

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapin Sandoz 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraatina)

Apuaine: 15,19 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina) / kalvopäällysteinen tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Lohenpunaiset, pyöreät (halkaisija 6,6 mm) kalvopäällysteiset tabletit.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Skitsofrenian hoito.

Keskivaikean tai vaikean maniavaiheen hoito.

Bipolaariseen mielialahäiriöön liittyvien vakavien masennusvaiheiden hoito.

Ketiapiinin ei ole osoitettu estävän maanisten ja depressiivisten vaiheiden uusiutumista.

4.2 Annostus ja antotapa

Ketiapiini voidaan antaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Aikuiset

Skitsofrenian hoitoon:

Ketiapiini otetaan kahdesti vuorokaudessa.

Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannokset ovat 50 mg (ensimmäisenä hoitopäivänä), 100 mg (toisena hoitopäivänä), 200 mg (kolmantena hoitopäivänä) ja 300 mg (neljäntenä hoitopäivänä). Neljännestä päivästä eteenpäin annos tulee titrata tavanomaiselle tehokkaalle annosalueelle, joka on 300–450 mg vuorokaudessa. Potilaan yksilöllisestä hoitovasteesta ja lääkkeen siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan määrittää 150–750 mg:aan.

Bipolaarisen mielialahäiriöönliittyvän maniavaiheen hoitoon:

Ketiapiini otetaan kahdesti vuorokaudessa.

Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannokset ovat 100 mg ketiapiinia (ensimmäisenä hoitopäivänä), 200 mg ketiapiinia (toisena hoitopäivänä), 300 mg ketiapiinia (kolmantena hoitopäivänä) ja 400 mg ketiapiinia (neljäntenä hoitopäivänä). Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa korkeintaan 200 mg:lla vuorokaudessa kuudenteen hoitopäivään asti, mutta korkeintaan 800 mg:aan vuorokaudessa.

Potilaan yksilöllisestä hoitovasteesta ja lääkkeen siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan säätää 200 - 800 mg:aan. Useimmiten tehokas annos on 400–800 mg vuorokaudessa.

Bipolaarisen mielialahäiriön depressiovaiheen hoitoon:

Ketiapiini otetaan kerran vuorokaudessa nukkumaan mentäessä.

Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannokset ovat 50 mg (ensimmäisenä hoitopäivänä), 100 mg (toisena hoitopäivänä), 200 mg (kolmantena hoitopäivänä) ja 300 mg (neljäntenä hoitopäivänä). Suositeltava vuorokausiannos on 300 mg.

Kliinisissä kokeissa ei ole havaittu lisäetua 600 mg:n hoitoryhmässä verrattuna 300 mg:n hoitoryhmään (ks. kohta 5.1). Yksittäiset potilaat voivat hyötyä 600 mg:n annoksen käytöstä. Yli 300 mg:n ketiapiiniannoksen antamisen saavat aloittaa vain ne lääkärit, joilla on kokemusta bipolaarisen mielialahäiriön hoidosta. Kliinisissä kokeissa on osoitettu, että yksittäisissä tapauksissa annoksen pienentämistä voidaan harkita vähintään 200 mg:aan ketiapiinia, jos on aiheutta epäillä hoidon siedettävyyttä.

Yli 65-vuotiaat potilaat

Kaikkien psykoosilääkkeiden tapaan myös ketiapiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta iäkkäillä potilailla etenkin hoidon alussa. Potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä riippuen annoksen titraamisnopeutta on ehkä hidastettava ja päivittäinen hoitoannos määritettävä pienemmäksi kuin nuoremmilla potilailla. Iäkkäillä potilailla ketiapiinin keskimääräinen plasmapuhdistuma oli 30–50 % vähäisempää kuin nuoremmilla potilailla.

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla bipolaariseen mielialahäiriöön liittyvän depressiovaiheen hoidossa.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Ketiapiini metaboloituu valtaosin maksassa. Siksi ketiapiinia on annettava varoen etenkin hoidon alussa potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannos on 25 mg/vrk. Annosta on lisättävä päivittäin 25–50 mg:lla, kunnes tehokas annos saavutetaan. Annos riippuu potilaan yksilöllisestä kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä.

Huomautus

Saatavana on vahvempia ketiapiinivalmisteita, jos tarvittava annos on niin suuri, että sen ottaminen ei ole mahdollista/käytännöllistä näillä valmisteilla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen apuaineista.

Samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4 -estäjien, kuten HIV-proteasasin estäjien, atsoli johdosten, erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin, kanssa on vasta-aiheista (ks. myös kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lapset ja nuoret (10–17-vuotiaat)

Ketiapiinin määräämistä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Kliinisten tutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiiliin (ks. kohta 4.8) mukaisia haittatapahtumia (ruokahalun voimistumista, seerumin prolaktiinipitoisuuden suurenemista ja ekstrapyramidaalioireita) esiintyi lapsilla ja nuorilla useammin kuin aikuisilla, ja lisäksi lapsilla ja nuorilla havaittiin vielä yksi haittatapahtuma (verenpaineen nousu), jota ei ole havaittu aikuistutkimuksissa. Lapsilla ja nuorilla todettiin myös kilpirauhastoiminnan muutoksia.

