

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapine Accord 150 mg depottabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 150 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina) Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 76 mg laktoosimonohydraattia tablettia kohden

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, johon kaiverrettu merkintä ”AB2” toiselle puolelle, ja toisella puolella ei ole mitään merkintää. Tabletin pituus on noin 17,4 mm ja leveys noin 6,7 mm.

### 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 masennustilojen hoitoon.
  - kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estoon potilaille, jotka ovat reagoineet ketiapiinihoitoon
- lisälääkkeenä masennusjaksojen hoitoon vaikeaa masennusta sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet osittaisen vasteen masennuslääkityksestä monoterapiana (ks. kohta 5.1). Ennen hoidon aloittamista lääkärin tulee ottaa huomioon Quetiapine Accordin turvallisuusprofiili (ks. kohta 4.4).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

##### *Aikuiset*

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

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

## Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien vakavien masennusvaiheiden hoito

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

## Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen esto

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

## Vaikean masennuksen hoidossa lisälääkkeenä

Quetiapine Accord otetaan ennen nukkumaanmenoa. Aloitusvaiheen vuorokausiannos on 50 mg ensimmäisenä ja toisena hoitopäivänä ja 150 mg kolmantena ja neljäntenä hoitopäivänä. Antidepressiivinen vaikutus havaittiin annoksilla 150 ja 300 mg/vrk lyhytkestoisissa tutkimuksissa masennuslääkkeen lisänä (amitriptyliiniin, bupropionin, sitalopraamin, duloksetiiniin, essitalopraamin, fluoksetiiniin, paroksetiiniin, sertraliiniin ja venlafaksiiniin kanssa – ks. kohta 5.1) ja annoksella 50 mg/vrk lyhytkestoisissa monoterapiatutkimuksissa. Haittatapahtumien riski kasvaa suuremmilla annoksilla. Tästä syystä lääkärin tulee varmistaa, että hoitoon käytetään alinta tehokasta annosta ja aloittamalla annoksella 50 mg/vrk. Vuorokausiannoksen noston 150 mg:sta 300 mg:aan pitää perustua potilaan yksilöllisesti arvioituun tarpeeseen.

## Siirtyminen nopeavaikutteisista ketiapiinitableteista

Paremmän hoitomyöntyvyyden saavuttamiseksi potilaat, joita hoidetaan nopeavaikutteisilla ketiapiinitableteilla kahdesti vuorokaudessa, voivat siirtyä käyttämään Quetiapine Accord -depottabletteja samalla vuorokausiannoksella kerran päivässä otettuna. Annosta on tarvittaessa säädettävä.

### *Iäkkäät potilaat*

Quetiapine Accordin, kuten muidenkin antipsykoottisten ja masennuslääkkeiden, käytössä on noudatettava varovaisuutta, erityisesti hoidon alussa, hoidettaessa iäkkäitä potilaita. Annoksen säätämiseen vaadittava aika saattaa olla pidempi ja päivittäinen hoitoannos pienempi kuin nuoremmilla potilailla. Ketiapiinin keskimääräisen puhdistuman on osoitettu vähenevän 30–50 % iäkkäillä potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Iäkkäiden potilaiden aloitusannos on 50 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan päivittäin nostaa 50 mg:lla tehokkaaseen annokseen asti potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä riippuen.

Iäkkäiden potilaiden vaikeiden masennusjaksojen hoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk hoitopäivinä 1–3. Annos voidaan nostaa 100 mg:aan vuorokaudessa neljäntenä hoitopäivänä ja 150 mg:aan kahdeksantena hoitopäivänä. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä ja aloittamalla annoksella 50 mg/vrk. Jos annosta tarvitsee nostaa 300 mg:aan/vrk, se arvioidaan yksilöllisesti 22. hoitopäivän jälkeen.

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

### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Annoksen sovittamista ei tarvita.

#### *Maksan vajaatoiminta:*

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Koska Quetiapine Accord -valmisteella on useita käyttöaiheita, sen turvallisuus tulee arvioida potilaskohtaisesti huomioiden diagnoosi ja käytetty annos.

Pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta vaikeaa masennusta sairastavien potilaiden lisälääkkeenä ei ole tutkittu. Sen sijaan pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta monoterapiana on tutkittu aikuispotilailla (ks. kohta 5.1).

#### Pediatriset potilaat

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Kliinisten ketiapiiinitutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiiliin (ks. kohta 4.8) mukaisia haittatapahtumia esiintyi lapsilla ja nuorilla useammin kuin aikuisilla (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua, oksentelua, riniittiä ja pyörtymistä) tai vaikutukset saattavat olla erilaisia lapsilla ja nuorilla (ekstrapyramidaalioireita ja ärtyneisyyttä). Lisäksi lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, jota ei ole havaittu aikuistutkimuksissa. Lapsilla ja nuorilla todettiin myös muutoksia kilpirauhastoiminnassa.

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

Lapsilla ja nuorilla esiintyi ekstrapyramidaalioireita ketiapiiniryhmässä lumeryhmää yleisemmin lumekontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui skitsofreniaan ja kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvään maaniseen vaiheeseen ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennukseen hoitoa saavia lapsia ja nuoria (ks. kohta 4.8).

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

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yleisesti tunnetuista riskitekijöistä johtuen 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 masennusjaksojen kanssa. Samoja varotoimenpiteitä kuin vaikeita masennusjaksoja sairastavia potilaita hoidettaessa tulee siksi noudattaa hoidettaessa myös muita psyykkisiä häiriöitä sairastavia potilaita.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut itsemurhaan viittaavaa toimintaa, tai joilla on ollut merkittävässä määrin itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suurentunut itsemurha-ajatusten ja -yritysten riski. Heitä tulee tarkkailla huolellisesti hoidon aikana. Meta-analyysi tutkimuksista, joissa masennuslääkkeitä käytettiin psykiatrisissa häiriöissä aikuisille potilaille, osoitti itsemurhakäyttäytymisen riskin lisääntymistä alle 25-vuotiailla masennuslääkettä saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Lääkehoidossa olevia ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin hoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Potilaita ja heidän huoltajiaan tulee neuvoa seuraamaan ja olemaan tarkkaavaisia kliinisen tilan huononemisen, itsetuhoisen käyttäytymisen tai itsemurha-ajatusten ja muiden epätavallisten muutosten suhteen käyttäytymisessä ja kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos kyseisiä oireita esiintyy.

Lyhytkestoisissa tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaikeita masennusjaksoja sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien riski lisääntyi ketiapiinilla hoidetuilla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (3,0 % vs 0 %). Kliinisissä tutkimuksissa vaikeaa masennusta sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien esiintyvyys oli ketiapiinilla 2,1 % (3/144) ja lumelääkkeellä 1,3 % (1/75). 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

Kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa aikuispotilaita kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän masennuksen ja vaikean 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 kehitty 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 masennusvaihetta ja vaikeaa masennusta sairastavia potilaita, sedaatio-oireet tulivat esiin yleensä kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana ja olivat intensiivisyydeltään lähinnä lieviä tai kohtalaisia.

Potilaat, jotka kokevat voimakasta uneliaisuutta, saattavat tarvita säännöllisempää seurantaa vähintään 2 viikon ajan oireiden alkamisesta tai kunnes uneliaisuusoireet helpottuvat. 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 tavallisesti alkanut alkuvaiheen annostitruuksen aikana. Tämä voi lisätä tapaturmien (kaatuminen) mahdollisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Tästä syystä potilaita tulee neuvoa olemaan varovaisia siihen asti, kunnes he tottuvat lääkkityksen mahdollisiin vaikutuksiin.

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

### Uniapneaoireyhtymä

Uniapneaoireyhtymää on raportoitu esiintyneen ketiapiinia käyttävillä potilailla. Ketapiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia aineita tai joilla on aiemmin ollut uniapneaa tai sen riski, kuten ylipainoiset/lihavat tai miespuoliset potilaat.

### Kouristuskohdaukset

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

### Maligni neuroleptioireyhtymä

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

### Vaikea neutropenia ja agranulosytoosi

Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiilien 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 veren valkosolujen pieni määrä ja aiempi lääkkeen käytön aiheuttama neutropenia. Joitakin tapauksia on kuitenkin ilmennyt potilailla, joilla ei

ole ennestään riskitekijöitä. Ketiapiinihoito pitää lopettaa potilailta, joilla neutrofiilien määrä on  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Potilailta tulisi tarkkailla infektion merkkejä ja oireita ja neutrofiilien 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 neutrofiilien 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 suositusten mukainen ketiapiinin käyttö saattaa johtaa antikolinergisiin haittavaikutuksiin, kun sitä käytetään samanaikaisesti muiden antikolinergisiä vaikutuksia omaavien lääkkeiden kanssa, ja yliannostustapauksissa. Ketiapiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat lääkkeitä, joilla on antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. Ketiapiinia 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

Ks. myös kohta 4.5.

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

### Paino

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

### Hyperglykemia

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

### Rasva-aineet

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

## QT-ajan pidentyminen

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteyhteenvedon mukaisessa käytössä ketiapiiniin ei ole liittynyt pysyvää absoluuttisen QT-ajan pidentymistä. Markkinoilletulon jälkeen ketiapiinilla on raportoitu terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 4.8) ja yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9) QT-ajan pidentymistä. Kuten muidenkin antipsykoottien kohdalla, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä ketiapiinia potilaille, joilla on todettu kardiovaskulaarinen sairaus tai joiden perheessä on esiintynyt QT-ajan pidentymistä. Varovaisuutta on noudatettava myös määrättäessä ketiapiinia joko lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät korjattua QT-aikaa (QTc), tai muiden samanaikaisesti annettavien antipsykoottisten lääkkeiden kanssa, erityisesti iäkkäillä 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 vaihtoehtoisia hoitoa on harkittava.

