

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapine Accord 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapine Accord 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapine Accord 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapine Accord 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ketiapiinihemifumaraattia vastaten 25 mg:aa ketiapiinia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ketiapiinihemifumaraattia vastaten 100 mg:aa ketiapiinia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ketiapiinihemifumaraattia vastaten 200 mg:aa ketiapiinia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ketiapiinihemifumaraattia vastaten 300 mg:aa ketiapiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 25 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 13,300 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 53,200 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 200 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 106,400 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 300 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 159,600 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

25 mg:n tabletit ovat väriltään vaaleanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa ei ole merkintää kummallakaan puolella.

100 mg:n tabletit ovat väriltään keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa ei ole merkintää kummallakaan puolella.

200 mg:n tabletit ovat väriltään valkoisia tai lähes valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa ei ole merkintää kummallakaan puolella.

300 mg:n tabletit ovat väriltään valkoisia tai lähes valkoisia, kapselin muotoisia, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on kaiverrus '300' yhdellä puolella eikä mitään merkintää toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Quetiapine Accord on tarkoitettu käytettäväksi:

- Skitsofrenian hoitoon
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon:
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön vakavien masennusvaiheiden hoitoon

- kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estoon potilaille, jotka ovat reagoineet ketiapiinihoidolle maanisten tai depressiivisten vaiheiden aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Kullekin käyttöaiheelle on erilaiset annostusohjeet. Siksi on varmistettava, että potilaat saavat selkeät ohjeet oman sairautensa hoitoon käytettävästä annostuksesta.

Ketiapiini voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Aikuiset

Skitsofrenian hoitoon

Skitsofrenian hoidossa ketiapiinitabletit otetaan kahdesti vuorokaudessa. Aloitusvaiheen kokonaisvuorokausiannos on ensimmäisenä hoitopäivänä 50 mg, toisena hoitopäivänä 100 mg, kolmantena hoitopäivänä 200 mg ja neljäntenä hoitopäivänä 300 mg.

Neljännestä päivästä eteenpäin annos tulee titrata tavanomaiselle tehokkaalle annosalueelle 300–450 mg vuorokaudessa. Annos voidaan muuttaa kunkin potilaan hoitovasteen ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annokseksi 150–750 mg vuorokaudessa.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoito

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheen hoidossa ketiapiinitabletit otetaan kahdesti vuorokaudessa. Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on ensimmäisenä hoitopäivänä 100 mg, toisena hoitopäivänä 200 mg, kolmantena hoitopäivänä 300 mg ja neljäntenä hoitopäivänä 400 mg. Tämän jälkeen annostusta saa suurentaa korkeintaan 200 mg:lla vuorokaudessa kuudenteen hoitopäivään asti, korkeintaan 800 mg:aan vuorokaudessa.

Vuorokausiannos sovitetaan kunkin potilaan hoitovasteen ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annokseksi 200–800 mg vuorokaudessa. Useimmiten tehokas annos on 400–800 mg vuorokaudessa.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön vakavien masennusvaiheiden hoito

Ketiapiini otetaan kerran päivässä nukkumaanmenon aikaan. Aloitusvaiheen kokonaisvuorokausiannos on ensimmäisenä hoitopäivänä 50 mg, toisena hoitopäivänä 100 mg, kolmantena hoitopäivänä 200 mg ja neljäntenä hoitopäivänä 300 mg. Suositeltu vuorokausiannos on 300 mg. Kliinisissä tutkimuksissa ei 600 mg:n annoksella hoidetussa potilasryhmässä ole havaittu suurempaa tehoa kuin 300 mg:lla hoidetussa ryhmässä (ks. kohta 5.1). Yksittäiset potilaat saattavat hyötyä 600 mg:n annoksesta. Yksi 300 mg:n annoksia käytettäessä hoito aloitetaan kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön perehtyneiden lääkäreiden määräyksellä. Kliinisten tutkimusten perusteella voidaan annosta pienentää enimmillään 200 mg:aan, jos potilaalla havaitaan siedettävyyso ongelmia.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen esto

Potilaat, jotka ovat reagoineet kaksisuuntaisen mielialahäiriön akuuttiin hoitoon ketiapiinilla, voivat jatkaa hoitoa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten, sekamuotoisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estämiseksi samalla annoksella. Potilaan hoitovasteesta ja hoidon siedettävyydestä riippuen annos voi olla 300–800 mg vuorokaudessa, tarvittaessa jaettuna kahteen annokseen. Ylläpito hoidossa on tärkeää käyttää matalinta tehokasta annosta.

l ä k k ä ä t p o t i l a a t

Quetiapine Accord -tablettien, kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta erityisesti hoidon alussa hoidettaessa iäkkäitä potilaita. Annoksen säätämiseen vaadittava aika saattaa olla pidempi ja päivittäinen hoitoannos pienempi kuin nuoremmilla potilailla riippuen potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä. Ketiapiinin keskimääräisen plasmapuhdistuman on osoitettu vähenevän 30–50 % iäkkäillä potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin.

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

Pediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen sovittamista ei tarvita.

Maksan vajaatoiminta

Ketiapiini metaboloituu laajalti maksassa. Tämän vuoksi ketiapiinia on annettava varoen potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta, erityisesti hoidon alussa. Potilailla, joilla on diagnosoitu maksan vajaatoiminta, aloitetaan annoksella 25 mg/vrk. Annosta on lisättävä päivittäin 25–50 mg:lla tehokkaan annoksen saavuttamiseksi riippuen potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle.

Samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten HIV-proteaasin estäjien, atsolijohdosten (sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettujen lääkeaineiden), erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska ketiapiinille on olemassa useita eri käyttöaiheita, valmisteen turvallisuus pitää arvioida potilaskohtaisesti diagnoosin ja käytetyn annoksen perusteella.

Pediatriset potilaat

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Kliinisten ketiapiinitutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) lisäksi lapsilla ja nuorilla esiintyi tiettyjä haittatapahtumia (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua, oksentelua, riniittia ja pyörtymistä) useammin kuin aikuisilla tai ne saattavat vaikuttaa lapsiin ja nuoriin eri tavalla kuin aikuisiin (ekstrapyramidaalioireet ja ärtyneisyys). Lisäksi lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, jota ei ole havaittu aikuistutkimuksissa. Lapsilla ja nuorilla todettiin myös muutoksia kilpirauhastoiminnassa.

Pitkäaikaisen ketiapiinihoidon turvallisuutta kasvun ja kypsymisen osalta ei ole tutkittu pidemmältä ajalta kuin 26 viikkoa. Valmisteen pitkäaikaisvaikutuksia kognitiiviseen ja käytöksen kehitykseen ei tunneta.

Lapsilla ja nuorilla esiintyi ekstrapyramidaalioireita ketiapiiniryhmässä lumelääkeryhmää yleisemmin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui skitsofreniaan ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen tai masennusvaiheeseen hoitoa saavia lapsia ja nuoria (ks. kohta 4.8).

Itsemurha-/itsetuhoiset ajatukset tai kliinisen tilan heikkeneminen

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

Hoidettavan sairauden yleisesti tunnetuista riskitekijöistä johtuen lääkärin on lisäksi huomioitava mahdollinen itsetuhoisuuden riski ketiapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen. Itsemurhariski voi lisääntyä myös muissa psykiatrisissa tiloissa, joihin ketiapiinia määrätään. Nämä tilat saattavat esiintyä yhtäaikaaisesti vaikeiden masennusvaiheiden kanssa. Samoja varotoimenpiteitä kuin vaikeita masennusvaiheita sairastavia potilaita hoidettaessa tulee tämän vuoksi noudattaa hoidettaessa muista psyykkisiä häiriöitä sairastavia potilaita.

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

Lääkehoidossa olevia ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin hoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Potilaita (ja heidän omaishoitajia) neuvotaan seuraamaan ja olemaan tarkkaavaisia kliinisen tilan huononemisen varalta, ja ottaa yhteyttä lääkäriin heti, jos potilaalla ilmenee itsemurha-ajatuksia, itsetuhoista käytöstä tai epätavallisia muutoksia käyttäytymisessä.

Lyhytkestoisissa lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoja sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien riski lisääntyi ketiapiinilla hoidetuilla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (3,0 % vs. 0 %). Vaikea-asteista masennusta sairastavien potilaiden ketiapiinihoitoa koskeneessa populaatiopohjaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa osoitettiin, että itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan riski oli suurempi 25-64-vuotiailla potilailla, joilla ei ollut ilmennyt itsensä vahingoittamista ketiapiinin ja muiden masennuslääkkeiden samanaikaisen käytön aikana.

Metabolinen riski

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu potilaiden metabolisen profiilin heikkenemistä, kuten muutoksia painossa, veren sokeriarvoissa (ks. kohta hyperglykemia) ja rasva-arvoissa. Potilaan metaboliset muuttujat arvioidaan hoitoa aloitettaessa ja säännöllisesti hoidon aikana näissä muuttujissa tapahtuvien muutosten varalta. Heikentyneet arvot on hoidettava kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla (ks. myös kohta 4.8).

Ekstrapyramidaalioireet

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

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

Tardiivi dyskinesia

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

Uneliaisuus ja huimaus

Ketiapiinihoitoon on liittynyt uneliaisuutta ja muita vastaavia oireita, kuten sedaatiota (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihepotilaita, sedaatio-oireet tulivat esiin yleensä kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana ja olivat intensiivisyydeltään lähinnä lieviä tai kohtalaisia. Potilaat, joilla on voimakasta uneliaisuutta, saattavat tarvita säännöllisempää seuranta vähintään 2 viikon ajan oireiden alkamisesta tai kunnes uneliaisuusoireet helpottavat. Myös mahdollista hoidon lopettamista tulee harkita.

Ortostaattinen hypotensio

Ketiapiinihoidon yhteydessä on esiintynyt ortostaattista hypotensiota ja siihen liittyvää huimausta (ks. kohta 4.8), joka uneliaisuuden tapaan on alkanut alkuvaiheen annostitruuksen aikana. Tämä voi lisätä tapaturman (kaatuminen) mahdollisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Tästä syystä potilaita pitää neuvoa olemaan varovaisia siihen asti, kunnes he tottuvat lääkituksen mahdollisiin vaikutuksiin.

Ketiapiinia tulee käyttää varoen potilaille, joilla tiedetään olevan jokin kardiovaskulaarinen sairaus, aivoverenkierron sairaus tai muu hypotensiolle altistava tila. Annoksen pienentämistä tai asteittaisempaa titraamista täytyy harkita erityisesti, jos ortostaattista hypotensiota ilmenee potilailla, joilla on kardiovaskulaarinen sairaus.

Uniapneaoireyhtymä

Uniapneaoireyhtymää on raportoitu olleen ketiapiinia käyttävillä potilailla. Ketiapiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia lääkkeitä ja joilla on ollut uniapnea tai joilla on uniapnean riski, kuten ylipainoisille/lihaville potilaille tai miehille.

Kouristuskohtaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu eroa kouristusten yleisyydessä potilailla, joita hoidettiin ketiapiinilla tai lumelääkkeellä. Kouristuskohtausten ilmaantuvuudesta potilailla, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia, ei ole tietoa. Kuten muidenkin antipsykoottien yhteydessä, suositellaan varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ollut kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8).

Serotoniinioireyhtymä

Quetiapine Accord -valmisteeseen ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-valmisteiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-valmisteiden) tai trisyklisen masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos samanaikainen hoito muilla serotonergisillä lääkeaineilla on kliinisesti tarpeen, potilasta on seurattava huolellisesti varsinkin hoidon aloittamisen ja annoksen suurentamisen yhteydessä. Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonominen instabiileetti, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään olevan serotoniinioireyhtymä, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista sen mukaan, miten vaikeita oireet ovat.

Maligni neuroleptioireyhtymä

Ketiapiinin, kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden, käytön yhteydessä voi ilmetä maligni neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.8). Sen kliinisiä merkkejä ovat kuume, psyykkisen tilan muutos, lihasjäykkyys, autonomiset oireet ja kohonnut kreatiniinifosfokinaasi. Tällaisissa tapauksissa ketiapiinin käyttö tulee keskeyttää ja antaa asianmukainen hoito.

Vaikea neutropenia ja agranulosytoosi

Vaikeaa neutropeniaa (neutrofilien määrä $< 0,5 \times 10^9/l$) on raportoitu ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmat vaikeat neutropeniatapaukset on todettu ketiapiinihoidon aloittamista seuranneiden parin kuukauden aikana. Ilmeistä yhteyttä annokseen ei ole todettu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Mahdollisia neutropenian riskitekijöitä ovat muun muassa jo ennen hoitoa havaittava valkosolujen pieni määrä ja aiempi lääkkeen käytön aiheuttama neutropenia. Joitakin tapauksia on kuitenkin ilmennyt potilailla, joilla ei ole ennestään riskitekijöitä. Ketapiinihoito pitää lopettaa potilailla, joilla neutrofilien määrä on $< 1,0 \times 10^9/l$. Potilailta tulisi tarkkailla infektion merkkejä ja oireita, ja neutrofilien määrää tulisi seurata (kunnes arvo on $> 1,5 \times 10^9/l$ (ks. kohta 5.1).

Neutropenia on otettava huomioon, jos potilaalla on infektio tai kuumetta, erityisesti jos ilmeisiä altistavia tekijöitä ei ole, ja hoidettava kliinisesti asianmukaisesti.

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan välittömästi, jos agranulosytoosiin tai infektiin sopivia merkkejä tai oireita (esim. kuumetta, heikotusta, letargiaa tai kurkkukipua) ilmenee milloin tahansa ketiapiinihoidon aikana. Tällaisille potilaille on tehtävä pikaisesti valkosolulaskenta ja heiltä on tutkittava neutrofilien absoluuttinen määrä erityisesti silloin, kun muita altistavia tekijöitä ei ole.