Yli 26 viikkoa kestäviä turvallisuustutkimuksia koskien hoidon pitkäaikaisvaikutuksia kasvuun ja kypsymiseen ei ole vielä suoritettu. Tietoja valmisteen pitkäaikaisvaikutuksesta kognitiiviseen kehitykseen ja käytöksen kehitykseen ei ole saatavilla.

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

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai tilan kliininen huononeminen

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoihin liittyy suurentunut itsemurha-ajatusten, itsetuhokäyttämisen ja itsemurhan (itsemurhaan liittyvien tapahtumien) riski. Riski säilyy, kunnes oireet lievittyvät merkittävästi. Tilanne ei välttämättä parane ensimmäisten tai niitä seuraavienkaan hoitoviikkojen aikana, joten potilasta on seurattava tarkasti, kunnes vointi alkaa kohentua. Yleinen kliininen kokemus on osoittanut, että itsemurhariski voi suurentua paranemisen alkuvaiheissa.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että itsemurhaan liittyvien tapahtumien riski nuorilla (alle 25-vuotiailla) aikuispotilailla, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihe, oli ketiapiiniryhmässä lumeryhmää suurempi (3,0 % ja 0 %).

Lääkärien on lisäksi otettava huomioon hoidettavan sairauden tunnetuista riskitekijöistä johtuva itsemurhaan liittyvien tapahtumien riski ketiapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen.

Uneliaisuus

Ketiapiinilääkitykseen on todettu liittyvän uneliaisuutta ja muita samantyyppisiä oireita, kuten sedaatiota (ks. kohta 4.8). Bipolaarista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden kliinisissä tutkimuksissa näitä oireita alkoi esiintyä yleensä kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana, ja ne olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Jos bipolaarista mielialahäiriötä sairastavalla potilaalla on vaikea-asteista uneliaisuutta, saattaa olla tarpeen järjestää potilaskontakteja tavallista useammin vähintään kahden viikon ajan uneliaisuuden alkamisesta tai kunnes oireet paranevat. Hoidon lopettamista on ehkä harkittava.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Ketiapiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla tiedetään olevan jokin kardiovaskulaarinen tai serebrovaskulaarinen sairaus tai muu hypotensiolle altistava tila. Ketapiini saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotoniaa varsinkin lääkitymisen alkuvaiheessa annosta titrattaessa. Tällöin tulee harkita annoksen pienentämistä tai asteittaisempaa titraamista.

Kouristuskohotukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kouristusten yleisyydessä ei todettu eroa ketiapiinia ja plaseboa saavien potilaiden välillä. Kaikkien psykoosilääkkeiden tavoin varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on ollut kouristuskohotuksia (ks. kohta 4.8).

Ekstrapyramidaalioireet

Kliinisissä plasebokontrolloiduissa aikuisilla toteutetuissa tutkimuksissa todettiin, että bipolaariseen mielialahäiriöön liittyvää vaikeaa depressiota sairastavilla potilailla esiintyi enemmän ekstrapyramidaalioireita ketiapiinin kuin plasebon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Tardiivi dyskinesia

Jos potilaalla ilmenee merkkejä tai oireita tardiivista dyskinesiasta, annoksen pienentämistä tai ketiapiinilääkityksen keskeyttämistä tulee harkita. Tardiivin dyskinesian oireet voivat pahentua tai jopa ilmaantua hoidon lopettamisen jälkeen. (ks. kohta 4.8).

Maligni neuroleptioireyhtymä

Psykoosilääkkeiden, ketiapiini mukaan lukien, yhteydessä on raportoitu malignia neuroleptioireyhtymää (ks. kohta 4.8). Malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä oireita ovat kuume, henkisen vireystilan muutos, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston epävakaus ja kohonnut

kreatiinifosfokinaasi. Tällaisissa tapauksissa ketiapiinin käyttö on keskeytettävä ja asianmukainen lääkehoito aloitettava.

Vakava neutropenia

Vakavaa neutropeniaa (neutrofiilien määrä $< 0,5 \times 10^9/l$) on raportoitu harvoin ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmat vakavat neutropeniatapaukset ovat ilmenneet muutaman ketiapiinihoidon aloittamista seuranneen kuukauden aikana. Selvää yhteyttä annokseen ei todettu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset kokemukset ovat osoittaneet, että leukopenia ja/tai neutropenia häviävät ketiapiinihoidon keskeyttämisen jälkeen. Mahdollisia neutropenian riskitekijöitä ovat valkosolujen vähäisyys ennen hoidon aloittamista sekä aiempi lääkkeen käytön aiheuttama neutropenia. Ketapiinihoito tulisi lopettaa potilailla, joiden neutrofiilien määrä on $< 1,0 \times 10^9/l$. Potilaita on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta. Myös neutrofiilien määrää tulisi seurata (kunnes arvo on $> 1,5 \times 10^9/l$) (ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutukset

Ks. myös kohta 4.5.