## Lääkehoidon lopettaminen

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

## Iäkkäiden dementiaan liittyvä psykoosi

Quetiapine Accordia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

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

Atyyppisten antipsykoottien meta-analyysissä on todettu dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla vanhuksilla kuolleisuusriskin lisääntyminen lumeryhmään verrattuna. Kahdessa ketiapiinilla tehdyssä 10 viikon kestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa samalla potilasryhmällä (n = 710, keski-ikä 83 vuotta, hajonta 56–99 vuotta) kuolleisuus 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 analysistä poistettiin Parkinsonin tautia sairastavat potilaat. Ketiapiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä määrätään iäkkäille Parkinsonin tautia sairastaville potilaille.

### Dysfagia

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

### Ummetus ja suolitukos

Ummetus on suolitukoksen riskitekijä. Ketiapiinin käytön yhteydessä on raportoitu ummetusta ja suolitukoksia (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). Jotkin ilmoitukset koskevat kuolemaan johtaneita tapauksia potilailla, joilla oli 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

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

### Haimatulehdus

Haimatulehdistusta on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Vaikka kaikkiin tapauksiin ei liittynyt riskitekijöitä, markkinoille tulon jälkeisten raporttien mukaan monilla potilailla oli tekijöitä, esim. triglyseridien nousu (ks. kohta 4.4), sappikivet ja alkoholin kulutus, joiden tiedetään liittyvän haimatulehdukseen.

### Muuta tietoa

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

### Laktoosi

Quetiapine Accord depottabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### Väärinkäyttö ja päihdekäyttö

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

### Natrium

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



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

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

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 (CYP 3A4:n estäjä) kanssa aiheutti ketiapiinin AUC-arvon suurenemisen 5–8-kertaiseksi. Tästä johtuen ketiapiinin samanaikainen käyttö CYP 3A4:n estäjien kanssa on vasta-aiheinen. Greippimehua ei myöskään suositella käytettäväksi ketiapiinihoidon aikana.

Farmakokineettisessä moniannostutkimuksessa havaittiin, että karbamatsepiinin (tunnettu maksaentsyymi-induktori) anto ketiapiinihoidon aikana lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa. Puhdistuman lisääntyminen pienentää ketiapiinin systeemistä altistumista (mitattuna AUC-arvona) keskimäärin 13 %:iin siitä, mitä pelkästään ketiapiinia saaneilla, vaikka joillakin potilailla vaikutus onkin tätä suurempi. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena pitoisuudet plasmassa voivat olla matalampia, millä voi olla vaikutusta ketiapiinihoidon tehoon.

Ketiapiinin ja fenytoiinin (toinen mikrosomaalinen entsyymi-induktori) samanaikainen annostelu lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa, arviolta 450 %.

Hoito ketiapiinilla aloitetaan maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla vasta sitten, kun lääkäri on harkinnut ketiapiinihoidon hyötyä verrattuna maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuviin riskeihin. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natrium-valproaatti) (ks. myös kohta 4.4.).

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

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

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut annettaessa samanaikaisesti simetidiiniä.

Samanaikaisesti annettuna ketiapiini ei vaikuttanut litiumin farmakokinetiikkaan.

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

Kun natriumvalproaattia ja ketiapiinia annettiin potilaalle samanaikaisesti, ei kummankaan lääkkeen farmakokinetiikka muuttunut kliinisesti merkittävästi. Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa lapsille ja nuorille annettiin valproaattia, ketiapiinia tai molempia, leukopenian ja neutropenian ilmaantuvuus oli yhdistelmähoitoryhmässä yleisempää kuin monoterapiaryhmässä.

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaarivalmisteiden kanssa ei ole tehty.

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

Ilmoituksia on saatu vääristä positiivisista tuloksista entsyymien immunianalyysissä metadonilla ja trisyklisillä masennuslääkkeillä potilailla, jotka ovat ottaneet ketiapiinia. Kyseenalaisten immunoanalyytitulosten vahvistaminen asianmukaisella kromatografiomenetelmällä on suositeltavaa.

#### **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 Quetiapine Accord -hoito, 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 Prekliiniset tiedot).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ketiapiinilla ( $\geq 10\%$ ) ovat uneliaisuus, huimaus, päänsärky, suun kuivuminen, lääkehoidon lopettamisoireet, seerumin triglyseridipitoisuuden nousu, kokonaiskolesterolipitoisuuksien (pääasiassa LDL-kolesterolin) nousu, HDL-kolesterolipitoisuuksien lasku, painonnousu, hemoglobiiniarvojen lasku ja ekstrapyramidaalioireet.

Ketiapiinihoidon aikana raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys 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.**

**Haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Veri ja imukudos</i>	Hemoglobiiniarvojen pieneneminen <sup>22</sup>	Leukopenia <sup>1,28</sup> , neutrofiiliarvojen pieneneminen, eosinofiiliarvojen suureneminen <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> , trombosytopenia, anemia, trombosyyttiarvojen pieneneminen <sup>13</sup>	Agranulosytoosi <sup>26</sup>		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot)		Anafylaktinen reaktio <sup>5</sup>	
<i>Umpieritys</i>		Hyperprolaktinemia <sup>15</sup> , kokonais-T <sub>4</sub> -pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , vapaan T <sub>4</sub> :n pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , kokonais-T <sub>3</sub> -pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , TSH-pitoisuuksien nousu <sup>24</sup>	Vapaan T <sub>3</sub> :n pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , hypotyreoosi <sup>1</sup>		Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Seerumin triglyseridipitoisuuksien nousu <sup>10,30</sup> , kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolin) nousu <sup>11,30</sup> , HDL-kolesterolipitoisuuksien lasku <sup>17,30</sup> , painon nousu <sup>8,30</sup>	Lisääntynyt ruokahalu, verensokeriarvojen suureneminen hyperglykemiata soille <sup>6, 30</sup>	Hyponatremia <sup>19</sup> , diabetes <sup>1,5</sup> , diabeteksen paheneminen	Metabolinen oireyhtymä <sup>29</sup>		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Epänormaalityt unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhokäyttäytyminen <sup>20</sup>		Unissakävely ja muut samantyyppiset reaktiot, esim. unissa puhuminen ja syöminen		
<i>Hermosto</i>	Heitehuimaus <sup>4,16</sup> ,	Dysartria	Kouristukset <sup>1</sup> , levottomat			

	uneliaisuus <sup>2</sup> .16, päänsärky, ekstrapyramidaalioireet <sup>1</sup> .21		jalat - syndrooma, tardiivi dyskinesia <sup>1,5</sup> , pyörtyminen <sup>4</sup> , 16, sekavuustila			
<i>Sydän</i>		Takykardia <sup>4</sup> , sydämentykytys <sup>23</sup>	QT-ajan piteneminen <sup>1</sup> , 12, 18, brady- kardia <sup>32</sup>			Kardio- myopa- tia, sydänli- hastu- lehdus
<i>Silmät</i>		Näön hämärtyminen				
<i>Verisuonisto</i>		Ortostaattinen hypotensio <sup>4, 16</sup>		Laskimotuko- s <sup>1</sup>		Aivohal- vaus <sup>34</sup>
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Dyspnea <sup>23</sup>	Nuha			
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Suun kuivuminen	Ummetus, dyspepsia, oksentelu <sup>25</sup>	Dysfagia <sup>7</sup>	Pankreatiitti <sup>1</sup> , suolitukos/ile- us		
<i>Maksa ja sappi</i>		Seerumin alaniiniaminotrans- feraasiarvojen (ALAT) nousu <sup>3</sup> , gamma-GT- pitoisuuksien suureneminen <sup>3</sup>	Seerumin aspartaattiami- notransferaasi arvojen (ASAT) nousu <sup>3</sup>	Keltaisuus <sup>5</sup> , maksatulehdus		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>					Angioedeema <sup>5</sup> , Stevens- Johnsonin oireyhtymä <sup>5</sup>	Toksinen epiderm- aalinen nekrolyysi, erythema multiforme, akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP) , yleisoireinen eosinofiilinen

						oireyhtymä (DRESS) <sup>33</sup> , Ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					Rabdomyolyyysi	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Virtsauampi			
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataali kauteen liittyvät haitat</i>						Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä <sup>31</sup>
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Seksuaalinen toimintahäiriö	Priapismi, galaktorrea, rintojen turpoaminen, kuukautishäiriöt		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Lääkehoidon lopettamisoireet <sup>1,9</sup>	Lievä voimattomuus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume		Maligni neuroleptioireyhtymä <sup>1</sup> , hypotermia		
<i>Tutkimukset</i>				Lisääntynyt veren kreatiinifosfokinaasi <sup>14</sup>		

1. Katso kohta 4.4.

2. Uneliaisuutta saattaa esiintyä erityisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mikä kuitenkin yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.

3. Muutamilla ketiapiinia saaneilla potilailla on havaittu oireetonta seerumin transaminaasi- (ALAT, ASAT) tai glutamyyli transferaasiarvojen nousua (muutos normaalista > 3 x ULN [normaalitason yläraja] koska tahansa). Nämä arvot ovat yleensä palautuneet ketiapiinihoidon jatkuessa.

4. Kuten muutkin adrenergisiä alfa<sub>1</sub>-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi indusoida ortostaattista hypotensiota, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillain potilailla pyörtymistä, varsinkin ensimmäisen annostitusjakson aikana (ks. kohta 4.4).

5. Haittavaikutusten esiintyvyyksiluvut perustuvat ketiapiinitablettien markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.

6. Verensokerin paastoarvo  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) tai verensokeriarvo ilman paastoa  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) ainakin yhdessä tapauksessa.

7. Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen tutkimuksissa.

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 esiintyminen vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.