Antikolinergiset (muskariiniset) vaikutukset

Ketiapiinin aktiivinen metaboliitti norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptorin alatyyppeihin. Tämän vuoksi suositusannosten mukainen ketiapiinin käyttö saattaa johtaa antikolinergisiin haittavaikutuksiin, kun sitä käytetään samanaikaisesti muiden antikolinergisiä vaikutuksia omaavien lääkkeiden kanssa, ja yliannostustapauksissa. Ketapiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat lääkkeitä, joilla on antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. Ketapiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai on ollut virtsaumpi, kliinisesti merkittävä eturauhasen liikakasvu, suolentukkeuma tai sen kaltainen tila, kohonnut silmänpaine tai ahdaskulmaglaukooma (ks. kohdat 4.5, 4.8, 5.1 ja 4.9).

Yhteisvaikutukset

Katso myös kohta 4.5.

Käytettäessä ketiapiinia samanaikaisesti voimakkaasti maksaentsyymejä indusoivien lääkkeiden, kuten karbamatsepiinin tai fenytoiinin, kanssa alenevat ketiapiinin pitoisuudet plasmassa merkittävästi. On huomattava, että tällä voi olla vaikutusta ketiapiinihoidon tehoon.

Ketiapiinihoito tulee aloittaa maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla vasta sitten, kun lääkäri on harkinnut ketiapiinihoidon hyötyjä verrattuna maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuviin riskeihin. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti).

Paino:

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

Hyperglykemia

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

Rasva-aineet

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

QT-ajan pidentyminen

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

Kardiomyopatia ja sydänlihastulehdus

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu kardiomyopatiaa ja sydänlihastulehdusta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla epäillään kardiomyopatiaa tai sydänlihastulehdusta, on harkittava ketiapiinihoidon lopettamista.

Vaikeat ihoreaktiot

Ketiapiinihoidon yhteydessä on hyvin harvoin ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), erythema multiformea (EM) ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Vaikeat ihoreaktiot ilmenevät usein yhtenä tai useampina seuraavista oireista: laaja ihottuma, johon saattaa liittyä kutinaa tai märkärakkuloita, hilseilevä ihottuma, kuume, lymfadenopatia ja mahdollisesti eosinofilia tai neutrofilia. Useimmat näistä reaktioista

ilmenivät 4 viikon kuluessa ja jotkin DRESS -reaktiot 6 viikon kuluessa ketiapiinihoidon aloittamisesta. Jos näihin vaikeisiin ihoreaktioihin viittaavia oireita ilmenee, ketiapiinihoito on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava.

Lääkehoidon lopettaminen

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

Vanhusten dementiaan liittyvä psykoosi

Ketiapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

Dementiapotilailla on satunnaistetuissa lumekontrolloidussa tutkimuksissa joidenkin atyyppisten antipsykoottien käytön yhteydessä todettu noin kolminkertainen aivoverisuoniin kohdistuvien haittatapahtumien riski. Riskin suurenemisen mekanisme ei tunneta. Suurentunutta riskiä ei voida sulkea pois muiden antipsykoottien ja potilasryhmien kohdalla. Ketapiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Atyyppisten antipsykoottisten lääkkeiden meta-analyysissä on todettu dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla vanhuksilla kuolemanriskin lisääntyminen lumelääkeryhmään verrattuna. Kahdessa ketiapiinin 10 viikon kestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa samalla potilasryhmällä (n = 710, keski-ikä 83 vuotta, vaihteluväli 56–99 vuotta) kuolleisuuden ilmaantuvuus oli ketiapiinilla hoidetuilla potilailla 5,5 % ja lumelääkeryhmässä 3,2 %. Näissä tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden kuolemat aiheutuivat monista syistä, jotka olivat odotettavissa tälle potilasryhmälle.

Iäkkäiden potilaiden Parkinsonin tauti ja parkinsonismi

Vaikea-asteista masennusta sairastavien potilaiden ketiapiinihoitoa koskeneessa populaatiopohjaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa osoitettiin, että kuoleman riski oli suurempi yli 65-vuotiailla potilailla. Tätä yhteyttä ei todettu, kun analyysistä poistettiin Parkinsonin tautia sairastavat potilaat. Ketapiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä määrätään iäkkäille Parkinsonin tautia sairastaville potilaille.

Dysfagia

Ketiapiinin käytön yhteydessä on raportoitu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketapiinia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on riski sairastua aspiraatiokeuhkokuumeeseen.

Ummetus ja suolitukos

Ummetus on suolitukoksen riskitekijä. Ketapiinin käytön yhteydessä on raportoitu ummetusta ja suolitukoksia (ks. kohta 4.8). Jotkin ilmoitukset koskevat kuolemaan johtaneita tapauksia potilailla, joilla on ollut suurentunut suolitukoksen riski, kuten potilailla, jotka saivat samanaikaisesti useita suoliston motiliteettia vähentäviä lääkkeitä tai eivät välttämättä ilmoittaneet ummetusoireista. Potilaita, joilla on suolitukos/ileus, pitää seurata tarkoin ja hoitaa kiireellisesti.

Laskimotukos (VTE)

Laskimotukoksia on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankinnaisia laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen ketiapiinihoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Haimatulehdus

Pankreatiittia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä haittavaikutusilmoituksissa. Vaikka kaikki haittavaikutusilmoitukset eivät olleet selitettävissä riskitekijöillä, markkinoille tulon jälkeen ilmoitetuissa tapauksissa monilla potilailla oli muita tunnettuja pankreatiitin riskitekijöitä, kuten kohonneet triglyseridiarvot (ks. kohta 4.4), sappikivet tai alkoholin käyttö.

Muuta tietoa

Ketiapiinin yhteiskäytöstä valproaatin tai litiumin kanssa akuuteissa kohtalaisissa ja vaikeissa maniavaiheissa on saatavilla vain rajoitetusti tietoa; yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen viikolla 3.

Laktoosi

Ketiapiinitabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriön ongelmia, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Väärinkäyttö ja päihdekäyttö

Tapauksia väärinkäytöstä ja päihdekäytöstä on raportoitu. Varovaisuus saattaa olla tarpeen määrättäessä ketiapiinia potilaille, joiden taustatiedoissa on alkoholin tai lääkkeiden tahallista väärinkäyttöä

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ketiapiinin primaaristen keskushermostovaikutusten vuoksi ketiapiinia pitää käyttää varoen muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden ja alkoholin kanssa.

Ketiapiinia on käytettävä varoen serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-valmisteiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-valmisteiden) tai trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa, koska tällöin serotoniinioireyhtymän, joka voi olla hengenvaarallinen tila, riski on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Ketiapiinia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita lääkkeitä, joilla on antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450 (CYP) 3A4 on ensisijainen entsyymi, joka vastaa ketiapiinin sytokromi P450 -välitteisestä metaboliasta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ketiapiinin (annos 25 mg) samanaikainen anto ketokonatsolin (CYP3A4:n estäjä) kanssa aiheutti ketiapiinin AUC-arvon suurenemisen 5–8-kertaiseksi. Tästä johtuen ketiapiinin samanaikainen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa on vasta-aiheista. Ketapiinihoidon aikana ei suositella myöskään greippimehun nauttimista.

Farmakokineettisessä moniannostutkimuksessa havaittiin kuitenkin, että karbamatsepiinin (tunnettu maksaentsyymi-induktori) anto ketapiinihoidon aikana lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa. Puhdistuman lisääntyminen pienensi ketiapiinin systeemisen altistuksen (mitattuna AUC-arvona) keskimäärin 13 %:iin siitä, mitä pelkästään ketiapiinia

saaneilla, vaikka joillakin potilailla vaikutus oli suurempi. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena pitoisuudet plasmassa voivat olla matalampia, millä voi olla vaikutusta ketiapiinihoidon tehoon. Ketapiiinin ja fenytoiinin (toinen mikrosomaalinen entsyymi-induktori) samanaikainen anto lisäsi merkittävästi ketiapiiinin puhdistumaa, arviolta 450 %.

Ketiapiinihoito tulee aloittaa maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla ainoastaan, jos lääkäri pitää ketiapiinihoidon hyötyjä suurempina kuin maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuvia riskejä. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti) (ks. kohta 4.4).

Ketiapiiinin farmakokinetiikka ei merkittävästi muuttunut annettaessa samanaikaisesti masennuslääkkeistä imipramiinia (tunnettu CYP2D6:n estäjä) tai fluoksetiinia (tunnettu CYP3A4:n ja CYP2D6:n estäjä).

Ketiapiiinin farmakokinetiikka ei merkittävästi muuttunut annettaessa samanaikaisesti risperidonia tai haloperidolia (antipsykootteja). Ketapiiinin ja tioridatsiinin samanaikainen käyttö lisäsi kuitenkin ketiapiiinin puhdistumaa, arviolta noin 70 %.

Ketiapiiinin farmakokinetiikka ei muuttunut annettaessa samanaikaisesti simetidiiniä.

Samanaikaisesti annettuna ketiapiiinin ei ole osoitettu vaikuttavan litiumin farmakokinetiikkaan.

Kun kuuden viikon pituisessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin litiumin ja depotmuotoisen ketiapiiinin yhdistelmää lumelääkkeen ja depotmuotoisen ketiapiiinin yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa, ekstrapyramidaalioireisiin liittyviä tapahtumia (erityisesti vapinaa), uneliaisuutta ja painonnousua todettiin useammin litiumia lisähoitona saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä lisälääkkeenä saaneeseen ryhmään (ks. kohta 5.1).

Kun natriumvalproaattia ja ketiapiinia annettiin potilaalle samanaikaisesti, ei kummankaan lääkkeen farmakokinetiikka muuttunut kliinisesti merkitsevästi.

Lapsilla ja nuorilla tehdyssä retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa tutkittaville annettiin valproaattia tai ketiapiinia monoterapiana tai molempia yhdistelmähoitona, havaittiin, että leukosytopenian ja neutropenian esiintyvyys lisääntyi yhdistelmähoidossa verrattuna monoterapiaryhmään.

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaaristen lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty.

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

Ketiapiinia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu vääriä positiivisia tuloksia metadonia ja trisyklisiä masennuslääkkeitä määrittävissä entsyymi-immunoanalyyseissä (EIA). Kyseenalaiset EIA-seulontatulokset on suositeltavaa vahvistaa asianmukaisilla kromatografisilla menetelmillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ensimmäinen raskauskolmannes

Kohtalainen määrä julkaistuja tietoja altistuneista raskauksista (eli noin 300–1 000:sta raskauden lopputuloksesta), mukaan lukien yksittäiset raportit ja muutamat havainnointitutkimukset, ei viittaa hoidon aiheuttamaan lisääntyneeseen epämuodostumien riskiin. Saatavilla olevien tietojen perusteella lopullista johtopäätöstä

hoidon aiheuttamasta riskistä ei kuitenkaan voi tehdä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Siksi ketiapiinia tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan tilanteissa, joissa hyöty arvioidaan mahdollisia riskejä suuremmaksi.

Kolmas raskauskolmannes

Psykoosilääkkeille (myös ketiapiinille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Imetys

Ketiapiinin erittymistä äidinmaitoon koskevista julkaistuista raporteista saatujen hyvin vähäisten tietojen perusteella terapeuttisina annoksina käytetyn ketiapiinin erittyminen rintamaitoon näyttää vaihtelevan. Koska varmoja tietoja ei ole, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko ketiapiinihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ketiapiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Rotilla todettiin suurentuneeseen prolaktiinipitoisuuteen liittyviä vaikutuksia, mutta ne eivät ole suoraan merkityksellisiä ihmiselle (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ketiapiinilla ($\geq 10\%$) ovat uneliaisuus, huimaus, päänsärky, suun kuivuminen, lääkehoidon lopettamisoireet, seerumin triglyseridipitoisuuksien suureneminen, kokonaiskolesterolipitoisuuden (lähinnö LDL-kolesterolipitoisuuksien) suureneminen, HDL-kolesterolipitoisuuksien pieneneminen, painon nousu, hemoglobiiniarvojen pieneneminen ja ekstrapyramidaalioireet.

Ketiapiinihoidon aikana raportoitujen haittavaikutusten ilmaantuvuudet on taulukoitu alla (Taulukko 1) ”The Council for International Organizations of Medical Sciences”in (CIOMS III Working Group; 1995) suosittelemassa muodossa.

Taulukko 1. Ketapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset

Haittatapahtumien esiintymistiheydet esitetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Hemoglobiiniarvojen pieneneminen ²²	Leukopenia ^{1,28} , neutrofiiliarvojen	Neutropenia ¹ , trombosytopenia,	Agranulosytoosi ²⁶		

		pieneneminen, eosinofiliarvojen suureneminen ²⁷	anemia, trombosyytti arvojen pieneneminen ¹³			
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot)		Anafylaktinen reaktio ⁵	
<i>Umpieritys</i>		Hyperprolaktinemia ¹⁵ , kokonais-T ₄ -pitoisuuksien pieneneminen ²⁴ , vapaan T ₄ :n pitoisuuksien pieneneminen ²⁴ , kokonais-T ₃ -pitoisuuksien pieneneminen ²⁴ , TSH-pitoisuuksien suureneminen ²⁴	Vapaan T ₃ :n pitoisuuksien pieneneminen ²⁴ , hypotyreoosi ²¹		Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Seerumin triglyseridipitoisuuksien suureneminen ^{10,30} , kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolipitoisuuksien) suureneminen ^{11,30} , HDL-kolesterolipitoisuuksien pieneneminen ^{17,30} , painonnousu ^{8,30}	Lisääntynyt ruokahalu, veren glukoosipitoisuuksien suureneminen hyperglykemiata-solle ^{6, 30}	Hyponatremia ¹⁹ , diabetes ^{1,5} , diabeteksen paheneminen	Metabolinen oireyhtymä ²⁹		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Epänormaalit unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja		Unissakävely ja muut samantyyppiset reaktiot,		

		itsetuhokäyt- täytyminen ²⁰		esim. unissa puhuminen ja syöminen		
<i>Hermosto</i>	Huimaus ^{4, 16} , uneliaisuus ^{2, 16} , päänsärky, ekstrapyra- midaalioi- reet ^{1, 21}	Dysartria	Kouristukset ¹ , levottomat jalat - syndrooma, tardiivi dys- kinesia ^{1, 5} , pyörtyminen ^{4, 16} , sekavuustila			
<i>Sydän</i>		Takykardia ⁴ , sydämenty- kytys ²³	QT-ajan piteneminen ¹ .12, 18, bradykar- dia ³²			Kardiomyo- patia, sydänlihas- tulehdus
<i>Silmät</i>		Näön su- mentuminen				
<i>Verisuonisto</i>		Ortostaatti- nen hypo- tensio ^{4, 16}		Laskimotu- kos ¹		Aivohalvaus ³³
<i>Hengityseli- met, rintakehä ja välikärsinä</i>		Hengenah- distus ²³	Nuha			
<i>Ruoansula- tuselimistö</i>	Suun kuivuminen	Ummetus, ruoansula- tushäiriö, oksentelu ²⁵	Dysfagia ⁷	Haimatuleh- dus ¹ , suoli- tukos/ileus		
<i>Maksa ja sappi</i>		Seerumin ALAT- arvojen suurenemi- nen ³ , gamma-GT - pitoisuu- ksien suure- neminen ³	Seerumin ASAT- arvojen suurenemi- nen ³	Keltatauti ⁵ , maksatuleh- dus		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>					Angioedee- ma ⁵ , Stevens- Johnsonin oireyhtymä ⁵	Toksinen epidermaali- nen nekro- lyysi, erythema multiforme, akuutti yleistynyt eksantemato- ttinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiiline n oire- yhtymä (DRESS),