Ketiapiinin plasmapitoisuudet vähenevät merkittävästi, kun ketiapiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaasti maksaentsyymejä indusoivien lääkkeiden, kuten karbamatsepiinin tai fenytoiinin kanssa. Tämä voi heikentää ketiapiinihoidon tehoa. Maksaentsyymi-induktoreja saavilla potilailla ketiapiinihoito tulee aloittaa vain, jos lääkäri on todennut ketiapiinihoidon hyödyn merkittävämmäksi kuin maksaentsyymi-induktorin lopettamiseen liittyvät riskit. On tärkeää varmistaa, että kaikki muutokset maksaentsyymi-induktorien käytössä tapahtuvat asteittain. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusovalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaattilla).

Hyperglykemia

Hyperglykemiaa tai aiemman sokeritaudin pahenemista on raportoitu ketiapiinihoidon aikana. Asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa diabetespotilailla ja potilailla, joilla on riski sairastua diabetes mellitukseen (ks. myös kohta 4.8).

Lipidit

Ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu kohonneita triglyseridi-, LDL- ja kokonaiskolesterolipitoisuuksia sekä HDL-kolesterolipitoisuuden pienenemistä (ks. kohta 4.8). Rasva-arvojen muutoksia tulee hoitaa kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla.

Metaboliaan liittyvät riskit

Kun otetaan huomioon kliinisissä tutkimuksissa havaitut painon, verensokerin (ks. hyperglykemia) ja rasva-arvojen muutokset, metabolinen riskiprofiili voi huonontua yksittäisillä potilailla, joita on hoidettava kliinisesti asianmukaisella tavalla (ks. myös kohta 4.8).

QT-välin pidentyminen

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteyhteenvedon mukaisessa käytössä ketiapiiniin ei ole liittynyt absoluuttisen QT-välin pysyvää pidentymistä. Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä ketiapiinin hoitoannoksilla (ks. kohta 4.8) ja yliannoksilla (ks. kohta 4.9). Kaikkien psykoosilääkkeiden tavoin myös ketiapiinia tulee määrätä varoen, jos potilaalla on kardiovaskulaarinen sairaus tai suvussa on esiintynyt QT-välin pidentymistä. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun ketiapiinia määrätään QT-väliä pidentävien lääkkeiden tai samaan aikaan annettavien psykoosilääkkeiden kanssa. Tämä on erityisen tärkeää vanhuksilla sekä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkän QT:n oireyhtymä, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, sydämen hypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia (ks. kohta 4.5).

Lääkityksen lopettaminen

Ketiapiinin äkillisen lopettamisen jälkeen on todettu akuutteja vieroitusoireita, kuten unettomuutta, pahoinvointia, päänsärkyä, ripulia, oksentelua, huimausta ja ärtyneisyyttä. On suositeltavaa, että lääkkeen käyttäminen lopetetaan asteittain vähintään yhden tai kahden viikon kuluessa (ks. kohta 4.8).

Iäkkäät potilaat, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi

Ketiapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

Satunnaistetuissa plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa on todettu, että dementiapotilailla on noin kolminkertainen aivoverenkiertoon kohdistuvien haittavaikutusten riski joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Riskin suurenemisen mekanismeja ei tunneta. Suurentunutta riskiä ei voida sulkea pois muiden antipsykoottien ja potilasryhmien kohdalla. Ketiapiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Atyyppisten psykoosilääkkeiden meta-analyysissä on raportoitu kuolleisuusrisikin lisääntymistä dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla vanhuksilla plaseboon verrattuna. Kuitenkin kahdessa ketiapiinia koskevassa 10 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa samalla potilasryhmällä (n = 710, keski-ikä 83 vuotta, hajonta 56–99 vuotta) kuolleisuus oli ketiapiiniryhmässä 5,5 % ja plaseboryhmässä 3,2 %. Näissä tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden kuolemat aiheutuivat monista syistä, jotka olivat odotettavissa tälle potilasryhmälle. Tutkimustulokset eivät osoita kausaalista suhdetta ketiapiinin ja dementiaa sairastavien vanhusten kuoleman välillä.

Dysfagia

Ketiapiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketiapiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on aspiraatiopneumonia.

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Tromboembolisia laskimotapahtumia on ilmoitettu psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Psykoosilääkkeitä käyttävillä potilailla on usein tromboembolisille laskimotapahtumille altistavia hankinnaisia riskitekijöitä, joten kaikki tromboembolisten laskimotapahtumien riskitekijät on todettava ennen ketiapiinihoitoa ja sen aikana ja ennaltaehkäiseviin toimiin on ryhdyttävä.

Muuta tietoa

Ketiapiinin yhteiskäytöstä divalproaatin tai litiumin kanssa kohtalaisen ja vaikean akuutin maniavaiheen aikana on saatavilla vain rajoitetusti tietoa. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen kolmannella hoitoviikolla.

Kalvopäällysteiset Quetiapin Sandoz -tabletit sisältävät laktoosia. Jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, tätä lääkevalmistetta ei tule käyttää.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ketiapiinin primaarien keskushermostovaikutusten vuoksi sitä tulee käyttää varoen samanaikaisesti muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden ja alkoholin kanssa.