10. Triglyseridipitoisuus  $\geq 2,258$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (potilaat, ikä  $\geq 18$  vuotta) tai  $\geq 1,694$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran.
11. Kolesterolipitoisuus  $\geq 6,2064$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl) (potilaat, ikä  $\geq 18$  vuotta) tai  $\geq 5,172$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran. LDL-kolesterolin lisääntymistä  $\geq 0,769$  mmol/l ( $\geq 30$  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 yhden kerran.
14. Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiinkinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligniin neuroleptioireyhtymään.
15. Prolaktiiniarvot (potilaat  $> 18$  vuotta):  $> 20$  mikrog/l ( $> 869,56$  pmol/l) miehet;  $> 30$  mikrog/l ( $> 1\,304,34$  pmol/l) naiset, mihin aikaan tahansa.
16. Voi johtaa kaatumiseen.
17. HDL-kolesteroli: miehet  $< 1,025$  mmol/l ( $< 40$  mg/dl); naiset  $< 1,282$  mmol/l ( $< 50$  mg/dl) mihin aikaan tahansa.
18. Niiden potilaiden, joilla korjatun QT-ajan muutos oli alle 450 ms:sta yli 450 ms:iin, pidentyminen oli yli 30 ms. Ketiapiinin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja esiintymistiheys potilailla, joiden muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, olivat samanlaisia sekä ketiapiinilla että lumelääkkeellä.
19. Muutos  $> 132$  mmol/l:sta  $\leq 132$  mmol/l:aan 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  $\leq 130$  g/l (8,07 mmol/l) miehillä ja  $\leq 120$  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 lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Kokonais- $T_4$ - ja kokonais- $T_3$ -pitoisuuksien sekä vapaan  $T_4$ :n ja 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 ( $\geq 65$ -vuotiailla) potilailla.
26. Perustuu neutrofiiliarvojen muutokseen lähtötasolta  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  tasolle  $< 0,5 \times 10^9/l$  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 lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Eosinofiiliarvojen muutoksen määritelmänä on  $> 1 \times 10^9/l$  milloin tahansa.
28. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Valkosoluarvojen muutoksen määritelmänä on  $\leq 3 \times 10^9/l$  milloin tahansa.
29. Perustuu metabolista oireyhtymää koskeviin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiinitutkimuksissa.
30. Joillakin potilailla todettiin kliinisissä tutkimuksissa useamman kuin yhden aineenvaihduntaparametrin (paino, verensokeri ja lipidiarvot) muuttumista (ks. kohta 4.4).
31. Ks. kohta 4.6
32. Saattaa tapahtua hoidon aloittamisen yhteydessä tai läheisesti siihen liittyen ja siihen saattaa liittyä hypotensiota ja/tai pyörtyminen. Esiintymistiheys perustuu sydämen harvavyöntisyydestä ja siihen liittyvistä tapauksista saatuihin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiinitutkimuksissa.
33. Ketiapiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS).
34. Perustuu yhteen retrospektiiviseen ei-satunnaistettuun epidemiologiseen tutkimukseen.

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä esiintyviä luokkavaikutuksia, kuten QT-ajan pidentymistä, kammioyrytmihäiriöitä, selittämättömiä äkkikuolemia, sydämenpysähdystä ja kääntyvien kärkien takykardiaa, on raportoitu.

### 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 ketiäpiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita esiintyi yleisemmin kuin aikuisilla tai joita ei ole todettu aikuispotilailla**

**Haittatapahtumien yleisyys esitetään seuraavasti: Hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinaiset (< 1/10 000).**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>
<i>Umpieritys</i>	Suurentuneet prolaktiiniarvot <sup>1</sup>	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	Ruokahalun lisääntyminen	
<i>Hermosto</i>	Ekstrapyramidaalioireet <sup>3, 4</sup>	Pyörtyminen
<i>Verisuonisto</i>	Kohonnut verenpaine <sup>2</sup>	
<i>Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina</i>		Nuha
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Oksentelu	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Ärtisyys <sup>3</sup>

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 kynnyksarvoja suurempiin muutoksiin (Kansallisen terveysviraston [NIH] kriteerien mukaan) tai systolisen (> 20 mmHg) tai diastolisen (> 10 mmHg) verenpaineen kohoamiseen ajankohdasta riippumatta kahdessa 3–6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa lyhytaikaistutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.
3. Huom. Esiintymistiheys on samaa luokkaa kuin aikuisilla, lapsille ja nuorille voi olla eri kliininen merkitys kuin aikuisille.
4. Ks. kohta 5.1.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 lääkkeen tunnettujen farmakologisten vaikutusten korostumisesta. Niitä olivat uneliaisuus, sedaatio, takykardia, hypotensio ja antikolinergiset vaikutukset.

Yliannostus saattaa pidentää QT-aikaa ja aiheuttaa kouristuskohtauksia, status epilepticuksen, rabdomyolyyysin, hengityslaman, virtsaummen, sekavuutta, deliriumin, agitaatiota, kooman tai kuoleman. Potilailla, joilla on vakava 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 pitää vapaana, riittävä hapen saanti ja ilmasteiden aukiolo on varmistettava sekä tarkkailtava ja ylläpidettävä sydämen ja verenkierron toimintaa.

Julkaistun kirjallisuuden perusteella potilaille, joilla on delirium ja agitaatiota ja selviä antikolinergisiä oireita, voidaan antaa 1–2 mg fysostigmiinia (jatkuvassa EKG-seurannassa). Tätä ei suositella standardihoidoksi, koska fysostigmiinilla on mahdollisesti negatiivinen vaikutus sydämen sähkönsäätelynopeuteen. Fysostigmiinia voidaan käyttää, jos EKG:ssä 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 tapauksissa, jos se voidaan toteuttaa tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Lääkehiilen 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.

Hitaasti vapautuvan ketiapiinin yliannostukseen liittyy sedaation huipun ja sydämen sykkeen nopeutumisen ilmeneminen viiveellä ja pitkittynyt toipuminen verrattuna välittömästi vapautuvan ketiapiinin yliannostukseen.

Hitaasti vapautuvan ketiapiinin yliannostuksen yhteydessä on ilmoitettu besoaarin muodostusta mahalaukussa, ja asianmukaista diagnostista kuvantamista suositellaan potilaan jatkohoidon suunnittelemiseksi. Tavanomainen mahahuuhtelu ei välttämättä ole tehokas besoaarin poistamiseksi massan kumimaisen tahmean koostumuksen takia.

Joissakin tapauksissa lääkityksen aiheuttama besoaari on onnistuttu poistamaan endoskooppisesti.

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: N05AH04

### Vaikutusmekanismi

Ketiapiini on atyyppinen antipsykoottinen aine. Ketapiini ja sen aktiivinen metaboliitti ihmisen



plasmassa, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat aivojen serotoniini- (5HT<sub>2</sub>) ja dopamiini D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Reseptoreihin sitoutumisessa on havaittavissa suurempi selektiivisyys 5HT<sub>2</sub>-reseptoreihin verrattuna D<sub>2</sub>-reseptoreihin, minkä arvellaan myötävaikuttavan ketiapiinin kliinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja vähäiseen alttiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) häirtävaikutuksia verrattuna tavanomaisiin antipsykootteihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat merkityksettömässä määrin bentsodiatsepiinireseptoreihin, mutta voimakkaasti histaminergisiin ja alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja kohtalaisesti alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Ketiapiini 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<sub>1A</sub>-reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa ketiapiinidepottablettien tehoon depressiolääkkeenä.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Ketiapiini on aktiivinen antipsykoottista aktiivisuutta tutkivissa testeissä, kuten ehdollistuneessa välttämässä. Se vähentää myös dopamiiniagonistien vaikutuksia mitattuna joko käyttäytymisen perusteella tai neurofysiologisesti ja lisää dopamiinin metaboliittien määriä, mitä pidetään neurokemiallisena merkinä D<sub>2</sub>-reseptorien salpauksesta.

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

### Kliininen teho

#### *Skitsofrenia*

Ketiapiinidepottablettien teho skitsofrenian hoidossa osoitettiin 6 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka suoritettiin skitsofrenian DMS-IV-kriteerit täyttävillä potilailla ja 6 viikon aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa kliinisesti tasapainossa olevilla avohoitopotilailla, jossa ketiapiinitabletti vaihdettiin ketiapiinidepottablettiin.

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

Kuuden viikon aktiivikontrolloidussa vaihtotutkimuksessa pääasiallinen tulosmuuttuja oli sellaisten potilaiden osuus, jotka tehon puutteen vuoksi hoidon keskeyttivät hoidon tai joiden PANSS-kokonaispisteet nousivat 20 % tai enemmän. Potilailla, jotka olivat hoitotasapainossa ketiapiinitablettien annoksilla 400–800 mg vuorokaudessa, teho säilyi, kun lääkitys vaihdettiin samaan vuorokausiannokseen kerran vuorokaudessa otettavaa ketiapiinidepottablettia.

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa stabiileilla skitsofreniapotilailla, joiden ylläpitohoitona käytettiin ketiapiinidepottablettia 16 viikon ajan, ketiapiinidepottabletti osoittautui tehokkaammaksi relapsien ehkäisyssä kuin lumelääke. Arvioitu riski relapseille 6 kuukauden hoidon jälkeen oli depottablettille 14,3 % ja lumelääkkeelle 68,2 %. Keskimääräinen annos oli 669 mg. Uusia turvallisuuslöydöksiä ei havaittu 9 kuukauden (mediaani 7 kuukautta) ketiapiinidepottablettihoiton aikana. Erityisesti

EPS-oireisiin ja painonnousuun liittyvissä haittavaikutusraporteissa ei havaittu lisääntymistä pitkäaikaisessa ketiapiinidepottablettihoidossa.

### *Kaksisuuntainen mielialahäiriö*

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

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

Neljässä 8 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui I tai II tyypin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita, joilla oli sairauden keskivaikea tai vaikea masennusjakso, ketiapiinitabletin 300 mg ja 600 mg annokset olivat merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampia olennaisilla tulostittareilla 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 potilasryhmien välillä.

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

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

Kuuden viikon pituisessa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa litiumin ja ketiapiinidepottablettien vs. lumelääkkeen ja ketiapiinidepottablettien vaikutusta tutkittiin aikuisilla, akuuttia manivaihetta sairastavilla potilailla, YMRS (Young Mania Rating Scale)-asteikon pistemäärien keskimääräisen paranemisen ero litiumia lisälääkkeenä saaneiden ja lumelääkettä lisänä saaneiden ryhmällä oli 2,8 pistettä, ja vasteen saaneiden prosentuaalinen ero (joka määritettiin YMRS-pisteiden 50 %:n paranemisella lähtötilanteesta) oli 11 % (79 % litiumia lisänä saaneiden ryhmässä vs. 68 % lumelääkettä lisänä saaneiden ryhmässä).