						Ihovasku- liitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					Rabdomyo- lyysi	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Virtsauampi			
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perina- taalikauteen liittyvät haitat</i>						Vastasyntyneen lääkeaine- vieroitus- oireyhtymä ³¹
<i>Sukupuolieli- met ja rinnat</i>			Seksuaalinen toimintahäi- riö	Priapismi, galaktorrea, rintojen turvotus, kuukautis- häiriöt		
<i>Yleisoireet ja anto- paikassa todettavat haitat</i>	Hoidon lopettamis- oireet ^{1,9}	Lievä voimatto- muus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume		Maligni neuroleptioi- reyhtymä ¹ , hypothermia		
<i>Tutkimukset</i>				Lisääntynyt veren kreatiinifos- fokinaasi ¹⁴		

- (1) Ks. kohta 4.4
- (2) Uneliaisuutta saattaa esiintyä, tavallisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja se yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.
- (3) Muutamilla ketiapiinia saavilla potilailla on havaittu oireettomia seerumin transaminaasi- (ALAT, ASAT) tai glutamyyli-transferraasiarvojen nousuja (muutos normaaliarvosta tasolle > 3 x viitearvojen yläraja milloin tahansa). Nämä arvot ovat yleensä korjautuivat ketiapiinihoidon jatkuessa.
- (4) Kuten muutkin adrenergisia alfa₁-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi yleisesti indusoida ortostaattista hypotensiota, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillain potilailla pyörtymistä varsinkin ensimmäisen annostitrusjakson aikana (ks. kohta 4.4).
- (5) Haittavaikutusten esiintyvyyksiluvut perustuvat ainoastaan markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.
- (6) Paastoverensokeri ≥ 7,0 mmol/l (≥ 126 mg/dl) tai ei-paastoverensokeri ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) ainakin yhdessä tapauksessa.
- (7) Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetutkimuksissa.
- (8) Painonnousu lähtötasoon verrattuna > 7 %. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
- (9) Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa, lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden ilmaantuvuus vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.

- (10) Triglyseridipitoisuus $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa.
- (11) Kolesterolipitoisuus $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa. LDL-kolesterolin lisääntymistä $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) on hyvin yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
- (12) Katso teksti alapuolelta.
- (13) Trombosyytit $\leq 100 \times 10^9/l$ ainakin yhdessä tapauksessa.
- (14) Perustuu kliinisen tutkimuksen haittatapahtumaraportteihin veren kreatiini-kinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligni neurolepti -oireyhtymään.
- (15) Prolaktiinitasot (potilaat > 18 vuotta): miehet > 20 mikrog/l ($> 869,56$ pmol/l); naiset > 30 mikrog/l ($> 1\,304,34$ pmol/l), ajankohdasta riippumatta.
- (16) Voi johtaa kaatumisiin.
- (17) HDL-kolesteroli: miehet 1,025 mmol/l (< 40 mg/dl); naiset 1,282 mmol/l (< 50 mg/dl), ajankohdasta riippumatta.
- (18) Niiden potilaiden, joilla korjatun QT-ajan muutos oli < 450 ms:sta ≥ 450 ms:iin, pidentyminen oli ≥ 30 ms. Ketiapiinin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja ilmaantuvuus potilailla, joiden muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, olivat samankaltaisia sekä ketiapiinilla että lumelääkkeellä.
- (19) Muutos tasolta > 132 mmol/l tasolle ≤ 132 mmol/l vähintään kerran.
- (20) Tapauksia itsetuhoisista ajatuksista ja itsetuhokäyttäytymisestä on raportoitu ketiapiinihoidon aikana tai heti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4. ja 5.1).
- (21) Ks. kohta 5.1.
- (22) Hemoglobiiniarvojen laskua tasolle ≤ 130 g/l (8,07 mmol/l) miehillä ja ≤ 120 g/l (7,45 mmol/l) naisilla vähintään yhdellä mittauskerralla esiintyi 11 prosentilla ketiapiiniryhmien potilaista kaikissa tutkimuksissa, myös avoimissa jatkotutkimuksissa. Näillä potilailla hemoglobiiniarvojen suurin lasku minään ajankohtana oli keskimäärin 15,0 g/l.
- (23) Nämä raportit koskivat usein potilaita, joilla oli takykardiaa, huimausta, ortostaattista hypotensiota, tai perussairautena sydäntauti tai hengityselimistön sairaus.
- (24) Perustuu normaalien lähtöarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Kokonais- T_4 -pitoisuuksien, vapaan T_4 :n pitoisuuksien, kokonais- T_3 -pitoisuuksien, vapaan T_3 :n pitoisuuksien muutosten määritelmänä oli $< 0,8$ x viitearvojen alaraja (pmol/l) ja TSH-arvon muutoksen määritelmänä > 5 mIU/l milloin tahansa.
- (25) Perustuu oksentelun suurempaan esiintymistiheyteen iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) potilailla.
- (26) Neutrofiilimäärän muutos lähtötilanteen arvosta $\geq 1,5 \times 10^9/l$ arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$ milloin tahansa hoidon aikana ja potilaisiin, joilla oli vaikea neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$) ja infektio kaikkien kliinisten ketiapiinitutkimusten aikana (ks. kohta 4.4).
- (27) Perustuu normaalien lähtöarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Eosinofiilien muutosten määritelmänä oli $> 1 \times 10^9$ solua/l milloin tahansa.
- (28) Perustuvat muutoksiin normaalista lähtötasosta mahdollisesti kliinisesti merkittävään arvoon milloin tahansa lähtötason jälkeen kaikissa tutkimuksissa. Valkosolumäärän muutokseksi määriteltiin $\leq 3 \times 10^9$ solua/l milloin tahansa.
- (29) Perustuu metabolista oireyhtymää koskeviin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiinitutkimuksissa.
- (30) Kliinisissä tutkimuksissa joillakin potilailla havaittiin pahenemista useissa aineenvaihduntaan liittyvissä tekijöissä (paino, verensokeri ja lipidit) (ks. kohta 4.4).
- (31) Katso kohta 4.6.
- (32) Voi ilmetä hoidon alussa tai pian sen jälkeen ja voi olla yhteydessä hypotensioon ja/tai synkopeehen. Bradykardian ja siihen liittyvien tapahtumien yleisyys perustuu

kaikista ketiapiinilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin
haittavaikutusilmoituksiin.

- (33) Perustuu yhteen retrospektiiviseen ei-satunnaistettuun epidemiologiseen tutkimukseen.

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

Ketiapiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS).

Pediatriset potilaat

Edellä kuvattuja aikuisilla esiintyneitä haittavaikutuksia voi esiintyä myös lapsilla ja nuorilla. Seuraavassa taulukossa esitetään ne haittavaikutukset, joita ilmoitettiin (10–17-vuotiailla) lapsilla ja nuorilla yleisemmin kuin aikuisilla tai joita ei ole todettu aikuisilla.

Taulukko 2. Lapsilla ja nuorilla ilmenneet ketiapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita esiintyi yleisemmin kuin aikuisilla tai joita ei ole todettu aikuispotilailla

Haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen
<i>Umpieritys</i>	Suurentuneet prolaktiiniarvot ¹	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Ruokahalun lisääntyminen	
<i>Hermosto</i>	Ekstrapyramidaalioireet ^{3, 4}	Pyörtyminen
<i>Verisuonisto</i>	Kohonnut verenpaine ²	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Riniitti
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Oksentelu	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Ärtyneisyys ³

(1) Prolaktiiniarvot (alle 18-vuotiaat potilaat): miehet > 20 mikrog/l ($> 869,56$ pmol/l); naiset > 26 mikrog/l ($> 1\ 130,428$ pmol/l), ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni > 100 mikrog/l.

(2) Perustuu kliinisesti merkitseviä kynnysarvoja suurempiin muutoksiin (Yhdysvaltain kansallisen terveystieteiden tutkimuskeskuksen [NIH] kriteerien mukaan sovellettuna) tai systolisen (> 20 mmHg) tai diastolisen (> 10 mmHg) verenpaineen kohoamiseen ajankohdasta riippumatta kahdessa 3–6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa lyhytaikaistutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.

(3) Huom. Esiintymistiheys on samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta lasten ja nuorten ärtyneisyydellä saattaa olla erilaisia käytännön seurauksia kuin aikuisilla.

(4) Ks. kohta 5.1

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan

arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen yhteydessä ilmoitetut merkit ja oireet johtuivat yleensä vaikuttavan aineen tunnettujen farmakologisten vaikutusten korostumisesta. Niitä olivat uneliaisuus, sedaatio, takykardia, hypotensio ja antikolinergiset vaikutukset.

Yliannostus saattaa pidentää QT-aikaa ja aiheuttaa kouristuskohtauksia, status epilepticuksen, rhabdomyolysin, hengityslaman, virtsaummen, sekavuutta, deliriumin, agitaatiota, kooman tai kuoleman.

Potilailla, joilla on jo entuudestaan vaikea kardiovaskulaarinen sairaus, saattaa olla lisääntynyt riski yliannostuksen vaikutuksille (ks. kohta 4.4, Ortostaattinen hypotensio).

Yliannostuksen hoito

Ketiapiinille ei ole erityistä vasta-ainetta. Vaikeissa tapauksissa on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta. Tehohoito on suositeltavaa: potilaan hengitystiet tulee avata ja pitää vapaina, riittävä hapensaanti ja ventilaatio on varmistettava sekä tarkkailtava ja tuettava sydämen ja verenkierron toimintaa.

Julkaistun kirjallisuuden perusteella potilaille, joilla on delirium ja agitaatiota ja selviä antikolinergisiä oireita, voidaan antaa 1–2 mg fysostigmiinia (jatkuva EKG-seurannassa). Tätä ei suositella standardihoidoksi, koska fysostigmiinilla on mahdollisesti negatiivinen vaikutus sydämen sähkönjohtumisnopeuteen. Fysostigmiinia voidaan käyttää, jos EKG:ssa ei todeta poikkeamia. Fysostigmiinia ei pidä käyttää, jos potilaalla on rytmihäiriöitä, minkä tahansa asteinen johtumiskatkos tai leveät QRS-heilahdukset.

Vaikka yliannostelun imeytymisen estoa ei ole tutkittu, mahahuuhtelua voidaan harkita vaikeissa myrkytystapauksissa, mikäli se voidaan toteuttaa tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta ja lääkehiljen antamista pitää harkita.

Ketiapiiniyliannostuksen yhteydessä vaikeahoitoista hypotensiota on hoidettava asianmukaisin toimin, esim. antamalla laskimoon nesteitä ja sympatomimeettejä. Adrenaliinin ja dopamiinin käyttöä on vältettävä, sillä beetareseptorien stimulaatio saattaa pahentaa hypotensiota ketiapiinin aiheuttaman alfasalpauksen yhteydessä.

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet, Diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit ja oksepiinit ATC-koodi: N05A H04

Vaikutusmekanismi

Ketiapiini on atyyppinen antipsykoottinen aine. Ketapiini ja sen aktiivinen ihmisen plasman metaboliitti, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäinereseptoreihin. Ketapiini ja norketiapiini sitoutuvat aivojen serotoniini (5HT₂)- ja dopamiini D₁- ja D₂-reseptoreihin. Tämän reseptoriantagonismin ja suuremman selektiivisyyden 5HT₂-reseptoreihin kuin dopamiini D₂-reseptoreihin arvellaan yhdessä myötävaikuttavan ketiapiinin kliinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja alhaiseen alttiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) haittavaikutuksia verrattuna tavanomaisiin antipsykooteihin. Ketapiini ja norketiapiini sitoutuvat merkityksettömässä määrin bentsodiatsepiinireseptoreihin, mutta voimakkaasti histaminergisiin ja alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja kohtalaisesti alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Ketapiini sitoutuu myös vähäisessä määrin tai ei sitoudu lainkaan muskariinireseptoreihin. Sen sijaan norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptoreihin, mikä saattaa selittää sen antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. Noradrenaliinitransportterin (NET) estäminen ja norketiapiinin osittainen agonistinen vaikutus 5HT_{1A}-reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa ketiapiinivaikuttamisen tehoon depressiolääkkeenä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ketiapiini on aktiivinen antipsykoottista aktiivisuutta tutkivissa testeissä, kuten ehdollistuneessa välttämässä. Se estää myös dopamiiniagonistien vaikutuksia mitattuna joko käyttäytymisen perusteella tai elektrofysiologisesti ja lisää dopamiinin metaboliittien määriä, mitä pidetään neurokemiallisena merkinä D₂-reseptorien salpauksesta.

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, ketiapiinilla on tavanomaisista antipsykooteista poikkeava profiili. Ketapiini ei aiheuta dopamiini D₂-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen annon jälkeen. Ketapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiini D₂-reseptorit tehokkaasti. Ketapiinin vaikutus kohdistuu selektiivisesti limbiseen järjestelmään, koska pitkäaikaisen käytön jälkeen saavutetaan depolarisaation salpaus A10-alueen mesolimbisissä mutta ei A9-alueen dopamiinia sisältävissä nigrostriataalisissa neuroneissa. Ketapiini aiheuttaa häviävän vähän dystoniataipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömillä Cebus-apinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen käytön jälkeen (ks. kohta 4.8).

