar att ta Seroquel Depot kan du få sömnsvärigheter, känna dig illamående eller uppleva huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel eller känna dig lättretlig. Din doktor kan föreslå att du minskar dosen gradvis innan du avslutar din behandling.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Seroquel Depot orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Mycket vanliga (fler än 1 person av 10 drabbas):

- yrsel (kan leda till fall), huvudvärk, muntorrhet
- sömnhet (kan försvinna med tiden när du tar Seroquel Depot) (kan leda till fall).
- utsättningssymtom (symtom som inträffar när du slutar att ta Seroquel Depot) omfattande svårighet att somna (sömnlöshet), sjukdomskänsla (illamående), huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och irritabilitet. Det är lämpligt att man slutar gradvis med läkemedlet under en period på minst 1–2 veckor.
- viktökning

Vanliga (1 till 10 personer av 100 drabbas):

- snabb hjärtrytm
- nästäppa
- förstoppning, orolig mage (matsmältningsproblem)
- kraftlöshet, svimning (kan leda till fall)
- svullnad i armar eller ben
- blodtrycksfall då du reser dig upp. Det kan få dig att känna dig yr eller svimma (kan leda till fall)
- ökad blodsockerhalt
- dimsyn
- onormala muskelrörelser, t ex svårt att påbörja rörelser, skakningar, en känsla av rastlöshet eller muskelstelhet utan smärta
- konstiga drömmar och mardrömmar
- ökade hungerskänslor
- känsla av irritation
- störningar i tal och språk
- självmordstankar och försämring av din depression

Mindre vanliga (1 till 10 personer av 1000 drabbas):

- epilepsi eller kramper
- allergiska reaktioner som kan inkludera upphöjda knotttror eller strimor, hudsvullnad och svullnad runt munnen
- obehagskänsla i benen (även kallad restless legs syndrom).
- svårigheter att svälja
- ofrivilliga rörelser, framför allt i ansiktet och tungan

Sällsynta (1 till 10 personer av 10 000 drabbas):

- feber, långvarigt halsont eller munsår, andfåddhet, svettningar, muskelstelhet, dåsighet eller svimning
- gulfärgad hud och ögon (gulsot)
- ihållande och smärtsam erektion (priapism)
- svullnad av bröstet och oväntad produktion av bröstmjolk (galaktorré)
- blodproppar i venerna, särskilt i benen (med symptom som svullnad, smärta och rodnad) som kan föras vidare till lungorna och förorsaka bröstsmärtor och andningssvårigheter. Om du får symtom som liknar dessa ska du omedelbart uppsöka sjukvård.

Mycket sällsynta (färre än 1 person av 10 000 drabbas):

- försämrad diabetes
- inflammation i levern (hepatit)
- svåra utslag, blåsor och röda fläckar på huden
- allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion) med exempelvis svårighet att andas eller chock
- hastig svullnad av huden, vanligen runt ögon, läppar och hals (angioödem).

Seroquel Depot tillhör en typ av läkemedel som kan orsaka rubbningar av hjärtrytmen. Sådana rubbningar kan vara allvarliga och i svåra fall dödliga.

Vissa biverkningar syns bara om man tar ett blodprov. Det gäller förändrade nivåer av vissa fettämnen (triglycerider och kolesterol), ökad blodsockerhalt, minskning av vissa sorters blodkroppar och ökning av nivåerna i blodet av ett hormon som kallas prolaktin. En ökning av hormonet prolaktin kan i sällsynta fall leda till:

- Män och kvinnor kan få en svullnad av bröstet och oväntad produktion av bröstmjolk.
- Kvinnor kan förlora den månatliga menstruationen eller få oregelbunden menstruation.

Din läkare kan ibland be dig ta dessa blodprov.

Barn och ungdomar

Samma biverkningar som kan förekomma hos vuxna kan också uppträda hos barn och ungdomar.

Följande biverkning har bara setts hos barn och ungdomar:

Mycket vanliga (fler än 1 person av 10 drabbas):

- Blodtryckshöjning.