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa (2 vuoden hoito), jossa arvioitiin maanisten, depressiivisten tai sekamuotoisten mielialavaiheiden uusiutumisen estoa, ketiapiini oli lumelääkettä parempi pidentäen eri mielialavaihteluiden (maaniset, sekamuotoiset tai depressiiviset vaiheet) uusiutumiseen kuluva aikaa tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla. Potilaiden, joilla esiintyi mielialavaihteluita, määrä oli ketiapiiniryhmässä 91 (22,5 %), lumelääkeryhmässä 208 (51,5 %) ja litiumryhmässä 95 (26,1 %). Kun verrattiin ketiapiinihoitoa saaneita potilaita litiumhoitoon vaihtaneisiin potilaisiin, ei vaihto litiumiin vaikuttanut mielialavaihteluiden uusiutumiseen kuluvaan aikaan pidentävästi.

### Masennusjaksojen hoito vaikeassa masennuksessa

Kahteen lyhytkestoiseen (6 viikon) tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut heikko vaste vähintään yhteen masennuslääkkeeseen. Ketapiinidepottabletti 150 mg ja 300 mg/vrk, annettuna

jatkuvan masennuslääkehoidon lisäksi (amitriptyliini, bupropioni, sitalopraami, duloksetiini, essitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini tai venlafaksiini) osoittautui depressio-oireiden vähentämisessä paremmaksi kuin masennuslääkehoito yksinään mitattuna MADRS-depressioasteikon kokonaispistemääränä (keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna 2–3,3 pistettä).

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

Seuraavat tutkimukset suoritettiin ketiapiinidepottableteilla monoterapiana, mutta ketiapiinidepottabletit on tarkoitettu pelkästään käytettäväksi lisähoitona.

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

Uusiutumisen estotutkimuksessa masennusvaiheita sairastavat potilaat, joiden tila oli vakiintunut vähintään 12 viikon ketiapiinidepottablettien monoterapian jälkeen, satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa ketiapiinidepottabletti tai lumelääkettä korkeintaan 52 viikon ajan. Keskimääräinen ketiapiinidepottablettiannos satunnaistamisvaiheen aikana oli 177 mg/vrk. Uusiutumisen esiintyvyys oli 14,2 % ketiapiinidepottablettia ja 34,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Lyhytkestoisessa (9 viikon) tutkimuksessa vakavaa masennusta sairastaville iäkkäille potilaille (66–89-vuotiaita), joilla ei ollut dementiaa, ketiapiinidepottabletti annoksella 50–300 mg/vrk osoittautui paremmaksi kuin lumelääke depressio-oireiden vähentämisessä mitattuna MADRS-kokonaispistemäärällä (keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna –7,54). Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan ketiapiinidepottablettiannos 50 mg/vrk hoitopäivinä 1–3, tarvittaessa annosta nostaa 100 mg:aan/vrk neljäntenä hoitopäivänä, annokseen 150 mg:aan/vrk kahdeksantena hoitopäivänä ja korkeintaan 300 mg:aan/vrk kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen. Keskimääräinen ketiapiinidepottablettiannos oli 160 mg/vrk. Lukuun ottamatta ekstrapyramidaalioireita (ks. kohta 4.8 ja kohta *Kliininen turvallisuus* alla) kerran vuorokaudessa otetun depottabletin siedettävyys iäkkäillä oli verrattavissa aikuisilla (18–65-vuotiailla) havaittuun siedettävyyteen. Yli 75-vuotiaiden potilaiden osuus satunnaistetuista oli 19 %.

### Kliininen turvallisuus

Lyhytkestoisissa kliinisissä skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania vaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten häirtävien vaikutusten ilmaantuvuus oli lumelääkkeeseen verrattuna samanlainen (skitsofrenia: 7,8 % ketiapiinilla ja 8,0 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla; kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania vaihe: 11,2 % ketiapiinilla ja 11,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla). Lyhytkestoisissa kaksisuuntaista mielialahäiriön masennusta ja vakavaa masennusta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyys ketiapiinilla oli suurempi lumelääkkeeseen verrattuna. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusta koskevissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinilla oli 8,9 % ja lumelääkkeellä 3,8 %. Lyhytkestoisissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa vaikeassa masennuksessa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinidepottabletilla oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %. Lyhytkestoisessa monoterapiatutkimuksessa vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinidepottabletilla oli 9,0 % ja lumelääkkeellä 2,3 %. Sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennuksessa että vaikeassa masennuksessa yksittäisten häirtävien vaikutusten (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) tutkimuksissa (kesto 3–8 viikkoa) keskimääräinen painonnousu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla vaihteli 0,8 kg:sta vuorokausiannoksella 50 mg 1,4 kg:aan vuorokausiannoksella 600 mg (pienempi painonnousu

vuorokausiannoksella 800 mg) verrattuna 0,2 kg:n nousuun lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Yli 7 %:n painonnousua ketiapiinilla hoidetuista oli 5,3 % potilaalla vuorokausiannoksella 50 mg ja 15,5 %:lla vuorokausiannoksella 400 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksilla 600 mg ja 800 mg) verrattuna nousuun 3,7 % lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Kuuden viikon pituinen, satunnaistettu tutkimus, jossa litiumin ja ketiapiinidepottablettien vs. lumelääkkeen ja ketiapiinidepottablettien vaikutusta tutkittiin aikuisilla, akuuttia maniavaihetta sairastavilla potilailla, osoitti, että ketiapiinidepottablettien yhdistäminen litiumiin aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (63 %, verrattuna ketiapiinidepottabletit yhdessä lumelääkkeen kanssa: 48 %). Turvallisuutta koskevat tulokset osoittivat, että ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli suurempi litumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (16,8 %) kuin lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden potilaiden ryhmässä (6,6 %). Suurin osa ilmoituksista koski vapinaa, jota ilmoitettiin 15,6 %:lla litumia lisälääkkeenä saaneen ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla lumelääkettä lisälääkkeenä saaneen ryhmän potilaista. Uneliaisuutta ilmeni enemmän ketiapiinidepottabletteja ja litumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (12,7 %) verrattuna ketiapiinidepottabletteja lumelääkkeen kanssa saaneiden ryhmään (5,5 %). Lisäksi suuremmalla osalla litumia lisälääkkeenä saaneista potilaista (8,0 %) todettiin painonnousua ( $\geq 7\%$ ) hoidon lopussa verrattuna lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmään (4,7 %).

Pitkäkestoisissa relapsien ehkäisy tutkimusten avoimen, 4–36 viikon pituisten jaksojen aikana potilaita hoidettiin ketiapiinilla; tätä seurasi satunnaistettu hoidon lopetusjakso, jolloin potilaat satunnaistettiin saamaan ketiapiinia tai lumelääkettä. Ketapiinihoitoon satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen painonnousu avoimen jakson aikana oli 2,56 kg, ja satunnaistetun jakson viikkoon 48 mennessä keskimääräinen painonnousu oli 3,22 kg verrattuna avoimen jakson lähtötasoon. Lumelääkehoitoon satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen painonnousu avoimen jakson aikana oli 2,39 kg, ja satunnaistetun jakson viikkoon 48 mennessä keskimääräinen painonnousu oli 0,89 kg verrattuna avoimen jakson lähtötasoon.

Tutkimuksissa dementiaan liittyvää psykoosia sairastaville iäkkäille aivoverisuoniin kohdistuvien haittavaikutusten esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden ei ollut ketiapiinilla hoidetuilla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kaikissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa potilailla, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , havaittiin neutrofiilien määrän laskua ainakin kerran alle  $1,5 \times 10^9/l$  havaittiin 1,9 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja 1,5 %:lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista. Neutrofiiliarvojen alenemista tasolle  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  esiintyi yhtä usein (0,2 %) sekä ketiapiini- että lumeryhmien potilailla.

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (lumelääkekontrolloidut, avoimet, aktiivista vertailuvalmistetta käyttäneet) potilailla, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , neutrofiilien määrän laskua ainakin kerran alle  $1,5 \times 10^9/l$  havaittiin 2,9 %:lla ja  $< 0,5 \times 10^9/l$  taas 0,21 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista.

Ketiapiinihoitoon liittyi kilpirauhashormoniarvojen annosriippuvaisia laskuja. TSH-arvojen muutosten ilmaantuvuus oli 3,2 % ketiapiinilla ja 2,7 % lumelääkkeellä. Samanaikaisten, mahdollisesti kliinisesti merkittävien T<sub>3</sub>- tai T<sub>4</sub>- ja TSH-arvojen muutoksia esiintyi harvinaisena näissä tutkimuksissa, eikä kilpirauhashormoneissa havaittuihin muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita aiheuttavaa hypotyreoosia. Kokonais-T<sub>4</sub>-pitoisuuksien ja vapaan T<sub>4</sub>:n pitoisuuksien pieneneminen oli suurimmillaan ketiapiinihoidon ensimmäisten kuuden viikon aikana, eikä se enää alentunut pitkäaikaisen hoidon aikana. Noin 2/3:ssa kaikista tapauksista ketiapiinihoidon lopettamiseen liittyi kokonais- ja vapaan T<sub>4</sub>:n vaikutusten palautuminen hoidon kestoajasta riippumatta.

### Kaihi/linssin sameus

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin ketiapiinin (200–800 mg/vrk) ja risperidonin (2–8 mg/vrk) kaihia aiheuttavaa potentiaalia potilailla, joilla on skitsofrenia tai skitsoaffectiivinen häiriö,

lisääntynyttä linssin sameutta ei esiintynyt prosentuaalisesti enemmän ketiapiiniryhmässä (4 %) verrattuna risperidoniryhmään (10 %) kun potilaat altistettiin käytölle vähintään 21 kuukauden ajan.