Kliininen teho

Skitsofrenia

Kolmessa lumekontrolloidussa skitsofreniapotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, joista yhdessä käytettiin erisuuruisia ketiapiiniannoksia, ei saatu eroja ketiapiinin ja lumeryhmän välille tarkasteltaessa ekstrapyramidaalihaittavaikutusten esiintyvyyttä tai samanaikaista antikolinergien käyttöä. Lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä ketiapiiniannoksia annosalueella 75-150 mg/vrk, ei havaittu merkkejä ekstrapyramidaalihaittavaikutusten lisääntymisestä tai samanaikaisesta antikolinergien käytöstä. Ketapiinin pitkäaikaista tehoa skitsofrenian uusiutumisten ehkäisyssä ei ole osoitettu sokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa. Skitsofreniapotilaille tehdyissä avoimissa tutkimuksissa ketiapiinilla ylläpidettiin jatkuvan hoidon aikana tehokkaasti kliinistä paranemista potilailla, joilla saatiin hoitovaste hoidon alussa, mikä viittaa sen pitkäaikaiseen tehoon.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa käytettiin ketiapiinia maksimissaan 800 mg/vrk kohtalaisten tai vaikeiden maniavaiheiden hoidossa (kahdessa tutkimuksessa hoito annettiin monoterapiana ja kahdessa yhdistettynä litiumiin tai valproaattiin), ei ketiapiini- ja lumelääkeryhmän välillä ollut eroa ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuudessa eikä samanaikaisessa antikolinergien käytössä.

Ketiapiinin on kahdessa monoterapiatutkimuksissa osoitettu olevan teholtaan lumelääkettä parempi mitattaessa maniaoireiden vähenemistä 3 ja 12 hoitoviikon jälkeen kohtalaisen tai vaikean mania vaiheen hoidossa. Tutkimustuloksia ei ole käytettävissä pitkäaikaisseurannasta, jossa olisi osoitettu ketiapiinin tehokkuus estää myöhemmät maaniset tai depressiiviset vaiheet. Ketiapiinin yhteiskäytöstä valproaatin tai litiumin kanssa akuuteissa kohtalaisissa tai vaikeissa mania vaiheissa 3 tai 6 hoitoviikon jälkeen on saatavilla vain vähän tietoa; yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty. Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen 3. hoitoviikolla. Toinen tutkimus ei osoittanut additiivista vaikutusta 6. hoitoviikolla.

Hoitojakson viimeisen viikon ketiapiinin keskimääräinen (mediaani) vuorokausihoitoannos potilailla, jotka saivat hoitovasteen, oli noin 600 mg, ja noin 85 %:lla hoitoon vastanneista potilaista vuorokausihoitoannos vaihteli 400 mg:n ja 800 mg:n välillä.

Neljässä 8 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui I tai II tyypin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita, joilla on sairauden keskivaikea tai vaikea masennusjakso, ketiapiinin 300 mg ja 600 mg annokset olivat merkittävästi lumelääkettä tehokkaampia olennaisilla tulostilanteilla arvioituna: keskimääräisenä paranemisena MADRS-asteikolla ja hoitovasteena, joka määriteltiin vähintään 50 %:n MADRS-kokonaispisteiden paranemisena lähtötasosta. Vaikutuksen voimakkuudessa ei ollut eroa 300 mg tai 600 mg ketiapiiniannosta käyttäneiden potilaiden välillä. Kahden em. tutkimuksen jatkovaiheessa osoitettiin, että niillä potilailla, jotka saivat vasteen 300 mg tai 600 mg -ketiapiini-tablettihoitoon, pitkäaikaishoito oli lumelääkehoitoon verrattuna tehokasta masennusoireiden mutta ei maniaoireiden osalta.

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

Kuuden viikon pituisessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin litiumin ja pitkävaikutteisen ketiapiini- ja valproaatin yhdistelmää lumelääkkeen ja pitkävaikutteisen ketiapiini- ja valproaatin yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa. YMRS-asteikon (Youngin Mania-asteikko) tulosten paranemisen ero litiumia ja lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden välillä oli 2,8 pistettä ja vasteen saaneiden (YMRS-pisteiden 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta) prosentuaalinen ero oli 11 % (79 % litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä ja 68 % lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä).

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa (korkeintaan 2 vuoden hoito), jossa arvioitiin maanisten, depressiivisten tai sekamuotoisten vaiheiden uusiutumisen estoa, ketiapiini oli lumelääkettä parempi; se pidentäisi eri mielialatapauksien (maaniset, sekamuotoiset tai depressiiviset vaiheet) uusiutumiseen kuluva aika tyyppi I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla. Potilaiden, joilla oli jokin mielialaan liittyvä tapahtuma, määrä oli ketiapiiniryhmässä 91 (22,5 %), lumelääkeryhmässä 208 (51,5 %) ja litiumryhmässä 95 (26,1 %). Kun verrattiin ketiapiinilla vasteen saaneita ja ketiapiinihoitoa jatkaneita potilaita litiumhoitoon vaihtaneisiin potilaisiin, ei vaihto litiumiin vaikuttanut mielialatapauksen uusiutumiseen kuluvaan aikaan pidentävästi.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että ketiapiini on tehokas skitsofrenian ja manian hoidossa annettuna kaksi kertaa päivässä, vaikka ketiapiinin farmakokineettinen puoliintumisaika on noin 7 tuntia. Tätä tukevat myös positroni-emissiotomografisen (PET) tutkimuksen tulokset, jotka osoittavat, että ketiapiinin vaikutus 5HT₂- ja D₂-

reseptoreissa jatkuu 12 tunnin ajan. Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu 800 mg:aa suuremmilla vuorokausiannoksilla.

Kliininen turvallisuus

Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihetta tutkivissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiiniryhmässä oli samaa luokkaa kuin lumelääkeryhmässä (skitsofrenia: ketiapiini 7,8 % ja lumelääke 8,0 %; kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen jakso: ketiapiini 11,2 % ja lumelääke 11,4 %). Vakavaa masennustilaa ja kaksisuuntaista mielialahäiriötä koskevissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyys oli ketiapiinilla hoidetuilla potilailla suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä koskevissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinilla oli 8,9 % ja lumelääkkeellä 3,8 %. Vaikeaa masennustilaa koskevissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiini-depottablettia saaneilla oli 5,4 % ja lumelääkettä saaneilla 3,2 %. Vaikeaa masennustilaa sairastavilla iäkkäillä potilailla tehdyssä lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiini-depottabletteja saaneilla oli 9,0 % ja lumelääkettä saaneilla 2,3 %. Sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennuksessa että vaikeassa masennustilassa yksittäisten haittavaikutusten (esim. akatisia, ekstrapyramidaalioireet, vapina, dyskinesia, dystonia, levottomuus, tahattomat lihassupistukset, psykomotorinen yliaktiivisuus ja lihasjäykkyys) ilmaantuvuus ei ylittänyt 4 %:a missään hoitoryhmässä.

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

Kuuden viikon pituinen satunnaistettu tutkimus, jossa verrattiin litiumin ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen yhdistelmää lumelääkkeen ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa osoitti, että pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen ja litiumin yhdistelmä aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (63 %) verrattuna pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen ja lumelääkkeen yhdistelmään (48 %). Turvallisuutta koskeneet tulokset osoittivat, että ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli suurempi litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (16,8 %) kuin lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (6,6 %). Suurin osa ilmoituksista koski vapinaa, jota ilmoitettiin 15,6 %:lla litiumia lisälääkkeenä saaneen ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla lumelääkettä lisälääkkeenä saaneen ryhmän potilaista. Uneliaisuutta ilmeni enemmän pitkävaikutteista ketiapiinivalmistetta ja litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (12,7 %) kuin pitkävaikutteista ketiapiinivalmistetta ja lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (5,5 %). Lisäksi suuremmalla osalla litiumia lisälääkkeenä saaneista potilaista (8,0 %) todettiin tutkimuksen päättyessä painon nousua ($\geq 7\%$) kuin lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (4,7 %).

Pitkäkestoisissa uusiutumisen ehkäisy tutkimuksessa oli avoin jakso (jonka kesto oli 4–36 viikkoa), jonka aikana potilaita hoidettiin ketiapiinilla. Tätä seurasi satunnaistettu hoidon lopetusjakso, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan ketiapiinia tai lumelääkettä. Ketapiinihoitoon satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen painonnousu avoimen jakson aikana oli 2,56 kg, ja satunnaistetun jakson viikkoon 48 mennessä keskimääräinen painonnousu oli 3,22 kg avoimen jakson lähtötasoon verrattuna. Lumehoittoon satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen painonnousu avoimen jakson aikana oli 2,39 kg,

ja satunnaistetun jakson viikkoon 48 mennessä keskimääräinen painonnousu oli 0,89 kg avoimen jakson lähtötasoon verrattuna.

Dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla iäkkäillä potilailla tehdyissä lumekontrolloidussa tutkimuksissa aivoverisuoniin kohdistuvien haittavaikutusten esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden ei ollut ketiapiinilla hoidetuilla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kaikissa lyhytkestoissa lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla lähtötason neutrofiliarvo oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle arvon $1,5 \times 10^9/l$ havaittiin 1,9 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja 1,5 %:lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista. Muutoksia vaihteluvälille $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ ilmeni saman verran (0,2 %) ketiapiinilla ja lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Kaikissa kliinissä tutkimuksissa (lumelääkekontrolloidut, avoimet, aktiivista vertailuvalmistetta käyttäneet) potilailla, joiden lähtötason neutrofiliarvo oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle arvon $< 1,5 \times 10^9/l$ havaittiin 2,9 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja alle arvon $< 0,5 \times 10^9/l$ puolestaan 0,21 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista.

Ketiapiinihoidon yhteydessä esiintyi kilpirauhashormoniarvojen annosriippuvaista pienenemistä. TSH-arvojen muutosten ilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 3,2 % ja lumeryhmässä 2,7 %. Samanaikaisten, mahdollisesti kliinisesti merkittävien T₃- tai T₄- ja TSH-arvojen muutoksia esiintyi harvinaisena näissä tutkimuksissa, eikä kilpirauhashormoneissa havaittuihin muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita aiheuttavaa hypotyreoosia.

Kokonais-T₄ -pitoisuuksien ja vapaan T₄:n pitoisuuksien pieneneminen oli suurimmillaan ketiapiinihoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Pitoisuudet eivät pienentyneet enempää pitkäaikaishoidon aikana. Ketapiinihoidon lopettamisen yhteydessä kokonais-T₄ -pitoisuuksien ja vapaan T₄:n pitoisuuksien muutokset kumoutuivat noin kahdessa kolmanneksessa kaikista tapauksista hoidon kestosta riippumatta.

Kaihi / mykiön sameneneminen

Kun kaihin riskiä arvioitiin vertaamalla ketiapiinia (200–800 mg/vrk) kliinisessä tutkimuksessa risperidoniin (2–8 mg/vrk) skitsofreniaa tai skitsoaffektivista häiriötä sairastavilla, mykiön samenenemistä ketiapiiniryhmässä (4 %) ei esiintynyt useammin kuin risperidoniryhmässä (10 %), kun altistuksen kesto oli vähintään 21 kk.

Pediatriset potilaat

Kliininen teho

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

Maniatutkimuksessa Young Mania Rating Scale (YMRS) -asteikon keskimuutos kokonaispistemäärän lähtöarvoista (vaikuttava lääke miinus lumelääke) oli –5,21 (ketiapiini 400 mg/vrk) ja –6,56 (ketiapiini 600 mg/vrk). Vasteprosentit (YMRS-pistemäärä laski

≥ 50 %) olivat 64 % (ketiapiini 400 mg/vrk), 58 % (ketiapiini 600 mg/vrk) ja 37 % (lumelääkeryhmä).

Skitsofreniatutkimuksessa PANSS (Positive Negative Syndrome Scale) -asteikon keskimuutos kokonaispistemäärän lähtöarvoista (vaikuttava lääke miinus lumelääke) oli -8,16 (ketiapiini 400 mg/vrk) ja -9,29 (ketiapiini 800 mg/vrk). Sen paremmin pieniannoksinen (400 mg/vrk) kuin suuriannoksinen (800 mg/vrk) ketiapiinihoito ei tuottanut lumelääkkeeseen verrattuna suurempaa hoitoon vastanneiden prosentuaalista osuutta, kun hoitovasteen määritelmä oli PANSS-kokonaispistemäärän pieneneminen ≥ 30 %:lla lähtötasosta. Sekä maniassa että skitsofreniassa suuremmat annokset tuottivat lukumääräisesti vähemmän hoitoon vastanneita.

Tehoa ei osoitettu kolmannessa pitkävaikutteisella ketiapiinivalmisteella toteutetussa, lyhyessä lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa kaksisuuntaista mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavilla lapsilla ja nuorilla (10-17-vuotiailla).

Tehon säilymisestä tai uusiutumien ehkäisystä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

Kliininen turvallisuus

Edellä kuvatuissa ketiapiinilla toteutetuissa lyhyissä pediatriisissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden määrä skitsofreniatutkimuksen aktiivista hoitoa saaneiden hoitohaarassa oli 12,9 % verrattuna 5,3 %:iin lumelääkettä saaneen hoitohaarassa potilaista, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihetta koskeneessa tutkimuksessa määrä oli vastaavasti 3,6 % ja 1,1 % ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa tutkimuksessa vastaavasti 1,1 % ja 0 %. Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanista vaihetta koskeneissa tutkimuksissa vähintään 7 % painon nousua lähtötilanteesta todettiin aktiivista hoitoa saaneiden hoitohaarassa 17 %:lla potilaista ja lumelääkettä saaneiden hoitohaarassa 2,5 %:lla potilaista ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneissa tutkimuksissa määrät olivat 13,7 % ja 6,8 %. Itsemurhiin liittyvien tapahtumien määrä skitsofreniatutkimuksessa aktiivista hoitoa saaneiden ryhmässä oli 1,4 % ja lumelääkettä saaneiden hoitohaarassa 1,3 %, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihetta koskeneessa tutkimuksessa määrät olivat 1,0 % ja 0 %, ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa tutkimuksessa 1,1 % ja 0 %. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa hoitovaiheen jälkeen toteutetussa pidennetyssä seurantavaiheessa todettiin lisäksi kaksi itsemurhaan liittyntä tapahtumaa kahdella potilaalla, joista toinen sai tapahtumahetkellä ketiapiinia.