Sytokromi P450 (CYP) 3A4 on entsyymi, joka ensisijaisesti vastaa ketiapiinin sytokromi P450 -välitteisestä metaboliasta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ketiapiinin (25 mg) ja ketokonatsolin (CYP3A4-estäjän) samanaikainen käyttö suurensi AUC-arvon 5–8-kertaiseksi. Tämän perusteella ketiapiinin samanaikainen käyttö CYP3A4-estäjien kanssa on vasta-aiheista. Ketiapiinihoidon aikana ei myöskään ole suositeltavaa juoda greippimehua.

Karbamatsepiinin samanaikaisen käytön todettiin lisäävän ketiapiinin puhdistumaa merkittävästi moniannostutkimuksessa, jossa tutkittiin ketiapiinin vaikutusta potilaissa ennen karbamatsepiinihoitoa (tunnuttua maksaentsyymi-induktoria) ja karbamatsepiinihoidon aikana. Puhdistuman lisääntyminen pienensi ketiapiinin systeemistä altistusta (AUC-arvona mitattuna) keskimäärin 13 %:iin ainoastaan ketiapiinia saaneiden potilaiden vastaavasta arvosta. Joillakin potilailla vaikutus oli suurempi. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena pitoisuudet plasmassa voivat olla matalampia, mikä voi heikentää ketiapiinihoidon tehoa. Ketiapiinin ja fenytoiinin (toisen mikrosomaalisen entsyymi-induktorin) samanaikainen anto lisäsi ketiapiinin puhdistumaa huomattavasti: arviolta 450 %. Maksaentsyymi-induktoreja saavilla potilailla ketiapiinihoito tulee aloittaa vain, jos lääkäri on todennut ketiapiinihoidon hyödyn merkittävämmäksi kuin maksaentsyymi-induktorin lopettamiseen liittyvät riskit. On tärkeää varmistaa, että kaikki muutokset maksaentsyymi-induktorien käytössä tapahtuvat

asteittain. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaattilla) (ks. myös kohta 4.4).

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi, kun sen kanssa annettiin samanaikaisesti masennuslääke impramiinia (tunnettu CYP2D6-estäjä) tai fluoksetiinia (tunnettu CYP3A4- ja CYP2D6-estäjä).

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi, kun sen kanssa annettiin samanaikaisesti risperidonia tai haloperidolia (psykoosilääkkeitä). Ketapiinin ja tioridatsiinin samanaikainen käyttö lisäsi ketiapiinin puhdistumaa noin 70 %.

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut, kun sen kanssa annettiin samanaikaisesti simetidiiniä.

Litiumin farmakokinetiikka ei muuttunut, kun sen kanssa annettiin samanaikaisesti ketiapiinia.

Natriumvalproaatin ja ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut kliinisesti merkittävällä tavalla, kun ne annettiin samanaikaisesti.

Virallisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaarivalmisteiden kanssa ei ole tehty.

Ketiapiinia on annettava varoen, jos sen kanssa annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään aiheuttavan elektrolyyttitasapainohäiriöitä tai pidentävän QT-väliä.

4.6 Raskaus ja imetys

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta ihmisille raskauden aikana ei ole vielä vahvistettu. Eläinkokeissa ei tähän mennessä ole havaittu merkkejä vahingollisuudesta. Vaikutuksia sikiön silmiin ei kuitenkaan ole tutkittu. Siksi ketiapiinia tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan silloin, jos lääkityksen hyöty on mahdollisia riskejä suurempi. Vastasyntyneillä on havaittu vieroitusoireita tapauksissa, joissa ketiapiinia oli käytetty raskauden aikana.

Ei tiedetä, missä määrin ketiapiini erittyy äidinmaitoon. Siksi potilaita tulee neuvoa välttämään imettämistä ketiapiinilääkityksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Primaarien keskushermostovaikutustensa vuoksi ketiapiini saattaa haitata valppautta vaativaa toimintaa. Siksi potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, kunnes heidän yksilöllinen herkkyytensä on selvitetty.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät ketiapiinin liittyvät raportoidut haittavaikutukset ovat uneliaisuus, huimaus, suun kuivuminen, lievä voimattomuus, ummetus, takykardia, ortostaattinen hypotonia ja ruoansulatushäiriöt.

Muiden psykoosilääkkeiden tavoin ketiapiinin käyttöön on liittynyt painonnousua, synkopeeta, malignia neuroleptioireyhtymää, leukopeniaa, neutropeniaa ja periferistä edeemaa.

Haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta:

<i>Hyvin yleinen:</i>	($\geq 1/10$)
<i>Yleinen:</i>	($\geq 1/100 - < 1/10$)
<i>Melko harvinainen:</i>	($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)
<i>Harvinainen:</i>	($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
<i>Hyvin harvinainen:</i>	(< 1/10 000)
<i>Tuntematon:</i>	(saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Yleiset: leukopenia¹

Melko harvinaiset: eosinofilia, trombosytopenia

Tunteaton: neutropenia¹

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: yliherkkyys

Hyvin harvinaiset: anafylaktinen reaktio⁶

Umpieritys

Yleiset: hyperprolaktinemia¹⁶

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: ruokahalun lisääntyminen

Hyvin harvinaiset: diabetes^{1,5,6}

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: poikkeavat unet ja painajaiset

Hermosto

Hyvin yleiset: huimaus^{4,17}, uneliaisuus^{2,17}, päänsärky

Yleiset: synkopee^{4,17}, ekstrapyramidaalioireet^{1,13}, dysartria

Melko harvinaiset: kouristuskohtaukset¹, levottomat jalat -oireyhtymä, tardiivi dyskinesia^{1,6}

Silmät

Yleiset: näön sumentuminen

Sydän

Yleiset: takykardia⁴

Verisuonisto

Yleiset: ortostaattinen hypotensio^{4,17}

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: riniitti

Ruuan sulatuselimistö

Hyvin yleiset: kuiva suu.