### Pediatriset potilaat

#### Kliininen teho

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta manian hoidossa arvioitiin 3 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 284, 10–17-vuotiaista potilasta Yhdysvalloissa). Noin 45 %:lla potilaista oli todettu myös ADHD. Valmistetta tutkittiin myös skitsofrenian hoidossa 6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 222, 13–17-vuotiaista 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 jakaen kahteen tai kolmeen annokseen vuorokaudessa.

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

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

Kolmannessa lyhytkestoisessa lumelääkekontrolloidussa ketiapiinidepottablettien monoterapiatutkimuksessa, johon osallistui kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavia (10 – 17-vuotiaita) lapsia ja nuoria, ei osoitettu tehoa.

Tehon säilymisestä tai relapsien ehkäisystä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

#### Kliininen turvallisuus

Yllä kuvatuissa lyhytkestoisissa pediatrisissa ketiapiinitutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden (EPS) esiintyvyys vaikuttavaa lääkettä saaneiden ryhmässä oli 12,9 % vs. lumelääkettä saaneiden ryhmässä 5,3 % skitsofreniatutkimuksessa, ja vastaavat luvut olivat kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen tutkimuksessa 3,6 % vs. 1,1 % sekä masennusvaiheen tutkimuksessa 1,1 % vs. 0 %. Painonnousua  $\geq 7$  % lähtötilanteen kehon painosta vaikuttavan lääkkeen ryhmässä oli 17 %:lla ja lumelääkeryhmässä 2,5 %:lla skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen tutkimuksissa, ja vastaavat luvut masennusvaiheen tutkimuksissa olivat 13,7 % vs. 6,8 %. Itsemurhaan liittyvien tapahtumien esiintyvyys vaikuttavaa lääkettä saaneilla oli 1,4 % ja lumelääkettä saaneilla 1,3 % skitsofreniatutkimuksessa, ja vastaavat luvut olivat 1,0 % vs. 0 % kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaihetta sairastavien tutkimuksessa, sekä 1,1 % vs. 0 % masennusvaihetta sairastavien tutkimuksessa. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavien tutkimuksen pidennetyssä hoidon jälkeisen seurantavaiheen aikana esiintyi lisäksi kahdella potilaalla kaksi itsemurhaan liittyvää tapahtumaa. Yksi näistä potilaista sai ketiapiinihoitoa tapahtuman sattuessa.

#### Pitkäaikainen turvallisuus

Lisätietoa 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 prolaktiinipitoisuuksien nousua useammin kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Kun painon nousu suhteutettiin pitkän aikavälin normaalikasvuun, kliinisesti merkitseväksi muutokseksi katsottiin painoindeksin (BMI) vähintään 0,5 SD:n suurentumaa lähtötilanteesta. Vähintään 26 viikon ajan ketiapiinia saaneista potilaista 18,3 % täytti tämän kriteerin.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

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

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

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

### Jakautuminen

Noin 83 % ketiapiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

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

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

Ketiapiinilla ja lukuisilla sen metaboliiteilla (norketiapiini mukaan luettuna) on havaittu olevan vähän inhiboivaa vaikutusta ihmisen sytokromi P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- ja 3A4-aktiivisuuksiin *in vitro*. *In vitro* CYP-entsyymejä inhiboiva vaikutus havaitaan vain pitoisuuksina, jotka ovat noin 5–50 kertaa suurempia kuin ihmisellä annosalueella 300–800 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.

Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin, sisältäen vähemmän kuin 5 % muuttumatonta lääkeainesta. Vapaan ketiapiinin ja aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, virtsaan erittyvä keskimääräinen molaarinen annosfraktio on < 5 %.

## Erityisryhmät

### *Sukupuoli:*

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

### *Iäkkäät:*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta:*

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

### *Maksan vajaatoiminta:*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

Ketiapiinidepottablettien käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tietoa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Sarjassa *in vitro*- ja *in vivo*-genotoksisuustutkimuksia ei ollut merkkejä genotoksisuudesta. Kliinisesti merkittävillä 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<sub>3</sub>-pitoisuuden alenemista ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän laskua; koirilla linssien sameutta ja kaihia (ks. lisätietoja kaihista ja linssien sameudesta, 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 prolaktiinarvoihin eivätkä ne koske suoraan ihmistä, koska lisääntymiseen liittyvä hormonisäätely on lajin välillä erilainen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Tabletin ydin**

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi 3550  
Hypromelloosi 100  
Natriumkloridi  
Povidoni K-30  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Talkki (E553b)  
Magnesiumstearaatti

#### **Tabletin päällyste**

#### **Opadry valkoinen sisältää**

Poly (-vinyylialkoholi) (E1203)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3350 (E1521)  
Talkki (E553b)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta – HDPE-purkki  
100 vuorokautta purkin avaamisen jälkeen.

36 kuukautta – Läpipainopakkaus

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus: valkoinen läpinäkymätön PVC/PVDC-Alu-läpipainopakkaus tai OPA/Alu/PVC-läpipainopakkaus. Pakkauskoot ovat 10, 30, 50, 60 ja 100 tablettia/pakkaus.

HDPE-purkki: valkoinen läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropyleeniturvasuljin ja kuumasaumattu tiiviste. Pakkauskoot ovat 60 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

33417

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**



29.12.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.06.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Quetiapine Accord 150 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 150 mg quetiapin (som quetiapinfumarat)  
Hjälpämnen med känd effekt: 76 mg laktosmonohydrat per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Vita till benvita kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, släta på ena sidan och präglade med "AB2" på den andra sidan.

Tabletten är cirka 17,4 mm lång och cirka 6,7 mm bred.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Quetiapine Accord är indicerat för:

- Behandling av schizofreni
- Behandling av bipolär sjukdom:
  - vid behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom
  - vid behandling av egentliga depressiva episoder vid bipolär sjukdom
  - för att förhindra återfall i skov av maniska eller depressiva episoder vid bipolär sjukdom hos patienter som tidigare svarat på behandling med quetiapin.
- Tilläggsbehandling av depressiva episoder hos patienter med egentlig depression (MDD) som erhållit ett suboptimalt svar på antidepressiv monoterapi (se avsnitt 5.1). Innan behandlingen sätts in skall läkaren beakta säkerhetsprofilen för Quetiapine Accord (se avsnitt 4.4).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

##### *Vuxna*

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

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

För behandling av egentliga depressiva episoder vid bipolär sjukdom:

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

#### Som tilläggsbehandling av depressiva episoder vid egentlig depression (MDD):

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

#### Övergång från quetiapintabletter med omedelbar frisättning:

För en enklare dosering, kan patienter som står på uppdelade doser av quetiapintabletter med omedelbar frisättning, övergå till Quetiapine Accord med motsvarande totala dagliga dos taget en gång dagligen. Individuell dosjustering kan bli nödvändig.

#### *Äldre*

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

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

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

#### *Pediatrisk 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 i början av behandlingen. Patienter med känd leverfunktionsnedsättning bör inleda behandlingen med 50 mg/dag. Dosen kan ökas med 50 mg/dag upp till en effektiv dos beroende på kliniskt svar och tolerans hos den enskilda patienten.

### Administreringsätt

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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 Quetiapine Accord har flera indikationer, ska säkerhetsprofilen beaktas med hänsyn till den enskilda patientens diagnos och den administrerade dosen.

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

### Pediatrik population

Quetiapine Accord 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 förekom i högre frekvens hos barn och ungdomar jämfört med vuxna (ökad aptit, förhöjt serumprolaktinvärde, kräkningar, rinit och synkope) eller som kan få andra konsekvenser för barn och ungdomar (extrapyramidala symtom och lättretlighet). 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 quetiapinbehandling på tillväxt och mognad inte studerats under längre tid än 26 veckor. De långsiktiga effekterna 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

Depression förknippas med en ökad risk för självmordstankar, självskadebeteende och självmord (suicidrelaterat beteende). Denna risk kvarstår till betydande förbättring uppnåtts. Eftersom förbättring kan utebli under de första veckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten följas noggrant tills dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen. Med hänsyn till de kända riskfaktorerna för den behandlade sjukdomen bör läkare

även beakta den eventuella risken för suicidrelaterat beteende efter abrupt utsättning av quetiapinbehandling.

Andra psykiatriska tillstånd som quetiapin ordineras för kan också vara förenade med en förhöjd risk för självmordsrelaterade händelser. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida vid episoder av egentlig depression. Samma försiktighetsåtgärder som iaktas vid behandling av patienter med episoder av egentlig depression ska därför iaktas vid behandling av andra psykiatriska sjukdomar.

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

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

I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier av patienter med allvarliga depressiva episoder av bipolär sjukdom sågs en ökad risk för suicidrelaterat beteende hos unga vuxna patienter (yngre än 25 år) som behandlades med quetiapin jämfört med de som behandlades med placebo (3,0 % respektive 0 %). I kliniska studier av patienter med egentlig depression var incidensen av självmordsrelaterade händelser hos unga vuxna patienter (yngre än 25 år) 2,1 % (3/144) för quetiapin och 1,3 % (1/75) för placebo. En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för självskadebeteende och suicid hos patienter i åldern 25–64 år utan tidigare självskadebeteende, under användning av quetiapin med andra antidepressiva medel.

### Metabol risk

Med tanke på den observerade risken för försämrade 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

Placebokontrollerade kliniska studier på vuxna patienter visade på ett samband mellan quetiapin och en förhöjd incidens av extrapyramidala symtom (EPS) jämfört med placebo hos patienter som behandlades för egentliga depressionsepisoder i bipolär sjukdom och egentlig depression (se avsnitt 4.8 och 5.1).

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

### Tardiv dyskinesi

Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder bör man överväga att reducera dosen eller avbryta behandlingen med quetiapin. Symtom på tardiv dyskinesi kan förvärras eller till och med uppstå 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 med behandling av patienter med bipolär depression och egentlig depression kom symtomdebuten vanligtvis inom de tre första dagarna och var övervägande av mild till måttlig intensitet.

Patienter som upplever svår somnolens kan behöva mer frekvent läkarkontakt i minst två veckor från inträde av somnolens, eller till dess att symtomen avtar. 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 dositreringsperioden. Detta skulle kunna öka förekomsten av skador till följd av olycka (fall), speciellt i den äldre populationen. Patienterna bör därför rådas att vara försiktiga tills de känner till de eventuella biverkningarna av medicinerings.

Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom och andra sjukdomar som är predisponerade för hypotoni. Dosreduktion eller mer gradvis titrering bör övervägas om patienten får ortostatisk hypotoni, särskilt för patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom.

## Sömnapné syndrom

Sömnapné syndrom har rapporterats hos patienter som använder quetiapin. Hos patienter som får samtidig behandling med CNS-depressiva medel eller som har en anamnes på eller löper risk för sömnapné, såsom de som är överviktiga/obesa eller män, ska quetiapin användas med försiktighet.

## Kramper

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

## 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 kreatinfosfokinase. I sådana fall bör behandlingen med quetiapin sättas ut 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 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 innefattar en förutvarande 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 Quetiapine Accord. Räkning av vita blodkroppar och absolut neutrofil (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 som andra läkemedel med 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 även 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. Hos patienter som behandlas med leverenzyminducerare bör behandling med quetiapin endast initieras om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger riskerna med att avbryta behandlingen med leverenzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzymer (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, till exempel 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 försämrad 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). I 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 iakttas när quetiapin förskrivs tillsammans med läkemedel som man vet kan förlänga QTc-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.

### Utsättning

Akuta utsättningssymtom som sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och lättretlighet har beskrivits efter plötslig utsättning av quetiapin. Gradvis utsättning under en period på minst en till två veckor rekommenderas (se avsnitt 4.8).

### Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Quetiapin är inte godkänt för behandling av patienter med demensrelaterad psykos.

I randomiserade placebokontrollerade studier har man för några atypiska antipsykotika sett en cirka trefaldigt ökad risk för cerebrovaskulära biverkningar 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 löper större 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 förhållande 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 bör 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 biverkningar). 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 symptom på förstoppning. Patienter med tarmobstruktion/ileus ska behandlas akut och övervakas noga.

### Venös tromboembolism

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

### Pankreatit

Pankreatit har rapporterats i kliniska studier och efter läkemedlets godkännande. Efter läkemedlets godkännande har det förekommit många rapporter där patienter hade riskfaktorer som man vet är förknippade med pankreatit, t.ex. förhöjda triglycerider (se avsnitt 4.4. "Lipider"), gallsten och alkoholkonsumtion, även om inte alla fall komplicerades av riskfaktorer.

### Ytterligare information

Det finns endast begränsade data avseende samtidig medicinering med quetiapin och divalproex 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

### Felaktig användning och missbruk

Fall av felaktig användning och missbruk har rapporterats. Försiktighet kan behöva iaktas vid förskrivning av quetiapin till patienter med en historia av alkohol- eller drogmissbruk.

### Natrium

Quetiapine Accord 150 mg depottabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Mot bakgrund av effekterna av quetiapin på det centrala nervsystemet, bör Quetiapine Accord användas med försiktighet i kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Försiktighet ska iakttas 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. Det är inte heller rekommenderat att dricka grapefruktjuice under pågående quetiapinbehandling.

I en multipeldosstudie på patienter som utfördes för att utreda farmakokinetiken för quetiapin som gavs 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 %.

Hos patienter som behandlas med leverenzyminducerare bör behandling med quetiapin endast initieras om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger riskerna med att avbryta behandlingen med leverenzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t.ex. natriumvalproat) (se avsnitt 4.4).

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

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant 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 depottabletter jämfört med placebo och quetiapin depottabletter 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 iakttas när quetiapin används tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka elektrolyttrubbningar eller öka QTc-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. 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 till gravida kvinnor då nyttan av behandlingen bedöms överväga 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 utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

##### Amning

Baserat på mycket begränsade data i publicerade rapporter om quetiapinutsöndring i bröstmjolk 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 Quetiapine Accord 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 prekliniska säkerhetsuppgifter).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste rapporterade biverkningarna för quetiapin ( $\geq 10\%$ ) är somnolens, yrsel, huvudvärk, muntorrhet, utsättningssymtom, förhöjda triglyceridnivåer i serum, förhöjda totalkolesterolnivåer (främst LDL-kolesterol), sänkta HDL-kolesterolnivåer, viktökning, sänkt hemoglobinnivå och extrapyramidala symtom.

Frekvensen för de biverkningar som förknippas med quetiapinbehandling anges i tabellen nedan (tabell 1) enligt det format som rekommenderas av "Council for International Organisations of Medical Sciences" (CIOMS III Working Group; 1995).

##### **Tabell 1 Biverkningar förknippade med quetiapinbehandling**

**Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande: 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).**

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Sänkt hemoglobinnivå <sup>22</sup>	Leukopeni <sup>1,28</sup> , minskat neutrofilantal, ökat eosinofilantal <sup>27</sup>	Neuropeni, Trombocytopeni, anemi, minskat trombocytantal <sup>13</sup>	Agranulocytos <sup>26</sup>		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet (inklusive allergiska hudreaktioner)		Anafylaktisk reaktion <sup>5</sup>	
<i>Endokrina systemet</i>		Hyperprolaktinemi <sup>15</sup> , minskning av totalt T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , minskning av fritt T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , minskning av totalt T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , ökning av TSH <sup>24</sup>	Minskning av fritt T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hypotyreoos <sup>21</sup>		Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Förhöjda serumtriglyceridnivåer i serum <sup>10,30</sup> , förhöjt totalkolesterol (främst LDL-kolesterol) <sup>11,30</sup> , sänkt HDL-kolesterol <sup>17,30</sup> , viktökning <sup>8,30</sup>	Ökad aptit, blodglukosnivå förhöjd till hyperglykemi <sup>6,30</sup>	Hyponatremi <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup> , Försämring av befintlig diabetes	Metaboliskt syndrom <sup>29</sup>		
<i>Psykiska störningar</i>		Abnorma drömmar och mardrömmar, suicidtankar och suicidbeteende <sup>20</sup>		Somnambulism och relaterade reaktioner som att tala i sömnen och sömnrelaterade ätstörningar		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel <sup>4,16</sup> , somnolens <sup>2,16</sup> , huvudvärk, extrapyramidala symtom <sup>1,21</sup>	Dysartri	Krampanfall <sup>1</sup> , restless legs-syndrom (RLS), tardiv dyskinesi <sup>1,5</sup> , synkope <sup>4,16</sup> , förvirrings tillstånd			
<i>Hjärtat</i>		Takykardi <sup>4</sup> , palpitationer <sup>23</sup>	QT-förlängning <sup>1,12,18</sup> , bradykardi <sup>32</sup>			Kardiomyopati, myokardit
<i>Ögon</i>		Dimsyn				
<i>Blodkärl</i>		Ortostatisk hypotoni <sup>16</sup>		Venös tromboembolism <sup>1</sup>		Stroke <sup>34</sup>
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Dyspné <sup>23</sup>	Rinit			
<i>Magtarmkanalen</i>	Muntorrhet	Förstoppning, dyspepsi, kräkningar <sup>25</sup>	Dysfagi <sup>7</sup>	Pankreatit <sup>1</sup> , tarmobstruktion/ileus		
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) i serum <sup>3</sup> , förhöjt gamma-GT <sup>3</sup>	Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) i serum <sup>3</sup>	Gulsot <sup>5</sup> , hepatit		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					Angioödem <sup>3</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>5</sup>	Toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, akut generaliserad exantheme pustulos (AGEP), läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) <sup>33</sup> , kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>					Rabdomyolys	
<i>Njurar och urinvägar</i>			Urinretention			
<i>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</i>						Neonatalt utsättningsyndrom <sup>31</sup>
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Sexuell dysfunktion	Priapism, galaktoré, bröstsvullnad, menstruationsrubbing		
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid</i>	Utsättningsymtom <sup>1,9</sup>	Mild asteni, perifert ödem, lättretlighet, feber		Malignt neuroleptikasyndrom <sup>1</sup> , hypotermi		

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
administreringsstället						
Undersökningar				Förhöjt Kreatinfosfokinas i blod <sup>14</sup>		

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 (förändring från normal nivå till >3 x ULN vid någon tidpunkt) serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT-nivåer har observerats hos några patienter som behandlats med quetiapin. Dessa förhöjningar var i de flesta fall reversibla under fortsatt quetiapinbehandling.
4. Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan quetiapin ofta inducera ortostatisk hypotoni, 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 av quetiapin med omedelbar frisättning.
6. Fastebloodglukos på  $\geq 7$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) eller icke fastande bloodglukos på  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) 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 baseline. Förekommer huvudsakligen under behandlingens första veckor hos vuxna.
9. Följande utsättningssymtom observerades mest frekvent i akuta placebokontrollerade kliniska prövningar 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 ( $\geq 200$  mg/dl) vid minst ett tillfälle (patienter  $\geq 18$  år) eller  $\geq 1,694$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl) (patienter <18 år) vid minst ett tillfälle.
11. Kolesterol  $\geq 6,2064$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl) (patienter  $\geq 18$  år) eller  $\geq 5,172$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (patienter <18 år) vid minst ett tillfälle. En ökning med  $\geq 0,769$  mmol/l ( $\geq 30$  mg/dl) av LDL-kolesterolet observerades mycket vanligen. Genomsnittlig förändring hos patienter med denna förhöjning var 1,07 mmol/l ( $\geq 41,7$  mg/dl).
12. Se texten nedan.
13. Trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$  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) vid valfri 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; vid valfri tidpunkt.
18. Förekomst av patienter som fått QTc-förändring från <450 msec till  $\geq 450$  msec med en  $\geq 30$  msec förlängning. I placebokontrollerade kliniska studier med quetiapin är den genomsnittliga förändringen och förekomsten hos patienter som fått förändring till en kliniskt signifikant nivå liknande den mellan quetiapin och placebo.
19. Förskjutning från > 132 mmol/l till  $\leq 132$  mmol/l vid minst ett tillfälle.
20. Fall av suicidtankar och suicidbeteende har rapporterats under behandling med quetiapin depottabletter eller kort tid efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4 och 5.1).
21. Se avsnitt 5.1.
22. Hemoglobinminskning till  $\leq 130$  g/l (8,07 mmol/l) hos män, och  $\leq 120$  g/l (7,45 mmol/l) hos kvinnor vid minst ett tillfälle förekom hos 11 % quetiapinpatienter i alla studier, även öppna fortsättningar. Hos dessa patienter var den genomsnittliga maximala minskningen i hemoglobinet 15,0 g/l vid valfri tidpunkt.