Pitkäaikainen turvallisuus

Lisätietoja turvallisuudesta saatiin 26 viikkoa kestäneestä, avoimesta lyhytaikaistutkimusten jatkotutkimuksesta (n = 380 potilasta), jossa ketiapiinia käytettiin joustavalla annostuksella 400–800 mg/vrk. Lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, ja heillä esiintyi ruokahalun lisääntymistä, ekstrapyramidaalioireita ja seerumin proloaktiinipitoisuuksien nousua useammin kuin aikuispotilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Kun painon nousu suhteutettiin normaaliin pitkäaikaiseen kasvuun, kliinisesti merkittäväksi muutokseksi katsottiin painoindeksin (BMI) vähintään 0,5 SD:n suurentumaa lähtötilanteesta; ketiapiinia vähintään 26 viikkoa saaneista potilaista 18,3 % täytti tämän kriteerin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ketiapiini imeytyy hyvin ja metaboloituu suurimmalta osaltaan suun kautta tapahtuvan annon jälkeen. Ruoka ei merkittävästi vaikuta ketiapiinin biologiseen hyötyosuuteen. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin vakaan tilan huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta.

Ketiapiini ja norketiapiini noudattavat lineaarista farmakokinetiikkaa hyväksytyllä annosalueella.

Jakautuminen

Noin 83 % ketiapiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

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

In vitro -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 on ensisijainen ketiapiinin sytokromi P450 -välitteisestä metaboliasta vastaava entsyymi. Norketiapiini muodostuu ja eliminoituu pääasiassa CYP3A4-entsyymillä.

Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin.

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

Eliminaatio

Ketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja vastaavasti norketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Vapaan ketiapiinin ja aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, virtsaan erittyvä keskimääräinen molaarinen annosfraktio on < 5 %.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Ketiapiinin kinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Ketiapiinin keskimääräinen puhdistuma plasmasta aleni noin 25 % henkilöillä, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min/1,73 m²), mutta yksilölliset puhdistuma-arvot ovat normaalialueella.

Maksan vajaatoiminta

Ketiapiinin keskimääräinen puhdistuma plasmasta alenee keskimäärin 25 % henkilöillä, joilla on maksan toiminnan vajaus (stabiili alkoholin aiheuttama kirroosi). Koska ketiapiini metaboloituu suurelta osin maksassa, suurempia plasmapitoisuuksia voidaan olettaa olevan henkilöillä, joilla on maksan vajaatoimintaa. Näiden potilaidenannoksen tarkistus saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tiedot saatiin antamalla vakaassa hoitotasapainossa olevalle 9 lapselle (ikä 10–12 vuotta) ja 12 nuorelle ketiapiinia 400 mg/vrk kahdesti vuorokaudessa. Vakaassa tilassa annoksen suhteen normalisoidut kantayhdisteen, ketiapiinin pitoisuudet plasmassa olivat lapsilla ja nuorilla (ikä 10–17 vuotta) yleensä samaa luokkaa kuin aikuisilla, tosin C_{max}-arvot olivat lapsilla aikuisten vaihteluvälin yläpäästä. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin

AUC- ja C_{\max} -arvot olivat lapsilla (ikä 10–12 vuotta) noin 62 % ja 49 % ja nuorilla (13–17 vuotta) 28 % ja 14 % suuremmat kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sarjassa *in vitro*- ja *in vivo* -geenitoksisuustutkimuksia ei ollut merkkejä geenitoksisuudesta. Kliinisesti merkityksellisillä altistustasoilla on havaittu koe-eläimissä seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa: rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; cynomolgus-apinoilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T_3 -pitoisuuden alenemista ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän pienenemistä; koirilla mykiön sameutta ja kaihia. (Kaihi / mykiön sameneneminen, ks. kohta 5.1).

Kaneille tehdyssä sikiö- ja alkiotoksisuutta koskevassa tutkimuksessa karpaalisten/tarsaalisten mutkien ilmaantuvuus sikiöillä suureni. Tämä vaikutus ilmeni, kun emoihin kohdistui tiettyjä ilmeisiä vaikutuksia, kuten vähentynyt painonnousu. Nämä vaikutukset näkyivät, kun emot saivat ihmisen suurinta hoitoannosta vastaavia tai hieman suurempia annoksia. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Rotille tehdyssä hedelmällisyyttä koskevassa tutkimuksessa todettiin urosten hedelmällisyyden ja valeraskauksien hyvin lievää vähenemistä, diestruksen pitenemistä, parittelua edeltävän ajan pitenemistä ja vähentynyttä tiinehtyvyyttä. Nämä vaikutukset liittyvät suurentuneisiin prolaktiiniarvoihin eivätkä ne koske suoraan ihmistä, koska lisääntymiseen liittyvä hormonisäätely on lajien välillä erilainen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Povidoni K30
Mikrokiteinen selluloosa (PH102)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

25 mg tabletti
Hypromelloosi 6cP
Titaanidioksidi
Makrogoli 400
Keltainen rautaoksidi
Punainen rautaoksidi

100 mg tabletti
Hypromelloosi 6cP
Titaanidioksidi
Makrogoli 400
Keltainen rautaoksidi

200 mg tabletti
Hypromelloosi E-5
Makrogoli 400

Titaanidioksidi

300 mg tabletti

Hypromelloosi E-5

Makrogoli 400

Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

PVC/alumiinifolio-läpipainopakkaukset, joissa on 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 tablettia rasiaa kohden.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Quetiapine Accord 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen: MTnr 27772

Quetiapine Accord 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen: MTnr 27773

Quetiapine Accord 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen: MTnr 27775

Quetiapine Accord 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen: MTnr 27776

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.01.2012/30.03.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.08.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Quetiapine Accord 25 mg filmdragerade tabletter
Quetiapine Accord 100 mg filmdragerade tabletter
Quetiapine Accord 200 mg filmdragerade tabletter
Quetiapine Accord 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg quetiapin (som quetiapinhemifumarat).
Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg quetiapin (som quetiapinhemifumarat).
Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg quetiapin (som quetiapinhemifumarat).
Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg quetiapin (som quetiapinhemifumarat).

Hjälpämnen:

Varje 25 mg filmdragerad tablett innehåller 13,300 mg laktosmonohydrat.
Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 53,200 mg laktosmonohydrat.
Varje 200 mg filmdragerad tablett innehåller 106,400 mg laktosmonohydrat.
Varje 300 mg filmdragerad tablett innehåller 159,600 mg laktosmonohydrat.

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Tabletterna på 25 mg är rosafärgade, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, omärkta på båda sidor.

Tabletterna på 100 mg är guldfärgade, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, omärkta på båda sidor.

Tabletterna på 200 mg är vita till benvita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, omärkta på båda sidor.

Tabletterna på 300 mg är vita till benvita, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, omärkta på ena sidan och märkta med "300" på andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Quetiapine Accord är indicerat för:

- o behandling av schizofreni
- o 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 maniska eller depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, som tidigare svarat på behandling med quetiapin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doserings-schemat varierar beroende på indikation och det är viktigt att patienterna erhåller tydlig information om den dosering som är relevant just för dem. Quetiapin Accord kan ges med eller utan föda.

Vuxna

För behandling av schizofreni

För behandling av schizofreni ska Quetiapine Accord ges två gånger per dag. Total dygnsdos under de fyra första behandlingsdagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4).

Från dag 4 ska dosen titreras till den vanligtvis effektiva dosen om 300 till 450 mg/dag. Beroende på klinisk reaktion och patientens tolerans kan dosen justeras inom intervallet 150–750 mg/dag.

För behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom

För behandling av maniska episoder förknippade med bipolär sjukdom ska Quetiapine Accord ges två gånger per dag. Den totala dygnsdosen under de fyra första behandlingsdagarna 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) och 400 mg (dag 4). Vid dag 6 ska ytterligare dosjusteringar upp till 800 mg/dag ske med dosökningar om maximalt 200 mg/dag.

Dosen kan justeras beroende på klinisk reaktion och tolerans hos den enskilda patienten inom intervallet 200–800 mg/dag. Vanligen effektiv dos är 400–800 mg/dag.

För behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom

Quetiapine Accord ska ges en gång dagligen vid sänggående. Total dygnsdos under de fyra första behandlingsdagarna 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). En dos på 600 mg kan dock vara till nytta för vissa patienter. Behandling med högre doser än 300 mg ska ordineras av läkare med erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom. Kliniska studier har visat att en dosreduktion till lägst 200 mg kan övervägas vid toleransproblem hos enskilda patienter.

För att förhindra återfall vid bipolär sjukdom

För att förhindra återfall av maniska, blandade eller depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom ska patienter som svarat på quetiapin vid akut behandling av bipolär sjukdom fortsätta behandling med samma dos. Beroende på klinisk reaktion och tolerans hos den enskilda patienten kan dosen sedan justeras inom intervallet 300–800 mg/dag, administrerat två gånger dagligen. Det är viktigt att den lägsta effektiva dosen används för underhållsbehandling.

Äldre patienter

Liksom andra antipsykotika bör quetiapine användas med försiktighet hos äldre, särskilt under den inledande doseringsperioden. Beroende på den aktuella patientens kliniska reaktion och tolerans, kan lägre titreringshastighet och lägre daglig terapidos behövas än som är fallet hos yngre patienter. Jämfört med yngre patienter är medelvärdet för plasmaclearance för quetiapin är 30–50 % lägre hos äldre patienter.

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

Pediatrik population

Quetiapine Accord rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna grupp. Tillgänglig evidens från placebokontrollerade kliniska studier 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. Quetiapine Accord ska därför användas med försiktighet hos patienter med känd leverfunktionsnedsättning, särskilt under den inledande doseringsperioden. Patienter med leverfunktionsnedsättning ska börja behandlingen med 25 mg/dag. Beroende på den aktuella patientens kliniska reaktion och tolerans bör dosen ökas med 25–50 mg/dag tills en effektiv dos har uppnåtts.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Samtidig behandling med cytokrom P450 3A4-hämmare, till exempel HIV-proteashämmare, azol-antimykotika, erytromycin, klaritromycin och nefazodon är kontraindicerat. (Se avsnitt 4.5.)

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom det finns flera indikationer för quetiapin bör säkerhetsprofilen beaktas med hänsyn till den enskilda patientens diagnos och den administrerade dosen.

Pediatrik population

Quetiapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna grupp. Kliniska studier med quetiapin 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 serumprolaktinvärde, kräkningar, rinit och synkope) eller kan få andra konsekvenser för barn och ungdomar (extrapyramidala symtom och irritabilitet). Vidare uppmärksammades en biverkning som inte hade setts tidigare i studier på vuxna (förhöjt blodtryck). Man har också sett förändringar i sköldkörtelns funktion i tester hos barn och ungdomar.

Vidare har de långsiktiga säkerhetseffekterna av quetiapin på tillväxt och mognad inte studerats under längre tid än 26 veckor. Långtidsverkningarna på kognitiv och beteendemässig utveckling är okända.

Placebokontrollerade kliniska studier på barn och ungdomar visade på ett samband mellan quetiapin och en förhöjd incidens av extrapyramidala symtom (EPS) jämfört med placebo hos patienter som behandlades för schizofreni, bipolär mani och bipolär depression (se avsnitt 4.8).

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depressiva episoder av bipolär sjukdom är förknippade med en ökad risk för självmordstankar, självska debeteende och självmord (suicidrelaterat beteende). Denna risk kvarstår till betydande förbättring uppnått. Eftersom förbättring kan utebli under de första veckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten övervakas noggrant tills dess sådan förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen.

Läkare bör även beakta eventuell risk för självmordsrelaterat beteende efter abrupt utsättning av quetiapinbehandling, med hänsyn till de kända riskfaktorerna för den behandlade sjukdomen. Andra psykiatriska tillstånd för vilka quetiapin ordineras kan också vara associerade med ökad risk för självmordsrelaterade händelser. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med episoder av egentlig depression. De försiktighetsmått som iaktas vid behandling av patienter med episoder av egentlig depression bör därför också iaktas vid behandling av patienter med 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 av bipolär sjukdom sågs en ökad risk för suicidrelaterat beteende hos patienter som var yngre än 25 år under behandling med quetiapin jämfört med de som behandlades med placebo (3,0 % respektive 0 %). En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för självska debeteende och suicid hos patienter i åldern 25–64 år utan tidigare självska debeteende, under användning av quetiapin med andra antidepressiva medel.

Metabol risk

Med tanke på den observerade risken för försämrad metabol profil, t.ex. förändringar i vikt, blodglukos (se Hyperglykemi) och lipider, som setts i kliniska studier, ska patienternas metabola parametrar mätas när behandlingen sätts in och förändringar av dessa parametrar ska regelbundet kontrolleras under hela behandlingstiden. Försämring av dessa parametrar ska hanteras enligt klinisk praxis (se även avsnitt 4.8).

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 depressiva episoder vid bipolär sjukdom (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 quetiapin. Symptomen 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 därmed sammanhängande symtom, exempelvis sedering (se avsnitt 4.8). I kliniska studier för behandling av patienter med bipolär depression kom symtomdebuten vanligtvis inom de tre första dagarna och var övervägande av mild till måttlig intensitet. Patienter som upplever allvarlig somnolens kan behöva mer frekvent läkarkontakt i minst två veckor från inträde av somnolens, eller till dess att symtomen avtar, och utsättning av behandlingen kan behöva övervägas.

Ortostatisk hypotension

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 hos den äldre populationen. Man ska därför råda patienterna att vara försiktiga tills de känner till de eventuella biverkningarna av medicineringen.

Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom och andra sjukdomar som är predisponerade för hypotoni. Dosreduktion eller långsammare titreringshastighet bör därför övervägas om ortostatisk hypotension inträffar, särskilt hos patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom.