Yleiset: ummetus, ruuan sulatushäiriöt.

Melko harvinaiset: dysfagia⁸.

Maksa ja sappi

Harvinaiset: keltaisuus⁶

Hyvin harvinaiset: hepatiitti⁶

Iho ja ihonalainen kudus

Hyvin harvinaiset: angioedeema⁶, Stevens–Johnsonin oireyhtymä⁶.

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinaiset: priapismi, maitovuoto rinnoista

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: vieroitusoireet (lopetusoireet)^{1,10}

Yleiset: lievä astenia, perifeerinen edeema, ärtyisyys

Harvinaiset: maligni neuroleptioireyhtymä¹

Tutkimukset

Hyvin yleiset: seerumin triglyseridiarvojen suureneminen¹¹, kokonaiskolesteroliarvojen (pääasiassa LDL-kolesterolin) suureneminen,¹² HDL-kolesteroliarvojen pieneneminen¹⁸, painonnousu⁹

Yleiset: seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) suureneminen³, neutrofiiliarvojen pieneneminen, verensokeriarvojen suureneminen hyperglykemiaan saakka⁷

Yleiset: GGT-arvojen suureneminen³, verihutalemäärän pieneneminen¹⁴, QT-ajan pidentyminen^{1, 13, 19}

Harvinaiset: veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen¹⁵, tromboemboliset laskimotapahtumat¹

- (1) Ks. kohta 4.4
- (2) Uneliaisuutta saattaa esiintyä erityisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Yleensä tämä haittavaikutus häviää ketiapiinihoidon jatkuessa.
- (3) Joillakin ketiapiinia saavilla potilailla on havaittu seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) tai gamma-GT-arvojen oireetonta nousua. Nämä arvot ovat yleensä palautuneet normaaleiksi ketiapiinihoidon jatkuessa.
- (4) Kaikkien adrenergisia alfa1-reseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden tavoin myös ketiapiini voi indusoida ortostaattista hypotoniaa, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillakin potilailla synkopeeta etenkin ensimmäisen annostitrausjakson aikana (ks. kohta 4.4).
- (5) Diabeteksen pahenemista on todettu hyvin harvoissa tapauksissa.
- (6) Haittavaikutusten yleisyysluvut perustuvat ainoastaan lääkkeen markkinoille tulon jälkeen kerättyihin tietoihin.
- (7) Verensokerin paastoarvo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) tai ei-paastoarvo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) ainakin yhden kerran.
- (8) Dysfagian lisääntymistä plaseboon verrattuna havaittiin ainoastaan bipolaariseen mielialahäiriöön liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa.
- (9) Perustuu >7 % painonnousuun lähtötilanteeseen nähden. Esiintyy pääasiassa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
- (10) Seuraavia vieroitusoireita on havaittu useimmiten lyhytaikaisissa plasebokontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa, joissa arvioitiin lääkityksen lopetusoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, huimaus ja ärtyneisyys. Viikon kuluttua lääkityksen lopettamisesta näitä reaktioita oli merkittävästi vähemmän.
- (11) Triglyseridiarvo $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran.
- (12) Kolesteroli $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran. LDL-kolesterolin nousua tasolle $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) on havaittu hyvin yleisesti. Niillä potilailla, joilla tämä arvo nousi, muutos oli keskimäärin $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
- (13) Lue alla oleva teksti.
- (14) Verihutaleet $\leq 100 \times 10^9/l$ vähintään yhdessä tapauksessa.
- (15) Perustuu kliinisten tutkimusten haittavaikutuksena ilmoitettuun veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suurenemiseen, joka ei liittynyt maligniin neuroleptioireyhtymään.
- (16) Prolaktiiniarvot (yli 18-vuotiaat potilaat): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) miehillä; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) naisilla ajankohdasta riippumatta.
- (17) Voi johtaa kaatumisiin.
- (18) HDL-kolesteroli: 1,025 mmol/l (< 40 mg/dl) miehillä; 1,282 mmol/l (> 50 mg/dl) naisilla ajankohdasta riippumatta.
- (19) Potilaat, joiden QTc-aika pitenee ajasta < 450 msek aikaan ≥ 450 msek, piteneminen ≥ 30 msek. Lumekontrolloiduissa ketiapiinitutkimuksissa keskimääräinen muutos ja niiden potilaiden määrä, joilla aika pitenee kliinisesti merkitsevästi, on samaa luokkaa ketiapiinilla ja lumelääkkeellä.

QT-välin pitkittymisestä, kammioarytmiasta (VF, VT), äkillisestä selittämättömästä kuolemasta, sydämenpysähdyksestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta (torsades de pointes) on raportoitu psykoosilääkkeiden yhteydessä, ja niiden katsotaan olevan tälle lääkeryhmälle ominaisia.