23. Dessa rapporter förekom ofta vid takykardi, yrsel, ortostatisk hypotoni och/eller bakomliggande hjärt-/luftvägssjukdom.
24. Baserat på förändringar från normalt utgångsvärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter utgångsvärdet i alla studier. Förändringar av totalt T<sub>4</sub>, fritt T<sub>4</sub>, totalt T<sub>3</sub> och fritt T<sub>3</sub> definieras som <0,8 x LLN (pmol/l) och förändring av TSH är >5 mIE/l vid någon tidpunkt.
25. Baserat på den ökade frekvensen av kräkningar hos äldre patienter (>65 år).
26. Baserat på förändringar av antal neutrofiler från ett utgångsvärde på  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  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 utgångsvärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter studiestart i alla studier. Förändringar i antalet eosinofiler definieras som  $\leq 1 \times 10^9$  celler/l vid någon tidpunkt.
28. Baserat på förändringar från normalt utgångsvärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter studiestart i alla studier. Förändringar i vita blodkroppar definieras som  $> 3 \times 10^9$  celler/l vid någon tidpunkt.
29. Baserat på biverkningsrapporter om metaboliskt syndrom från alla kliniska provningar med quetiapin.
30. Hos vissa patienter observerades en försämring av fler än en av de metabola faktorerna vikt, blodglukos och lipider i kliniska studier (se avsnitt 4.4).
31. Se avsnitt 4.6.
32. Kan ske under eller vid initiering av behandling och kan vara associerad med hypotoni och/eller synkope. Frekvens baserad på biverkningsrapporter för bradykardi samt relaterade biverkningar i kliniska studier med quetiapin.
33. 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.
34. Baserat på en retrospektiv icke-randomiserad epidemiologisk studie.

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

### Pediatrisk 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 enligt följande: mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100); sällsynta (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000).**

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>
<i>Endokrina systemet</i>	Förhöjda prolaktinvärden <sup>1</sup>	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ökad aptit	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Extrapyramidala symtom <sup>3, 4</sup>	Synkope
<i>Blodkärl</i>	Blodtryckshöjning <sup>2</sup>	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Rinit
<i>Magtarmkanalen</i>	Kräkningar	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Lättretlighet <sup>3</sup>

- (1) Prolaktinnivåer (patienter >18 år): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) män; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) kvinnor vid valfri tidpunkt. En lägre andel 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) Anmärkning: 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### **Symtom**

Rapporterade symtom har i allmänhet varit förstärkningar av den aktiva substansens kända farmakologiska effekter, dvs. dåsighet och sedering, takykardi, hypotoni och antikolinerga effekter.

Överdoser kan leda till förlängt QT-intervall, kramper, status epilepticus, rabdomyolys, andningsdepression, urinretention, förvirring, delirium och/eller agitation, koma och dödsfall. För patienter med redan känd allvarlig kardiovaskulär sjukdom kan risken för effekterna av överdosering vara förhöjd (se avsnitt 4.4, ortostatisk hypotension).

### **Behandling av överdosering**

Det finns ingen specifik antidot för quetiapin. Vid allvariga symtom bör möjligheten att flera läkemedel är inblandade utredas. Intensivvårdsbehandling rekommenderas, bland annat 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 (efter intubering om patienten är medvetslös) och administrering av aktivt kol samt laxermedel bör övervägas.

Vid överdosering av quetiapin ska refraktär hypotoni behandlas med lämpliga åtgärder såsom intravenös vätska och/eller sympatomimetika. Adrenalin och dopamin ska undvikas, eftersom beta-stimulering kan ge förvärrad hypotoni vid quetiapin-inducerad alfa-blockad.

I fall av överdosering med quetiapin med långvarig frisättning ses en fördröjd maximal sedering och maximal puls och förlängd återhämtning jämfört med överdosering av quetiapin IR.

I fall av överdosering av quetiapin med långvarig frisättning har bildande av gastriska besöarer rapporterats och lämplig diagnostisk avbildning rekommenderas för att ytterligare vägleda patientbehandling. Rutinmässig magsköljning kan vara ineffektivt för att avlägsna besöarer p.g.a. massans gummiliknande klabbiga konsistens.

Endoskopiskt avlägsnande av farmakobesöarer har utförts med framgång i en del fall.

Noggrann medicinsk övervakning bör fortgå tills patienten återhämtat sig.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotikum. Quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin samverkar med flera neurotransmittor-receptorer. Quetiapin och norquetiapin har affinitet till serotonin (5HT<sub>2</sub>)-, dopamin D<sub>1</sub>- och D<sub>2</sub>-receptorer i hjärnan. Denna kombination av receptorantagonism, med en högre selektivitet för 5HT<sub>2</sub>- jämfört med D<sub>2</sub>-receptorer, förmodas medverka till quetiapins kliniska antipsykotiska egenskaper och låga extrapyramidala biverkningar (EPS) av quetiapin jämfört med typiska antipsykotika. Quetiapin och norquetiapin har ingen märkbar affinitet till bensodiazepinreceptorer men hög affinitet till histaminerga- och adrenerga alfa<sub>1</sub>-receptorer och måttlig affinitet till adrenerga alfa<sub>2</sub>-receptorer. Quetiapin har också en låg eller ingen affinitet till muskarina receptorer, medan norquetiapin har måttlig till hög affinitet till flera muskarina receptorer, vilket kan förklara antikolinerga (muskarina) effekter. Norquetiapins hämning av NET och partiella agonisteffekt på 5HT<sub>1A</sub>-receptorer kan bidra till quetiapin depottabletters terapeutiska effekt som ett antidepressivum.

#### Farmakodynamiska effekter

Quetiapin var aktivt i antipsykotiska aktivitetstest, såsom ”betingat undvikande” (conditioned avoidance). Det motverkar också effekten av dopaminagonister, antingen beteendemässigt eller elektrofysiologisk uppmätta, och ökar koncentrationen av dopaminmetaboliter, ett neurokemiskt index för D<sub>2</sub>-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 D<sub>2</sub>-receptorhypersensitivitet efter kronisk administrering. Quetiapin ger endast svag katalepsi vid effektiva D<sub>2</sub>-receptorblockerande doser. Quetiapin uppvisar selektivitet för det limbiska systemet genom att skapa en depolariserande blockad av mesolimbiska men inte nigrostriatala dopaminnehållande 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 och säkerhet

##### *Schizofreni*

Effekten av quetiapin depottabletter för behandling av schizofreni har visats i en 6-veckors placebokontrollerad studie på patienter som uppfyllde DSM-IV-kriteriet för schizofreni, och i en aktivt



kontrollerad switchstudie från quetiapin med omedelbar frisättning till quetiapin depot på kliniskt stabila patienter med schizofreni.

Den primära variabeln i den placebokontrollerade studien var förändring i PANSS totalpoäng från start till slutgiltig undersökning. Quetiapin depottabletter 400 mg/dag, 600 mg/dag och 800 mg/dag förknippades med statistisk signifikant förbättring av psykotiska symtom jämfört med placebo. Storleken på den effekten var större för 600 mg och 800 mg än för 400 mg.

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

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

### *Bipolär sjukdom*

I två monoterapisstudier visade uppvisade quetiapin överlägsen effekt jämfört med placebo med avseende på reduktionen av maniska symtom vid tre och tolv veckor vid behandling av måttliga till allvarliga maniska episoder. Vidare visade quetiapin depottabletter signifikant effekt jämfört med placebo i en ytterligare 3-veckors studie. Quetiapin depottabletter användes i doser mellan 400 och 800 mg/dag och medeldosen var ungefär 600 mg/dag. Det finns endast begränsade data från behandling med quetiapin i kombination med divalproex eller litium i måttliga till allvarliga maniska episoder vid tre och sex veckor. Kombinationsterapi tolererades dock väl. Dessa data visar på en additiv effekt efter vecka tre. I en andra studie observerades inte någon additiv effekt vid vecka sex.

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

I fyra ytterligare kliniska 8-veckorsstudier på patienter med måttliga till allvarliga depressiva episoder i bipolär I eller bipolär II sjukdom var quetiapin tabletter 300 mg och 600 mg signifikant överlägsna placebobehandlade patienter för de relevanta effektmåten: Genomsnittlig förbättring på MADRS och för behandlingssvar definierat som minst 50 % förbättring i totalt MDRS-poäng från baseline. Omfattningen på effekterna skiljde sig inte mellan patienter som fick en dos på 300 mg quetiapin och patienter som fick 600 mg.

I uppföljningsfasen av två av dessa studier visades att långtidsbehandling av patienter som svarat på quetiapin tablett 300 mg eller 600 mg var effektiv jämfört med placebo med avseende på depressiva symtom, men inte med avseende på maniska symtom.

I två studier av återfallsprevention där quetiapin utvärderades i kombination med andra stämningsstabiliserare hos patienter med maniska, depressiva eller blandade episoder, visade sig kombinationsbehandling med quetiapin vara bättre än monoterapi av stämningsstabiliserare med avseende på att öka tiden till återfall (maniska, depressiva eller blandade episoder). Quetiapin administrerades två gånger dagligen med en total dos på 400-800 mg per dag som kombinationsterapi med litium eller valproat.

I en 6-veckors randomiserad studie där litium och quetiapin depottabletter jämfördes med placebo och quetiapin depottabletter hos vuxna patienter med akut mani, var skillnaden i genomsnittlig förbättring

enligt YMRS-skalan mellan gruppen som fick litium som tillägg och gruppen som fick placebo som tillägg 2,8 poäng och skillnaden i antalet patienter som svarade på behandlingen (definierat som en 50 % förbättring från utgångsvärdet på YMRS-skalan) var 11 % (79 % i gruppen som fick litium som tillägg gentemot gruppen som fick 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 skov 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 i skov.