Sömnapné syndrom

Sömnapné syndrom har rapporterats hos patienter som använt quetiapin. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får CNS-depressiva medel och har sömnapné i anamnesen eller löper risk att få sömnapné, såsom de som är överviktiga/feta eller är män.

Krampanfall

I kontrollerade kliniska studier sågs ingen skillnad i krampfrekvens mellan patienter som behandlades med quetiapin och patienter som behandlades med placebo. Inga data finns tillgängliga om förekomsten av krampanfall hos patienter med krampstörningar i anamnesen. Liksom med andra antipsykotika bör försiktighet iaktas vid behandling av patienter med känd benägenhet för kramper (se avsnitt 4.8).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Quetiapine Accord och andra serotonerga läkemedel, såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva, kan leda till serotonergt syndrom – ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och dosökningar. Symtomen på serotonergt syndrom kan inkludera förändrad mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Vid misstanke om serotonergt syndrom bör en dosreduktion eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt 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. I sådana fall bör behandlingen utsättas och patienten ges lämplig medicinsk behandling.

Svår neutropeni och agranulocytos

Svår neutropeni (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) har rapporterats i kliniska studier med quetiapin. I de flesta fall förekom svår neutropeni inom de första månaderna av behandling med quetiapin. Det fanns inget tydligt dossamband. Erfarenhet efter marknadsintroduktion har visat att vissa fall var fatala. Eventuella riskfaktorer för neutropeni inkluderar redan låg halt av vita blodkroppar och tidigare läkemedelsinducerad neutropeni. Vissa fall förekom dock hos patienter utan befintliga riskfaktorer. Behandling med quetiapin bör utsättas hos patienter med neutrofilantal $<1,0 \times 10^9/l$. Patienterna ska övervakas 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.)

Neutropeni bör övervägas hos patienter med infektion eller feber, i synnerhet om det inte finns uppenbar(a) predisponerande faktor(er), och bör behandlas enligt klinisk praxis.

Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera tecken och symtom som tyder på agranulocytos eller infektion (t.ex. feber, svaghet, letargi eller halsont) under behandlingen med quetiapin. Räkning av vita blodkroppar och absolut neutrofilantal (ANC) ska göras omedelbart på dessa patienter, särskilt i frånvaro av predisponerande faktorer.

Antikolinerga (muskarina) effekter

Norquetiapin, en aktiv metabolit av quetiapin, har måttlig till stark affinitet för flera subtyper av muskarina receptorer. Detta bidrar till biverkningar som speglar antikolinerga effekter när quetiapin används i rekommenderade doser, när det används samtidigt med andra läkemedel som har antikolinerga effekter och vid överdosering. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter som får läkemedel som har antikolinerga (muskarina) effekter. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med aktuell diagnos eller tidigare anamnes på urinretention, kliniskt signifikant prostatahypertrofi, tarmobstruktion eller relaterade tillstånd, ökat intraokulärt tryck eller trångvinkelglaukom (se avsnitt 4.5, 4.8, 5.1 och 4.9).

Interaktioner

Se avsnitt 4.5.

Samtidig användning av quetiapin och starka leverenzyminducerare, t.ex. karbamazepin eller fenytoin, sänker i betydande grad koncentrationen av quetiapin i plasma, vilket kan påverka effekterna av behandlingen med quetiapin. Patienter som behandlas med leverenzyminducerare bör endast behandlas med quetiapin om läkaren anser att nyttan med quetiapin överväger riskerna med att avbryta behandlingen med leverenzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av inducerardosen sker gradvis och att leverenzyminduceraren, 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 triglycerid-, LDL- och totala kolesterolhalter, samt sänkta HDL-kolesterolhalter har observerats i kliniska studier med quetiapin (se avsnitt 4.8). Förändrade lipidhalter ska hanteras på kliniskt lämpligt sätt.

QT-förlängning

I kliniska studier och vid användning i enlighet med produktresumén åtföljdes quetiapin inte av någon 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). Likhet med andra antipsykotika bör man vara försiktig om quetiapin förskrivs till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller med tidigare QT-förlängning i familjen. Försiktighet bör också iaktas när quetiapin förskrivs tillsammans med läkemedel som man vet kan förlänga QT-intervallet eller vid samtidig administrering av neuroleptika, särskilt hos äldre patienter, patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

Kardiomyopati och myokardit

Kardiomyopati och myokardit har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Hos patienter med misstänkt kardiomyopati eller myokardit ska utsättning av quetiapin övervägas.

Svåra hudreaktioner

Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), erytema multiforme (EM) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med quetiapinbehandling. SCAR uppträder vanligen tillsammans med ett eller flera av följande symtom: omfattande hudutslag som kan vara pruritiska eller förknippade med pustler eller exfoliativ dermatit, feber, lymfadenopati och möjlig eosinofili eller neutrofil. De flesta av dessa reaktioner inträffade inom 4 veckor efter insättande av quetiapinbehandling, vissa DRESS-reaktioner inträffade inom 6 veckor efter insättande av quetiapinbehandling. Om tecken och symtom som tyder på dessa svåra hudreaktioner uppstår ska behandling med quetiapin omedelbart avbrytas och alternativ behandling övervägas.

Utsättningsbesvär

Akuta utsättningsbesvär som sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och lättretlighet har beskrivits efter plötslig utsättning av quetiapin. Därför rekommenderas gradvis utsättning under åtminstone en till två veckor (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Quetiapin är inte godkänt för behandling av demensrelaterad psykos.

I randomiserade placebokontrollerade studier har man för några atypiska antipsykotika sett en cirka trefaldigt ökad risk för cerebrovasculära biverkningar hos demenspopulationen. Verkningsmekanismen för denna ökade risk är okänd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller för andra patientpopulationer. Quetiapin bör användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

I en meta-analys med atypiska antipsykotika rapporterades att äldre patienter med demensrelaterad psykos lider högre risk för dödsfall jämfört med placebo. I två 10-veckors placebokontrollerade quetiapinstudier på samma patientgrupp (n=710, medelålder: 83 år, åldersintervall: 56–99 år) var dödligheten bland patienter som behandlades med quetiapin 5,5 % jämfört med 3,2 % i placebogruppen. Patienterna i dessa studier dog av en mängd olika skäl som var förenliga med vad som kunde förväntas för denna grupp.

Äldre patienter med Parkinsons sjukdom/parkinsonism

En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för dödsfall under användning av quetiapin hos patienter i ålder > 65 år. Detta samband förekom inte när patienter med Parkinsons sjukdom togs ur analysen. Försiktighet bör iaktas om quetiapin förskrivs till äldre patienter med Parkinsons sjukdom.

Dysfagi

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

Förstoppning och tarmobstruktion

Förstoppning är en riskfaktor för tarmobstruktion. Förstoppning och tarmobstruktion har rapporterats med quetiapin (se avsnitt 4.8). Detta inkluderar rapporterade dödsfall hos patienter som löper större risk för tarmobstruktion, inklusive de som får flera läkemedel samtidigt vilka minskar tarmmotiliteten och/eller kanske inte rapporterar symtom på förstoppning. Patienter med tarmobstruktion/ileus ska behandlas akut och övervakas noga.

Venös tromboembolism (VTE)

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Quetiapine Accord och preventiva åtgärder bör insättas.

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats i kliniska studier och efter läkemedlets godkännande. Även om inte alla fall var sammankopplade med riskfaktorer, har det efter läkemedlets godkännande förekommit många rapporter om faktorer hos patienter som man vet är förknippade med pankreatit, t.ex. förhöjda triglycerider (se avsnitt 4.4), gallsten och alkoholkonsumtion.

Ytterligare information

Det finns endast 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). Dessa data visade på en additiv effekt vid vecka 3.

Laktos

Quetiapine Accord innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Felaktig användning och missbruk

Fall av felaktig användning och missbruk har rapporterats. Försiktighet kan behövas vid förskrivning av quetiapin till patienter som har haft alkohol- eller drogmissbruk.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mot bakgrund av effekterna av quetiapin på det centrala nervsystemet, bör försiktighet iaktas vid kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Quetiapin bör användas med försiktighet i kombination med serotonerga läkemedel, såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva, eftersom risken är förhöjd för serotonergt syndrom – ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4).

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter som får andra läkemedel som har antikolinerga (muskarina) effekter (se avsnitt 4.4).

Cytokrom P450 (CYP) 3A4 är det enzym som huvudsakligen svarar för 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 CYP 3A4-hämmare. Samtidig användning av quetiapin och CYP 3A4-hämmare är därför kontraindicerat. Quetiapin bör inte heller inta grapefruktjuice under behandling med quetiapin.

I en multipeldosstudie på patienter som utfördes för att utreda farmakokinetiken för quetiapin givet före och under behandling med karbamazepin (en känd leverenzyminducerare) gav samtidig administrering av karbamazepin upphov till en signifikant ökning av clearance för quetiapin. Denna ökning av clearance minskade den systemiska exponeringen för quetiapin (mätt som AUC) till ett medelvärde på 13 % av den exponering som ses vid administrering av enbart quetiapin. En ännu kraftigare minskning sågs hos vissa patienter. Denna interaktion kan leda till lägre koncentrationer av quetiapin i plasma, vilket kan försämra effekten av quetiapin. Samtidig användning av quetiapin och fenytoin (en annan mikrosomal enzyminducerare) gav kraftigt ökat clearance för quetiapin med ca 450 %.

Patienter som behandlas med leverenzyminducerare bör endast behandlas med quetiapin om läkaren anser att nyttan med quetiapin överväger riskerna med att avbryta behandlingen med leverenzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av inducerardosen sker gradvis och att leverenzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t.ex. natriumvalproat) (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för quetiapin förändrades inte nämnvärt vid samtidig administrering med det antidepressiva medlet imipramin (en känd CYP2D6-hämmare) eller fluoxetin (en känd CYP3A4- och CYP2D6-hämmare).

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

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte vid samtidig administrering med cimetidin.

Farmakokinetiken för litium påverkades inte av samtidig administrering av quetiapin.

I en 6-veckors randomiserad studie av litium och quetiapin jämfört med placebo och quetiapin hos vuxna patienter med akut mani, observerades en högre incidens av extrapyramidalt relaterade händelser (särskilt tremor), somnolens och viktökning i gruppen med litium som tillägg jämfört med gruppen med placebo som tillägg (se avsnitt 5.1).

Farmakokinetiken för natriumvalproat och quetiapin påverkades inte i någon kliniskt relevant utsträckning vid samtidig administrering. En retrospektiv studie på barn och ungdomar som fick valproat, quetiapin eller båda fann en högre förekomst av leukopeni och neutropeni i kombinationsgruppen jämfört med monoterapigrupperna.

Formella interaktionsstudier med vanligt förekommande kardiovaskulära läkemedel har inte genomförts.

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

Falska positiva resultat i enzymimmunoassayer för metadon och tricykliska antidepressiva har rapporterats hos patienter som behandlats med quetiapin. Det rekommenderas att tvivelaktiga resultat av immunoassayscreening bekräftas genom lämplig kromatografisk metod.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Första trimestern

Den måttliga mängd data som publicerats om exponering under graviditet (dvs. mellan 300-1 000 graviditetsutfall), inklusive individuella rapporter och några observationsstudier, tyder inte på någon ökad risk för missbildningar orsakade av behandlingen. Någon definitiv slutsats grundad på samtliga tillgängliga data kan emellertid inte dras. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Quetiapin ska därför endast ges under graviditet om nyttan överväger de potentiella riskerna.

Tredje trimestern

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive quetiapin) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningsymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter har rapporterats. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

Baserat på mycket begränsade data i publicerade rapporter om quetiapinutsöndring i bröstmjölks tycks utsöndringen av quetiapin vid terapeutiska doser variera. I avsaknad av tillförlitliga data måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta

behandling med quetiapin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekterna av quetiapin på fertiliteten hos människa har inte undersökts. Effekter relaterade till förhöjda prolaktinnivåer har observerats hos råttor, men dessa resultat har ingen direkt relevans för människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av den primära CNS-effekten kan quetiapin påverka aktiviteter som kräver mental vakenhet. 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 ($\geq 10\%$) är somnolens, yrsel, huvudvärk, muntorrhet, utsättningssymtom, höjningar av serumtriglyceridnivåer, höjningar av totalt kolesterol (främst LDL-kolesterol), sänkningar av HDL-kolesterol, viktökning, sänkt hemoglobinvärde och extrapyramidala symtom.

Frekvensen för de biverkningar som förknippas med behandling med quetiapin anges i tabellen nedan (tabell 1) enligt formatet rekommenderat av "Council for International Organizations of Medical Sciences" (CIOMS III Working Group; 1995).