Lyhytaikaisissa plasebokontrolloiduissa skitsofreniaa ja bipolaarisen mielialahäiriön maniavaihetta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireita esiintyi saman verran ketiapiinia ja plaseboa saaneilla (skitsofrenia: ketiapiiniryhmällä 7,8 % ja plaseboryhmällä 8,0 %, bipolaarisen mielialahäiriön maniavaihe: ketiapiiniryhmällä 11,2 % ja plaseboryhmällä 11,4 %). Lyhytaikaisissa plasebokontrolloiduissa bipolaarisen mielialahäiriön depressiovaihetta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalisten oireiden esiintyvyys oli ketiapiiniryhmällä 8,9 % ja plaseboryhmällä 3,8 %. Yksittäisten haittavaikutusten (esim. akatisian, ekstrapyramidaalihäiriön, vapinan, dyskinesian, dystonian, levottomuuden ja lihasjäykkyyden) esiintyvyys oli yleisesti alhainen eikä ylittänyt neljää prosenttia missään tutkimusryhmässä.

Ketiapiinihoitoon liittyi pientä annoksesta riippuvaa vähenemistä kilpirauhashormonien ja erityisesti kokonais- T_4 :n ja vapaan T_4 :n arvoissa. Kokonais- T_4 :n ja vapaan T_4 :n väheneminen oli suurinta ensimmäisten 2–4 hoitoviikon aikana. Pitkäaikaishoito ei edistänyt vähenemistä. Lähes kaikissa tapauksissa ketiapiinihoidon lopettaminen kumosi kokonais- T_4 :ään ja vapaaseen T_4 :ään kohdistuvat vaikutukset riippumatta hoidon kestosta. Pientä vähenemistä kokonais- T_3 :n ja käänteis- T_3 :n arvoissa havaittiin vain suurilla annoksilla. TBG-pitoisuudet eivät muuttuneet, eikä vastavuoroista tyrotropiinin TSH:n pitoisuuden nousua yleensä todettu. Ketapiiniin ei todettu aiheuttavan kliinisesti merkittävää hypotyroidismia.

Lapset ja nuoret (10–17 vuotiaat)

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleiset: ruokahalun voimistuminen

Hermosto

Hyvin yleiset: ekstrapyramidaalioireet ³

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: ärtyisyys ⁴

Tutkimukset

Hyvin yleiset: prolaktiinipitoisuuden suureneminen¹, verenpaineen nousu²

- (1) Prolaktiiniarvot (yli 18-vuotiaat potilaat): miehet > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l); naiset > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni ad > 100 µg/l.
- (2) Perustuu kliinisesti merkitseviä kynnysarvoja suurempiin muutoksiin (Yhdysvaltain 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) Ks. kohta 5.1
- (4) Huom: Esiintymistiheys on samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta lapsilla ja nuorilla ärtyisyys kliininen merkitys voi olla erilainen kuin aikuisilla.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä akuuttien yliannosten tutkimuksissa kuolemaan johtavia yliannoksia on raportoitu 13,6 g:n annoksilla, ja markkinoille tulon jälkeen yksin ketiapiinin aiheuttamia kuolemantapauksia on raportoitu niinkin alhaisella kuin 6 g:n annoksella. Toisaalta eloonjäämisiä on raportoitu jopa 30 mg:n akuuteilla yliannoksilla. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu hyvin harvoin tapauksia, joissa ketiapiinin yliannostus yksinään on johtanut kuolemaan, koomaan tai QT-ajan pidentymiseen.

Yliannostuksen vaikutus voi olla suurempi potilailla, joilla on vakava kardiovaskulaarinen sairaus (ks. kohta 4.4: Kardiovaskulaariset vaikutukset).

Yleensä yliannostuksen raportoidut merkit ja oireet johtuivat lääkkeen liiallisesta vaikutuksesta. Näitä oireita ovat esimerkiksi uneliaisuus ja sedaatio, takykardia ja hypotensio.

Ketiapiinille ei ole erityistä vasta-ainetta. Jos yliannostukseen liittyy vakavia oireita, on syytä ottaa huomioon se mahdollisuus, että yliannostuksen taustalla on useita lääkkeitä. Tehohoito on suositeltavaa: potilaan hengitystiet tulee pitää vapaana, riittävä hapen saanti ja ilmasteiden aukiolo on varmistettava sekä sydämen ja verenkierron toimintaa on tarkkailtava ja ylläpidettävä. Vaikka yliannostuksen imeytymisen estoa ei ole tutkittu, mahahuuhtelua (intuboinnin jälkeen, jos potilas on tajuton) ja lääkehiilen antamista laksatiivin kanssa tulee harkita.