### Depressiva episoder vid egentlig depression

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

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

Följande studier genomfördes med quetiapin depottabletter som monoterapibehandling (quetiapine depottabletter är dock endast indicerade för användning som tilläggsbehandling):

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

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

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

### Klinisk säkerhet

I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier av schizofreni och bipolär mani var den sammanlagda förekomsten av extrapyramidala symtom jämförbar med placebo (schizofreni: 7,8 % för quetiapin och 8,0 % för placebo, bipolär mani: 11,2 % för quetiapin och 11,4 % för placebo). I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier på egentlig depression och bipolär depression sågs högre incidenser av extrapyramidala symtom hos quetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 8,9 % för quetiapin jämfört med 3,8 % för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 5,4 % för quetiapin depottabletter och 3,2 % för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression hos äldre patienter var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 9,0 % för quetiapin depottabletter och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression var incidensen av de individuella biverkningarna inte (t.ex. akatisi, extrapyramidala symtom, tremor, dyskinesi, dystoni, rastlöshet, ofrivilliga muskelsammandragningar, psykomotorisk hyperaktivitet och muskelstelhet) över 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  $\geq 7$  % 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 prövning av litium och quetiapin depottabletter gentemot placebo och quetiapin depottabletter hos vuxna patienter med akut mani indikerade att en kombination av quetiapin depottabletter och litium leder till fler biverkningar (63 % gentemot 48 % hos quetiapin depottabletter i kombination med placebo). Säkerhetsresultaten visade en högre förekomst av extrapyramidala symtom som rapporterades hos 16,8 % av patienterna i gruppen som fick litium som tillägg och 6,6 % i gruppen som fick placebo som tillägg, varav huvuddelen utgjordes av tremor vilket rapporterades hos 15,6 % av patienterna i litiumgruppen och 4,9 % i placebogruppen. Förekomsten av somnolens var högre i gruppen som fick quetiapin depottabletter med litium som tillägg (12,7 %) jämfört med gruppen som fick quetiapin depottabletter med placebo som tillägg (5,5 %). Dessutom, hade en högre procentandel av patienter som behandlades i gruppen med litium som tillägg (8,0 %) gått upp i vikt ( $\geq 7$  %) 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 baseline 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 baseline för den öppna perioden.

I placebokontrollerade studier av äldre patienter med demensrelaterad psykos, var förekomsten av cerebrovasculära biverkningar per 100 patientår inte högre hos quetiapinbehandlade patienter än hos placebobehandlade patienter.

I alla korta placebokontrollerade monoterapistudier på patienter med ett neutrofilantal  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  var incidensen för åtminstone en förekomst av 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 densamma (0,2 %) hos patienter som behandlades med quetiapin som hos placebobehandlade patienter. I alla kliniska studier (placebokontrollerade studier, öppna studier, studier med aktiv jämförelsearm); hos patienter med ett neutrofilantal  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  vid baslinjen var förekomsten 2,9 % av åtminstone en förändring till neutrofilantal  $<1,5 \times 10^9/l$  och förekomsten av  $<0,5 \times 10^9/l$  var 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 T3 eller T4 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 T4 var som störst under de första sex veckorna av quetiapinbehandlingen och ingen ytterligare sänkning sågs under fortsatt behandling. I omkring 2/3 av fallen har avbruten quetiapinbehandling medfört att effekterna på totalt och fritt T4 gått tillbaka, oavsett behandlingens längd.

### Katarakter/grumling av linsen

I en klinisk studie som utfördes för att utvärdera de kataraktogena riskerna med quetiapin (200-800 mg/dag) jämfört med risperidon (2-8 mg/dag) hos patienter med schizofreni eller schizoaftikt syndrom, var procentandelen patienter med ökad grumlighet i linsen inte högre än vid quetiapinbehandling (4 %) jämfört med risperidon (10 %), för patienter med minst 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 svarar 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 baseline av totalpoängen på YMRS (aktiv minus placebo) -5,21 för quetiapin 400 mg/dag och -6,56 för quetiapin 600 mg/dag. Svarefrekvensen (YMRS-förbättring  $\geq 50$  %) var 64 % för quetiapin 400 mg/dag, 58 % för 600 mg/dag och 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var medelvärdet för LS-förändringen från baseline 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) med quetiapin överträffade placebo i fråga om andel patienter som uppnådde svar, definierat som  $\geq 30$  % sänkning från baseline av totalpoängen på PANSS. Både vid mani och vid schizofreni ledde högre doser till numeriskt lägre svarefrekvenser.

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 korttidsstudien på pediatrika patienter med quetiapin beskriven ovan var andelen EPS i den aktiva armen mot placebo 12,9 % mot 5,3% i schizofrenistudien, 3,6 % mot 1,1 % i bipolär mani-studien och 1,1 % mot 0 % i bipolär depression-studien. Andelen viktökning  $\geq 7$  % av kroppsvikten vid utgångsvärdet i den aktiva armen gentemot placebo var 17 % mot 2,5 % i schizofreni- och bipolär mani-studierna, och 13,7 % mot 6,8 % i den bipolära depressionsstudien. Andelen självmordsrelaterade händelser i den aktiva armen gentemot placebo var 1,4 % mot 1,3 % i schizofrenistudien, 1,0 % mot 0 % i bipolär mani-studien och 1,1 % mot 0 % i den bipolära depressionsstudien. Under en förlängd uppföljningsfas efter behandling i den bipolära

depressionsstudien skedde ytterligare två självmordsrelaterade händelser hos två patienter; en av dessa patienter stod på quetiapin vid tidpunkten för händelsen.

### Långtidssäkerhet

En 26-veckors öppen fortsättning på de akuta studierna (n=380 patienter), med en flexibel dos quetiapin 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). När det gäller viktökning, efter justering för den normala tillväxten över längre tid användes en ökning av kroppsmasseindex (BMI) på minst 0,5 standardavvikelser från utgångsvärdet som ett mått på en kliniskt signifikant förändring. 18,3 % av de patienter som behandlades med quetiapin under minst 26 veckor uppfyllde detta kriterium.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Quetiapin absorberas väl efter peroral administrering. Quetiapin depottabletter når maximala plasmanivåer av quetiapin och norquetiapin ca 6 timmar efter administrering (T<sub>max</sub>). 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 och dos-proportionell för doser upp till 800 mg givna en gång per dag. När quetiapin depottabletter (administrerade en gång per dag) jämförs med samma totala dygnsdos av quetiapin med omedelbar frisättning (två gånger per dag) är AUC-ekvivalent, men C<sub>max</sub> är 13 % lägre vid steady state. När quetiapin depottabletter jämförs med quetiapin tabletter med omedelbar frisättning är AUC för metaboliten norquetiapin 18 % lägre.

I en studie som undersökte effekten av föda på biotillgängligheten av quetiapin, gav en fettrik måltid signifikant ökning av C<sub>max</sub> och AUC för quetiapin depottabletter på ca 50 % respektive 20 %. Det kan inte uteslutas att effekten av fettrik mat på formuleringen är större. Som jämförelse gav en lätt måltid inga signifikanta effekter på C<sub>max</sub> eller AUC av quetiapin. Det rekommenderas att quetiapin depottabletter tas en gång per dag utan föda.

### Distribution

Quetiapin binds till ca 83 % till plasmaproteiner.

### Metabolism

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

*In vitro*-studier har visat att CYP 3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. Norquetiapin bildas och utsöndras huvudsakligen via CYP3A4.

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-faldig till 50-faldigt 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. Ca 73 % av radioaktivt märkt quetiapin utsöndras i urin och 21 % i faeces. Mindre än 5 % av den totala radioaktiviteten kom från oförändrat läkemedelsrelaterat material. Den genomsnittliga molära dosfraktionen av fritt quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin utsöndras till < 5 % i urinen.

## Särskilda populationer

### *Kön*

Quetiapins farmakokinetik 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 lägre än 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), men individuella clearance-värden för dessa patienter låg dock inom intervallet för patienter med normal njurfunktion.

### *Nedsatt leverfunktion*

Medelplasmaclearance för quetiapin minskade med ca 25 % hos personer med känd njurfunktionsnedsättning (stabil alkoholcirros). Eftersom quetiapin i hög grad metaboliseras i levern, förväntas förhöjda plasmanivåer hos personer med försämrad leverfunktion. Dosjustering kan behövas 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 depottabletter två gånger per dag. Vid steady-state motsvarade de dosnormaliserade plasmanivåerna av modersubstansen quetiapin hos barn och ungdomar (10-17 år) generellt sett nivåerna hos vuxna. C<sub>max</sub> hos barn låg dock i den övre delen av det intervall som observerats hos vuxna. Jämfört med vuxna var AUC och C<sub>max</sub> för den aktiva metaboliten, norquetiapin, högre, cirka 62 % respektive 49 % hos barn (10-12 år) och 28 % respektive 14 % hos ungdomar (13-17 år), jämfört med vuxna.

Det finns ingen tillgänglig information angående quetiapin depottabletter hos barn och ungdomar.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I en serie gentoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* sågs inga tecken på 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 katarakter/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  
Hypromellos 3550  
Hypromellos 100  
Natriumklorid  
Povidon K -30  
Cellulosa, mikrokristallin  
Talk (E553b)  
Magnesiumstearat

#### **Dragering**

##### **Opadry vit innehåller:**

Polyvinylalkohol (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Talk (E553b)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader – HDPE-flaska  
100 dagar efter att flaskan öppnats.

36 månader - blisterförpackning

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister: Vit opakPVC/PVdC-aluminiumblister eller OPA/aluminium/PVC-aluminiumblister.  
Förpackningsstorlekar om 10, 30, 50, 60 och 100 tabletter per förpackning.

HDPE-flaska: Vit opak HDPE-flaska med vit opak barnskyddande polypropenförslutning med en vadderad induktionsförseglad liner. Förpackningsstorlekar om 60 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.  
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

33417

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

29.12.2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03.06.2024