Tabell 1 Biverkningar förknippade med quetiapinbehandling

Biverkningsfrekvenserna indelas på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blod och lymf-systemet</i>	Sänkt hemoglobinnivå ²²	Leukopeni ^{1, 28} , minskat neutrofilantal, ökat eosinofilantal ²⁷	Neutropeni ¹ , trombocytopeni, anemi, minskat trombocytantal ¹³	Agranulocytos ²⁶		
<i>Immun-systemet</i>			Överkänslighet (inklusive allergiska hudreaktioner)		Anafylaktisk reaktion ⁵	

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Endokrina systemet</i>		Hyperprolaktinemi ¹⁵ , minskning av total T ₄ ²⁴ , minskning av fritt T ₄ ²⁴ , minskning av total T ₃ ²⁴ , ökning av TSH ²⁴	Minskning av fritt T ₃ ²⁴ , hypothyreodism ²¹		Inadekvat sekretion av anti-diuretiskt hormon	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Förhöjda triglyceridnivåer i serum ^{10,30} , Förhöjt total-kolesterol (främst LDL-kolesterol) ^{11,30} Sänkt HDL-kolesterol ^{17,30} Viktökning ^{8,30}	Ökad aptit, förhöjd blodglukos-nivå till hyperglykemi ^{6,30}	Hypонатremi ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} Försämring av befintlig diabetes	Metabolt syndrom ²⁹		
<i>Psykiska störningar</i>		Abnorma drömmar och mar-drömmar, suicid-tankar och suicid-beteende ²⁰		Somnambulism och relaterade reaktioner som att prata i sömnen och sömn-relaterade ätstörningar		
<i>Centrala och perifera nerv-systemet</i>	Yrsel ^{4,16} , somnolens ^{2,16} , huvudvärk, extra-pyramidala symptom ^{1,21}	Dysartri	Kramper ¹ , restless legs syndrom, tardiv dyskinesi ^{1,5} , synkope ^{4,16} , förvirrings tillstånd			

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Hjärtat</i>		Takykardi ⁴ , palpitationer ²³	QT-förlängning ^{1,12,18} , bradykardi ³²			Kardio-myopati, myokardit
<i>Ögon</i>		Dimsyn				
<i>Blodkärl</i>		Ortostatisk hypotension ^{4,16}		Venös tromboembolism ¹		Stroke ³³
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Dyspné ²³	Rinit			
<i>Mag-tarmkanalen</i>	Muntorrhet	Förstoppning, dyspepsi, kräkningar ²⁵	Dysfagi ⁷	Pankreatit ¹ , tarmobstruktion/ileus		
<i>Lever- och gallvägar</i>		Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) i serum ³ , förhöjt gamma-GT ³	Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) i serum ³	Gulsot ⁵ , hepatit		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					Angioödem ⁵ , Stevens-Johnsons syndrom ⁵	Toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, akut generaliserad exanthema pustulos (AGEP), Läkemedels utlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), kutan vaskulit

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskulo-skeletala systemet och bindväv					Rabdo-myolys	
Njurar och urinvägar			Urin-retention			
Graviditet, puerperium och perinatal-period						Neonatalt utsättnings-syndrom ³¹
Reproduk-tionsorgan och bröstkörtel			Sexuell dysfunktion	Priapism, galaktorré, bröst-svullnad, menstrua-tionsrub-bning		
Allmänna symtom och/eller fynd vid admini-strerings-stället	Utsättnings-symtom ^{1,9}	Mild asteni, perifert ödem, irritabilitet, feber		Malignt neuro-leptika-syndrom ¹ , hypotermi		
Under-sökningar				Förhöjt kreatin-fosfokinas i blod ¹⁴		

- (1) Se avsnitt 4.4.
- (2) Somnolens kan inträffa, vanligen under de första två behandlingsveckorna, och försvinner vanligen vid fortsatt administrering av quetiapin.
- (3) Asymtomatiskt förhöjda serumtransaminaser (ALT, AST) (förändring från normal till $\geq 3x$ ULN oavsett tidpunkt) eller gamma-GT-nivåer har observerats hos några patienter som behandlats med quetiapin. Dessa förhöjningar var vanligtvis reversibla vid fortsatt behandling med quetiapin.
- (4) Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan quetiapin ofta inducera ortostatisk hypotoni, med yrsel, takykardi och, hos vissa patienter, synkope, särskilt under den inledande dositeringsperioden. (Se avsnitt 4.4, .)
- (5) Frekvensberäkningen av dessa biverkningar utgår endast från data som erhållits efter marknadsintroduktion.
- (6) Fasteblodglukos på ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller icke fastande blodglukos på ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vid minst ett tillfälle.
- (7) Ökad förekomst av dysfagi vid behandling med quetiapin jämfört med placebo har endast observerats i kliniska studier av bipolär depression.
- (8) Baserat på $>7\%$ ökning i kroppsvikt från baslinjen. Förekommer huvudsakligen under behandlingens första veckor hos vuxna.
- (9) Följande utsättningsymtom observerades mest frekvent i akuta placebokontrollerade kliniska studier vid monoterapi som utvärderade symtom efter avslutad behandling:

- sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och lättretlighet.
Förekomsten av dessa reaktioner hade minskat betydligt en vecka efter utsättning.
- (10) Triglycerider $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) vid minst ett tillfälle (patienter ≥ 18 år) eller $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (patienter <18 år) vid minst ett tillfälle.
 - (11) Kolesterol $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (patienter ≥ 18 år) eller $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (patienter <18 år) vid minst ett tillfälle. En ökning med $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) av LDL-kolesterolet observerades mycket vanligen. Genomsnittlig förändring hos patienter med denna förhöjning var $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
 - (12) Se texten nedan.
 - (13) Trombocyter $\leq 100 \times 10^9/l$ vid minst ett tillfälle.
 - (14) Baserat på biverkningsrapporter från kliniska studier av förhöjt kreatinfosfokinas som inte var kopplat till malignt neuroleptika-syndrom.
 - (15) Prolaktinnivåer (patienter >18 år): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) män; >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ pmol/l) oavsett tidpunkt.
 - (16) Kan leda till fall.
 - (17) HDL-kolesterol: 1,025 mmol/l (< 40 mg/dl) män; 1,282 mmol/l (< 50 mg/dl) kvinnor; oavsett tidpunkt.
 - (18) Förekomsten av patienter med QTc-förändring från <450 msec till ≥ 450 msec med en ökning på ≥ 30 msec. I placebokontrollerade kliniska studier med quetiapin var den genomsnittliga förändringen och förekomsten av patienter med en kliniskt signifikant förändring jämförbar med placebo.
 - (19) Förskjutning från > 132 mmol/l till ≤ 132 mmol/l vid minst ett tillfälle.
 - (20) Fall av självmordstankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med quetiapin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4 och 5.1).
 - (21) Se avsnitt 5.1.
 - (22) En sänkning av hemoglobinvärdet till ≤ 130 g/l (8,07 mmol/l) hos män, ≤ 120 g/l (7,45 mmol/l) hos kvinnor vid minst ett tillfälle förekom hos 11 % av quetiapinpatienterna i samtliga studier inklusive öppna studier. För dessa patienter var den genomsnittliga maximala sänkningen av hemoglobin oberoende av tidpunkt 15,0 g/l.
 - (23) Dessa rapporter förekom ofta i samband med takykardi, yrsel, ortostatisk hypotension och/eller underliggande kardiovaskulär sjukdom.
 - (24) Baserat på förändring från normal baseline till potentiellt kliniskt signifikant värde vid varje given tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar i totalt T₄, fritt T₄, totalt T₃ och fritt T₃ definieras som $<0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) och förändringen i TSH är >5 mIU/l vid varje given tidpunkt.
 - (25) Baserat på den ökade kräkningshastigheten hos äldre patienter (65 år).
 - (26) Baserat på förändring av antal neutrofiler från $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline till $<0,5 \times 10^9/l$ vid någon tidpunkt under behandlingen och baserat på patienter med svår neutropeni ($<0,5 \times 10^9/l$) och infektion under alla kliniska provningar med quetiapin (se avsnitt 4.4).
 - (27) Baserat på förändringar från normalt värde vid studiestart till ett potentiellt kliniskt betydelsefullt värde vid någon tidpunkt efter studiestart i alla studier. Förändringar i antalet eosinofiler definieras som $> 1 \times 10^9$ celler/l oberoende av tidpunkt.
 - (28) Baserat på förändringar från normalt värde vid studiestart till ett potentiellt kliniskt betydelsefullt värde vid någon tidpunkt efter studiestart i alla studier. Förändringar i antalet vita blodkroppar definieras som $\leq 3 \times 10^9$ celler/l oberoende av tidpunkt.
 - (29) Baserat på biverkningsrapporter om metabolt syndrom från alla kliniska studier med quetiapin.
 - (30) Hos vissa patienter observerades en försämring av mer än en av de metabola faktorerna vikt, blodglukos och blodfetter i kliniska studier (se avsnitt 4.4).
 - (31) Se avsnitt 4.6.
 - (32) Kan uppkomma vid eller strax efter påbörjad behandling och orsaka hypotoni och/eller synkope. Frekvens baserad på biverkningsrapporter för bradykardi ochrelaterade händelser i samtliga kliniska studier med quetiapin.
 - (33) Baserat på en retrospektiv icke-randomiserad epidemiologisk studie.

Fall med QT-förlängning, ventrikulär arytm, plötslig oförklarlig död, hjärtinfarkt och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med neuroleptika och anses utgöra klasseffekter.

Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med quetiapinbehandling.

Pediatrik population

Samma biverkningar som beskrivits ovan för vuxna måste beaktas för barn och ungdomar. I tabellen nedan sammanfattas 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.

Tabell 2 Biverkningar hos barn och ungdomar förknippade med quetiapinbehandling, vilka förekommer i högre frekvens än hos vuxna eller inte har identifierats i den vuxna populationen

Biverkningsfrekvenserna indelas på följande sätt: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
<i>Endokrina systemet</i>	Förhöjda prolaktinvärden ¹	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ökad aptit	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Extrapyramidala symtom ^{3,4}	Synkope
<i>Blodkärl</i>	Blodtryckshöjning ²	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Rinit
<i>Mag-tarmkanalen</i>	Kräkningar	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Irritabilitet ³

1. Prolaktinvärden (patienter <18 år): > 20 µg/l (>869,56 pmol/l) män; >26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) kvinnor, oavsett tidpunkt. Mindre än 1 % av patienterna uppvisade prolaktinvärden >100 µg/l.
2. Baserat på förändringar över kliniskt signifikanta tröskelvärden (anpassade från kriterierna från amerikanska National Institute of Health) eller höjningar på >20 mm Hg för 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. Obs! Frekvensen överensstämmer med den som observerats hos vuxna, men kan vara förenad med andra kliniska implikationer hos barn och ungdomar än hos vuxna.
4. Se avsnitt 5.1

Rapportering av misstänkta biverkningar:

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

I allmänhet utgjorde de rapporterade symtomen resultatet av en förstärkning av substansens kända farmakologiska effekter, d.v.s. dåsighet och sedering, takykardi, hypotoni och antikolinerga effekter.

Överdoser kan leda till QT-förlängning, krampanfall, status epilepticus, rabdomyolys, andningsdepression, urinretention, förvirring, delirium och/eller agitation, koma och död.

För patienter med redan känd allvarlig kardiovaskulär sjukdom kan risken för effekterna av överdosering vara förhöjd. (Se avsnitt 4.4, ortostatisk hypotension.)

Hantering av överdosering

Det finns ingen specifik antidot mot 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).

Baserat på publicerad litteratur kan patienter med delirium och agitation och tydligt antikolinergt syndrom behandlas med fysostigmin 1-2 mg (under kontinuerlig EKG-övervakning). Detta rekommenderas inte som standardbehandling på grund av en potentiell negativ effekt av fysostigmin på hjärtats fortledning. Fysostigmin kan användas om det inte finns några EKG-avvikelser. Använd inte fysostigmin vid arytmier, någon grad av hjärtblock eller QRS-breddning.

Förebyggande av absorption vid överdos har inte har utretts, men magsköljning kan övervägas vid allvarlig förgiftning och om möjligt inom en timme efter intagande. Administrering av aktivt kol bör övervägas.

Vid överdosering av quetiapin ska refraktär hypotension behandlas på lämpligt sätt, till exempel genom intravenös tillförsel av vätska och/eller sympatomimetiska medel (adrenalin och dopamin bör undvikas, eftersom betastimulering kan förvärra hypotension i samband med quetiapininducerad alfablokad).

Noggrann medicinsk övervakning bör fortgå tills patienten återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antipsykotikum; diazepiner, oxazepiner och tiazepiner, ATC-kod: N05AH04

Verkningsmekanism

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotikum. Quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin samverkar med flera neurotransmitter-receptorer. Quetiapin och norquetiapin har affinitet till serotonin (5HT₂)-, dopamin D1- och D2-receptorer i hjärnan. Denna kombination av receptorantagonism, med en högre selektivitet för 5HT₂- jämfört med D2-receptorer, förmodas medverka till quetiapins kliniska antipsykotiska egenskaper och låga extrapyramidala biverkningar (EPS) jämfört med typiska antipsykotika. Quetiapin och norquetiapin har ingen märkbar affinitet till bensodiazepinreceptorer men hög affinitet till histaminerga och adrenerga alfa₁-receptorer och måttlig affinitet till adrenerga alfa₂-receptorer. Quetiapin har också låg eller ingen affinitet för muskarina receptorer, medan norquetiapin har måttlig till hög affinitet till flera olika muskarina receptorer, vilket kan förklara antikolinerga (muskarina) effekter. Norquetiapins hämning av NET och partiella agonisteffekt på 5HT_{1A}-receptorer kan bidra till terapeutiska effekten hos Quetiapine Accord som ett antidepressivum.

Farmakodynamisk effekt

Quetiapin var aktivt i antipsykotiska aktivitetstest, såsom ”betingat undvikande” (conditioned avoidance). Det motverkar också effekten av dopaminagonister, antingen beteendemässigt eller elektrofysiologisk mäta, och ökar koncentrationen av dopaminmetaboliter, ett neurokemiskt index för D2-receptorblockad.

I prekliniska tester som utfördes för att undersöka riskerna för EPS, skiljde sig quetiapin från typiska antipsykotika och hade en atypisk profil. Quetiapin ger inte upphov till dopamin D2-receptor-hypersensitivitet efter kronisk administrering. Quetiapin ger endast svag katalepsi vid effektiva D2-receptorblockerande doser. Quetiapin uppvisar selektivitet för det limbiska systemet genom att skapa en depolariserande blockad av A10 mesolimbiska men inte A9 nigrostriatala dopamininnehållande neuroner efter kronisk administrering. Quetiapin orsakar minimal benägenhet för dystoni hos haloperidol-sensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebusapor efter både akut och kronisk administrering. (se avsnitt 4.8.)

Klinisk effekt

Schizofreni

I tre placebokontrollerade kliniska studier på patienter med schizofreni, där varierande doser av quetiapin användes, uppvisades ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna med quetiapin och placebo i förekomsten av EPS eller samtidig användning av antikolinerga läkemedel. Ingen ökning i EPS eller samtidig användning av antikolinergika sågs i en placebokontrollerad studie med syfte att utvärdera effekten av quetiapin i förutbestämda doser från 75 mg/dag till 750 mg/dag. Långtidseffekten av quetiapin vid prevention av schizofrena återfall har inte fastställts i blinda kliniska studier. I öppna studier hos patienter med schizofreni var quetiapin effektivt vid upprätthållande av klinisk förbättring vid underhållsbehandling av patienter som visat ett initialt behandlingssvar, vilket tyder på en viss långtidseffekt.