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosiläkkeet, diatsepiinit, oksatsepiinit ja tiatsepiinit
ATC-koodi: N05A H04

Vaikutustapa

Ketiapiini on atyyppinen antipsykoottinen aine. Ketiapiini ja sen aktiivinen metaboliitti ihmisen plasmassa, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat aivojen serotoniinireseptoreihin (5HT₂) sekä dopamiini D₁- ja D₂-reseptoreihin. Reseptoreihin sitoutumisessa on havaittavissa suurempi selektiivisyys 5HT₂-reseptoreihin kuin D₂-reseptoreihin. Tämän arvellaan vahvistavan ketiapiinin kliinisiä antipsykoottisia ominaisuuksia ja alhaista alttiutta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) haittavaikutuksia. Lisäksi norketiapiini sitoutuu voimakkaasti noradrenaliinitransporteriin (NET). Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat voimakkaasti myös histaminergisiin ja adrenergisiin α₁-reseptoreihin sekä jonkin verran heikommin adrenergisiin α₂- ja serotoniini 5HT_{1A}-reseptoreihin. Ketiapiini ei sitoudu olennaisesti kolinergisiin muskariini- tai bentsodiatsepiinireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ketiapiini on aktiivinen antipsykoottista vaikutusta tutkivissa testeissä, kuten ehdollistuneessa välttämässä. Se estää dopamiiniagonistien toimintaa behavioristisesti tai elektrofysiologisesti mitattuna. Se myös lisää dopamiinin metaboliittien määriä, minkä katsotaan olevan neurokemiallinen merkki D₂-reseptorien salpauksesta.

Ketiapiinilla on tyypillisistä antipsykooteista poikkeava profiili prekliinisissä kokeissa, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia. Ketiapiini ei aiheuta dopamiini D₂-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen annostuksen jälkeen. Ketiapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiini D₂-reseptorit tehokkaasti. Ketiapiinin vaikutus kohdistuu selektiivisesti limbiseen järjestelmään, koska pitkäaikaisen annostelun jälkeen saavutetaan depolarisaation salpaus mesolimbisissä neuroneissa mutta ei dopamiinia sisältävissä nigrostriataalineuroneissa. Ketiapiini aiheuttaa erittäin vähän dystoniataipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömillä Cebus-apinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen (ks. kohta 4.8).

Kliininen teho

Kolmessa plasebokontrolloidussa skitsofreniapotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa erisuuruuksilla ketiapiiniannoksilla ketiapiini- ja plaseboryhmän välillä ei havaittu eroja ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten esiintyvyydessä tai samanaikaisessa antikolinergien käytössä. Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa kiinteillä ketiapiiniannoksilla annosalueella 75–750 mg/vrk ei havaittu merkkejä ekstrapyramidaalihaittavaikutusten lisääntymisestä tai samanaikaisesta antikolinergien käytöstä.

Ketiapiini- ja plaseboryhmän välillä ei ollut eroa ekstrapyramidaalioireiden esiintymisessä tai samanaikaisessa antikolinergien käytössä neljässä plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa annettiin ketiapiinia enintään 800 mg:n vuorokausiannoksina kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoitoon (kahdessa tutkimuksessa hoito annettiin monoterapiana ja kahdessa yhdistettynä litiumiin tai divalproaattiin).

Dementiaan liittyvää psykoosia sairastavien iäkkäiden potilaiden plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa aivoverenkiertoon kohdistuvia haittavaikutuksia ei todettu sataa potilasvuotta kohden ketiapiinia saaneilla enempää kuin plaseboa saaneilla.

Kahdessa monoterapiatutkimuksessa osoitettiin, että ketiapiini vähentää kohtalaisen ja vaikean maniavaiheen oireita plaseboa tehokkaammin 3. ja 12. hoitoviikolla. Pitkäaikaistutkimukset eivät ole osoittaneet, että ketiapiinilla olisi mania- ja depressiovaiheiden uusiutumista estävä vaikutus. Ketapiinin yhteiskäytöstä divalproaatin tai litiumin kanssa kohtalaisissa ja vaikeissa maniavaiheissa on saatavilla vain rajoitetusti tietoa. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty. Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen kolmannella hoitoviikolla. Toinen tutkimus ei osoittanut additiivista vaikutusta kuudennella hoitoviikolla.

Tutkimusjakson viimeisen viikon keskimääräinen ketiapiiniannos hoitovasteen saaneilla potilailla oli 600 mg/vrk, ja noin 85 %:lla hoitovasteen saaneista potilaista annos oli 400–800 mg/vrk.

Neljässä kohtalaista tai vaikeaa tyypin I tai II bipolaarisen mielialahäiriön depressiovaihetta sairastavia potilaita koskevassa kahdeksan viikon tutkimuksessa 300 tai 600 mg:n nopeavaikutteisen ketiapiinin antaminen oli merkittävästi plaseboa tehokkaampaa, kun mitattiin MADRS-tulosten keskimääräistä paranemista ja vasteeksi määritettiin vähintään 50 %:n parannus MADRS-kokonaistuloksessa suhteessa perustason. Nopeavaikutteinen 300 mg:n ja 600 mg:n annos olivat yhtä tehokkaita.

Kahteen näistä tutkimuksista liittyy jatkotutkimus, jossa osoitettiin, että 300 mg:n tai 600 mg:n nopeavaikutteiselle ketiapiinille vasteen saaneiden potilaiden pitkäaikainen hoito oli plaseboa tehokkaampaa masennusoireiden hoidossa mutta ei maanisten oireiden hoidossa.