Följande biverkningar har setts oftare hos barn och ungdomar:

Mycket vanliga (fler än 1 person av 10 drabbas):

- Ökad mängd av hormonet prolaktin i blodet. Ökade mängder av hormonet prolaktin kan i sällsynta fall leda till följande:
 - Bröstet kan svulla hos både pojkar och flickor och oväntat bilda bröstmjolk
 - Menstruationerna kan upphöra eller bli oregelbundna hos flickor
- Ökad aptit

- Onormala muskelrörelser. Detta innebär svårighet att påbörja muskelrörelser, skakningar, en känsla av rastlöshet eller muskelstelhet utan smärta.

5. HUR SEROQUEL DEPOT SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är quetiapin. Seroquel Depot tabletter innehåller 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg eller 400 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, natriumcitrat, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, hypromellos.
Tabletthölje: hypromellos, makrogol, titandioxid (E171). 50 mg, 200 mg och 300 mg tabletterna innehåller även gul järnoxid (E172) och 50 mg tabletterna innehåller röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Alla depottabletter är kapselformade och präglade med XR och styrkan. 50 mg tabletterna är persikofärgade, 150 mg tabletterna är vita, 200 mg tabletterna är gula, 300 mg tabletterna är ljus gula och 400 mg tabletterna är vita.

Förpackningar om 10, 30, 50, 60 och 100 tabletter finns registrerade för alla styrkor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Belgien	Seroquel XR
Bulgarien	Seroquel XR
Cypern	Seroquel XR
Danmark	Seroquel Prolong
Estland	Seroquel XR
Finland	Seroquel Prolong
Grekland	Seroquel XR
Irland	Seroquel XR
Island	Seroquel Prolong
Italien	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Lettland	Seroquel XR
Litauen	Seroquel XR
Luxemburg	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR

Nederländerna	Seroquel XR
Norge	Seroquel Depot
Polen	Seroquel XR
Portugal	Seroquel SR
Rumänien	Seroquel XR
Slovakien	Seroquel XR
Slovenien	Seroquel XR
Spanien	Seroquel Prolong
Storbritannien	Seroquel XL
Sverige	Seroquel Depot
Tjeckien	Seroquel Prolong
Tyskland	Seroquel Prolong
Ungern	Seroquel XR
Österrike	Seroquel XR

Denna bipacksedel godkändes senast

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Berörda nationella myndigheter, samordnade av referensmedlemsstaten, ska se till att följande villkor uppfylls av innehavarna av godkännande för försäljning:

- uppdatera protokollen för följande pågående säkerhetsstudier efter godkännande för försäljning, för att samla in uppgifter om långtidssäkerhet för quetiapin XR hos patienter med egentlig depression:
 - studien M-PEM (Modified Prescription Event Monitoring)
 - studien GPRD (General Practice Research Database).

De ändrade protokollen ska inlämnas till referensmedlemsstaten inom två månader efter CHMP:s yttrande i detta hänskjutningsförfarande.

- genomföra följande nya säkerhetsstudier efter godkännande för försäljning på patienter med egentlig depression för att ytterligare beskriva den långsiktiga säkerheten och användningen av quetiapin XR, inklusive inom specialistvården:
 - studien SE-RLS (Swedish Record Linkage Study) i enlighet med ett godkänt protokoll. Protokollet ska inlämnas till referensmedlemsstaten inom två månader efter CHMP:s yttrande i detta hänskjutningsförfarande.
 - genomföra ny EU DUS (EU Multi-Country Drug Utilisation Study) i enlighet med ett godkänt protokoll. Protokollet ska inlämnas till referensmedlemsstaten inom två månader efter CHMP:s yttrande i detta hänskjutningsförfarande.
- En uppdaterad version av riskhanteringsplanen ska inlämnas senast den 30 september 2010 i enlighet med det årliga inlämnandet av den periodiska säkerhetsrapporten för Seroquel XR och ska återspegla ovanstående villkor.