Bipolär sjukdom

I fyra placebokontrollerade kliniska studier som utvärderade quetiapindoser på upp till 800 mg/dag för behandling av maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad, där två avsåg monoterapi och två kombinationsterapi med litium eller valproat, observerades ingen skillnad mellan grupperna som behandlades med quetiapin respektive placebo i förekomsten av EPS eller samtidig användning av antikolinerga läkemedel.

Vid behandling av maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad i två monoterapistudier, visade sig quetiapin vara effektivare än placebo med avseende på reduktion av maniska symtom vid behandlingsvecka 3 och 12. Det finns ingen information från långtidsstudier som visar på quetiapins effekt beträffande förebyggande av efterföljande maniska eller depressiva episoder. Data från kombinationsbehandling med quetiapin 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.

Genomsnittlig medeldos quetiapin för sista veckan hos respondenter var ca 600 mg/dag, och ca 85 % av respondenterna låg i dosintervallet 400–800 mg/dag.

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

I två av dessa studier visade det sig vid uppföljning att långtidsbehandling av patienter som svarat på quetiapin 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 6-veckors, randomiserad studie av litium och quetiapin depottabletter jämfört med placebo och quetiapin depottabletter hos vuxna patienter med akut mani var skillnaden i genomsnittlig förbättring av YMRS mellan gruppen med litium som tillägg och gruppen med placebo som tillägg 2,8 poäng och skillnaden i % som svarade (definierad som 50 % förbättring från baseline för YMRS) var 11 % (79 % i gruppen med litium som tillägg mot 68 % i gruppen med placebo som tillägg).

I en långtidsstudie (upp till två års behandling) som utvärderade återfallspreventionen hos patienter med maniska, depressiva eller blandade episoder var quetiapin överlägset placebo med avseende på att öka tiden till återfall (maniska, depressiva eller blandade episoder) hos patienter med bipolär I sjukdom.

Antalet patienter med stämningshändelse var 91 (22,5 %) i quetiapin-gruppen, 208 (51,1 %) i placebo-gruppen respektive 95 (26,1 %) i litium-gruppen. Hos patienter som svarade på quetiapin, verkade resultaten vid jämförelse mellan fortsatt behandling med quetiapin och övergång till litium visa att övergång till litium inte ledde till ökad tid till återfall av stämningshändelse.

Kliniska prövningar har visat att quetiapin är effektivt vid schizofreni och mani när det ges två gånger dagligen, trots att quetiapin har en halveringstid på ca 7 timmar. Detta stöds också av data från en PET (positron emission tomography)-studie, i vilken det framkom att quetiapin blockerar 5HT₂ - och D₂-receptorer i upp till 12 timmar. Säkerhet och effekt för högre doser än 800 mg/dag har inte utvärderats.

Klinisk säkerhet

I placebokontrollerade korttidsstudier av schizofreni och bipolär mani var den samlade förekomsten av extrapyramidala symptom 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 förekomst av extrapyramidala symptom hos quetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symptom 8,9 % för quetiapin jämfört med 3,8 % för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symptom 5,4 % för quetiapin depottabletter och 3,2 % för placebo. I en placebokontrollerad korttidsstudie med monoterapi på äldre patienter med egentlig depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symptom 9,0 % för quetiapin depottabletter och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression översteg förekomsten av de individuella oönskade effekterna (t.ex. akatisi, extrapyramidala symptom, 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.

En 6-veckors, randomiserad studie av litium och quetiapin tabletter jämfört med placebo och quetiapin tabletter hos vuxna patienter med akut mani indikerade att kombinationen av quetiapin tabletter och litium leder till fler biverkningar (63 % mot 48 % för quetiapin tabletter i kombination med placebo). Säkerhetsresultaten visade en högre incidens av extrapyramidala symptom, som rapporterades hos 16,8 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 6,6 % i gruppen med placebo som tillägg, varav de flesta bestod av tremor som rapporterades hos 15,6 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 4,9 % i gruppen med placebo som tillägg. Incidensen av somnolens var högre i gruppen med quetiapin tabletter med litium som tillägg (12,7 %) jämfört med gruppen med quetiapin tabletter med placebo som tillägg (5,5 %). Dessutom hade en högre procentuell andel av de patienter som behandlades i gruppen med litium som tillägg (8,0 %) en viktökning (≥ 7 %) i slutet av behandlingen jämfört med patienter i gruppen med placebo som tillägg (4,7 %).

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 förekomsten av cerebrovaskulära biverkningar per 100 patienter inte högre för quetiapinbehandlade patienter än för placebobehandlade patienter.

I samtliga placebokontrollerade korttidsmonoterapistudier på patienter med en baslinje för neutrofilantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$ var incidensen för åtminstone en förändring till ett neutrofilantal på $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % hos patienter som behandlades med quetiapin, jämfört med 1,5 % hos patienter som behandlades med placebo. Förekomsten av förändringar till $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$

var samma (0,2 %) hos patienter som behandlades med quetiapin som med placebobehandlade patienter. I alla kliniska studier (placebokontrollerade studier, öppna studier, studier med aktiv jämförelsearm) på patienter med ett baslinjeantal neutrofiler på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var incidensen för åtminstone en förändring till ett neutrofilantal på $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % och för en förändring till ett neutrofilantal på $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % hos patienter behandlade med quetiapin.

Quetiapinbehandling medförde en dosrelaterad reduktion av tyreoidhormon. Förekomsten av förändringar av TSH var 3,2 % för quetiapin mot 2,7 % för placebo. Förekomsten av motsvarande, potentiellt kliniskt signifikanta förändringar av T_3 eller T_4 och TSH i dessa studier var sällsynta och de observerade förändringarna av nivåerna av tyreoidhormon var inte förknippade med kliniskt symtomatisk hypothyreoidism.

Reduktionen av totalt och fritt T_4 var som störst under de första sex veckorna av quetiapinbehandling, och ingen ytterligare sänkning sågs under fortsatt behandling. I omkring 2/3 av fallen har avbruten quetiapinbehandling medfört att effekterna på totalt och fritt T_4 gått tillbaka, oavsett behandlingens längd.

Katarakt/grumling av linsen

I en klinisk prövning för att utvärdera den kataraktogena potentialen hos quetiapin (200–800 mg/dag) jämfört med risperidon (2–8 mg) hos patienter med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom, var andelen patienter med ökad grad av linsgrumlighet inte högre för quetiapin (4 %) jämfört med risperidon (10 %) hos patienter med åtminstone 21 månaders exponering.

Pediatrik population

Klinisk effekt

Effekt och säkerhet för quetiapin 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 för vilka det var känt att de inte svarat på behandling med quetiapin. Behandlingen med quetiapin inleddes med en dos på 50 mg/dag och ökades 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 LS-förändringen från baslinjen av totalpoängen på YMRS (aktiv minus placebo) -5,21 för quetiapin 400 mg/dag och -6,56 för quetiapin 600 mg/dag. Svansfrekvensen (YMRS-förbättring ≥ 50 %) var 64 % för quetiapin 400 mg/dag, 58 % för 600 mg/dag och 37 % i placeboarmen.

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

I en tredje placebokontrollerad korttidsstudie med quetiapin depottabletter som monoterapi hos barn och ungdomar (10-17 år) med bipolär depression visades ingen effekt.

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

Klinisk säkerhet

I de pediatrika korttidsstudier med quetiapin som beskrivs ovan, var frekvenserna av EPS i den aktiva armen jämfört med placebo 12,9 % mot 5,3 % i studien av schizofreni, 3,6 % mot 1,1 % i studien av bipolär mani och 1,1 % mot 0 % i studien av bipolär depression.

Viktökningsfrekvenser på ≥ 7 % av utgångsvikten i den aktiva armen jämfört med placebo var 17 % mot 2,5 % i studierna av schizofreni och bipolär mani, och 13,7 % mot 6,8 % i studien av bipolär depression. Frekvenserna av självmordsrelaterade händelser i den aktiva armen jämfört med placebo var 1,4 % mot 1,3 % i studien av schizofreni, 1,0 % mot 0 % i studien av bipolär mani och 1,1 % mot 0 % i studien av bipolär depression. Under en förlängd uppföljningsfas efter behandling i studien av bipolär depression förekom ytterligare två självmordsrelaterade händelser hos två patienter; en av dessa patienter fick quetiapin vid tidpunkten för händelsen.

Långsiktig säkerhet

En 26-veckors öppen fortsättningen på de akuta studierna (n=380 patienter), med en flexibel dos quetiapin på 400–800 mg/dag, tillhandahöll ytterligare säkerhetsdata.

Blodtryckshöjningar rapporterades hos barn och ungdomar, samt högre frekvenser av ökad aptit, extrapyramidala symtom och förhöjt serumprolaktin rapporterades hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8). Beträffande viktökning, med justering för normal tillväxt under längre tid, användes en ökning på minst 0,5 standardavvikelse från utgångsvärdet för kroppsmasseindex (BMI) som ett mått på en kliniskt signifikant förändring; 18,3 % av de patienter som behandlades med quetiapin i minst 26 veckor uppfyllde detta kriterium.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Quetiapin absorberas väl och metaboliseras i hög grad efter oral administration.

Biotillgängligheten av quetiapin påverkas inte i signifikant grad av administrering med mat. Den högsta molära koncentrationen av den aktiva metaboliten norquetiapin vid steady-state var 35 % av koncentration som observerades för quetiapin.

Farmakokinetiken för quetiapin och norquetiapin är linjär över det godkända doseringsintervallet.

Distribution

Quetiapin binds till ca 83 % till plasmaproteiner.

Metabolism

Quetiapin metaboliseras i hög grad, varvid modersubstansen står för mindre än 5 % av oförändrat läkemedelsrelaterat material i urin och avföring vid administrering av radioaktivt märkt quetiapin.

Undersökningar *in vitro* visade att CYP 3A4 är det primära enzym som svarar för cytokrom P450-medierad metabolism av quetiapin. Norquetiapin bildas och utsöndras huvudsakligen via CYP 3A4.

Cirka 73 % av radioaktiviteten utsöndras i urin och 21 % i faeces.

Quetiapin och flera av dess metaboliter (inklusive norquetiapin) har påvisats vara svaga hämmare av humana cytokrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- och 3A4-effekter *in vitro*. CYP-hämning *in vitro* observeras endast vid koncentrationer som är ca 5–50 gånger högre än de som observeras vid ett dosintervall på 300–800 mg/dag hos människa. Mot bakgrund av dessa *in vitro*-resultat är det osannolikt att samtidig administrering av quetiapin och andra läkemedel skulle resultera i kliniskt signifikant hämning av cytokrom P450-metabolism av det andra läkemedlet. Djurstudier tyder på att quetiapin kan inducera cytokrom P450-enzym. I

en specifik interaktionsstudie på psykotiska patienter påvisades dock inte någon ökning av cytokrom P450-aktivitet efter administrering av quetiapin.

Eliminering

Halveringstiden för quetiapin och norquetiapin är ca 7 respektive 12 timmar. Den genomsnittliga molära dosfraktionen av fritt quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin utsöndras till <5 % i urinen.

Särskilda populationer

Kön

Kinetiken 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.

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.

Nedsatt leverfunktion

Medelplasmaclearance minskar med ca 25 % hos personer med känd leverfunktionsnedsättning (stabil alkoholcirros). Högre plasmakoncentration kan förväntas hos patienter med leverfunktionsnedsättning, eftersom quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Dosjustering kan vara nödvändig för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data samlades in från 9 barn mellan 10–12 år och 12 ungdomar som stod på steady-state behandling med 400 mg quetiapin två gånger per dag. Vid steady-state motsvarade de dosnormaliserade plasmanivåerna av moderssubstanten quetiapin hos barn och ungdomar (10–17 år) generellt sett nivåerna hos vuxna. C_{\max} hos barn låg dock i den övre delen av det intervall som observerats hos vuxna. Jämfört med vuxna var AUC och C_{\max} för den aktiva metaboliten, norquetiapin, högre, cirka 62 % respektive 49 % hos barn (10–12 år) och 28 % respektive 14 % hos ungdomar (13–17 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en serie gentoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* påvisades ingen evidens för gentoxicitet. Vid kliniskt relevant exponering sågs följande avvikelser hos försöksdjur (vilka ännu inte fastställts genom kliniska långtidsstudier): Hos råttor sågs pigmentfällning i tyreoidea, hos apa sågs tyreoidal follikulär cellhypertrofi, reduktion av T₃-nivåer i plasma, minskad hemoglobinkoncentration och en minskning av röda och vita blodkroppar, hos hund sågs grumling av linsen och katarakter. (För katarakt/grumling av linsen, se avsnitt 5.1)

I en embryofetal toxicitetsstudie på kanin ökade den fetala incidensen av karpal-/tarsalkrökning. Denna effekt inträffade i närvaro av uppenbara effekter hos modern såsom minskad viktökning. Dessa effekter var uppenbara vid exponeringsnivåer hos modern som var likartade eller något högre än nivåerna hos människa vid den högsta terapeutiska dosen. Relevansen av dessa fynd för människa är okänd.

I en fertilitetsstudie på råttor sågs marginellt minskad fertilitet hos hanar och pseudodräktighet, utdragna diöstrusperioder, ökade prekoitala intervall och minskad dräktighetsfrekvens. Dessa

effekter har samband med förhöjda prolaktinnivåer och är inte direkt relevanta för människa på grund av artskillnader i hormonell reglering av reproduktion.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kalciumvätefosfatdihydrat
Povidon K 30
Cellulosa mikrokristallin (PH 102)
Magnesiumstearat

Filmdragering:

25 mg:

Hypromellos 6cP
Titandioxid
Makrogol 400
Gul järnoxid
Röd järnoxid

100 mg:

Hypromellos 6cP
Titandioxid
Makrogol 400
Gul järnoxid

200 mg:

Hypromellos E-5
Makrogol 400
Titandioxid

300 mg:

Hypromellos E-5
Makrogol 400
Titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminium-blister i förpackningsstorlekar om 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 tabletter per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Quetiapine Accord 25 mg filmdragerade tabletter: MTnr 27772
Quetiapine Accord 100 mg filmdragerade tabletter: MTnr 27773
Quetiapine Accord 200 mg filmdragerade tabletter: MTnr 27775
Quetiapine Accord 300 mg filmdragerade tabletter: MTnr 27776

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE

17.01.2012/30.03.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.08.2024