Kahdessa uusiutumisen ehkäisemistä koskevassa tutkimuksessa ketiapiinia käytettiin mielialaa tasaavien lääkkeiden kanssa potilailla, joilla oli mania- tai depressiovaiheita tai sekamuotoisia vaiheita. Kaikkien bipolaarisen mielialahäiriön vaiheiden (manian, depression ja sekamuotoisen vaiheen) uusiutumisväli piteni ketiapiinin ja mielialaa tasaavien lääkkeiden yhteislääkityksellä paremmin kuin mielialaa tasaavien lääkkeiden monoterapialla. Ketapiinin vuorokausiannos oli 400–800 mg, joka annettiin kahdesti päivässä litiumin tai valproaatin kanssa.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että kahdesti vuorokaudessa annettu ketiapiini tehoaa skitsofreniaan ja maniaan, vaikka ketiapiinin farmakokineettinen puoliintumisaika on noin seitsemän tuntia. Tätä tukevat myös positroni-emissiotomografisen (PET) tutkimuksen tulokset, jotka osoittavat, että ketiapiinin vaikutus 5HT₂- ja D₂-reseptoreissa jatkuu jopa 12 tunnin ajan. Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu 800 mg:aa suuremmilla vuorokausiannoksilla.

Nopeavaikutteisen ketiapiinin ehkäisevää vaikutusta pitkäaikaisen skitsofrenian uusiutumiseen ei ole todennettu sokkoutetuilla kliinisillä tutkimuksilla. Skitsofreniapotilaille tehdyissä avoimissa tutkimuksissa ketiapiini piti yllä kliinistä paranemista hoidon jatkuessa potilailla, joilla hoitovaste ilmeni hoidon alkuvaiheessa. Tämä viittaa siihen, että lääkkeellä saattaa olla jonkin verran pitkäaikaisvaikutusta.

Lumelääke (plasebo) -kontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa tutkittiin potilaita, joiden lähtötason neutrofiilivot olivat $\geq 1,5 \times 10^9/l$. Ketapiinia saaneista potilaista 1,72 %:lla oli ainakin yksi mittaus, jossa tulos oli $< 1,5 \times 10^9/l$, kun sama tulos plaseboa saaneilla oli 0,73 %. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (plasebokontrolloiduissa, avoimissa ja aktiiviseen vertailuaineeseen perustuvissa tutkimuksissa sekä tutkimuksessa, jossa potilaan perustason neutrofiilivot olivat $\geq 1,5 \times 10^9/l$), niiden potilaiden osuus, joilla ainakin yksi mittaustulos oli $< 0,5 \times 10^9/l$, oli ketiapiinia saaneilla

0,21 % ja plaseboa saaneilla 0 %, ja niiden potilaiden osuus, joiden mittaustulos oli $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, oli ketiapiinia saaneilla 0,75 % ja plaseboa saaneilla 0,11 %.

Lapset ja nuoret (10–17 vuotiaat)

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen hoidossa arvioitiin 3 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 284, ikä 10–17 Yhdysvalloissa). Noin 45 %:lla potilaista oli todettu myös ADHD. Valmistetta tutkittiin myös skitsofrenian hoidossa 6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 222, ikä 13–17). Molemmista tutkimuksista suljettiin pois ketiapiinihoitoon reagoimattomat potilaat. Ketiapiinihoidon 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 kahtena tai kolmena annoksena vuorokaudessa.

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

Skitsofreniatutkimuksessa pienimmän neliösumman keskimuutos PANSS-asteikon 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 ≥ 30 % PANSS-kokonaispistemäärän pienemisenä lähtötasosta. Sekä maniassa että skitsofreniassa suuremmat annokset johtivat numeerisesti pienempään vasteprosenttiin.

Tehon säilymisestä tai relapsien ehkäisystä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

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

Ekstrapyramidaalioireet

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

Painonnousu

Lyhyissä tutkimuksissa 10–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla 17 % ketiapiinihoitoa saaneista ja 2,5 % lumelääkehoitoa saaneista potilaista lihoi ≥ 7 % painostaan. Pitkän aikavälin normaalikasvuun suhteutettuna kliinisesti merkitsevän muutoksen mittana käytettiin vähintään 0,5 vakiopoitkeamaa lähtötason painoindexistä. Vähintään 26 viikon ajan ketiapiinia saaneista potilaista 18,3 % täytti tämän kriteerin.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai tilan kliininen huononeminen

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

tapahtumien ilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 1,0 % (2/193) ja alle 18-vuotiailla lumelääkettä saaneilla potilailla 0 % (0/90).

5.2 Farmakokinetiikka

Ketiapiini imeytyy hyvin ja metaboloituu suurimmalta osaltaan suun kautta tapahtuvan annostuksen jälkeen. Ruoka ei merkittävästi vaikuta ketiapiinin biologiseen hyötyosuuteen. Noin 83 % ketiapiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin vakaan tilan molaarinen huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta. Ketapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja norketiapiinin noin 12 tuntia.

Ketiapiini ja norketiapiini noudattavat lineaarista farmakokinetiikkaa hyväksytyllä annosalueella. Ketapiinin kinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

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

Ketiapiinin keskimääräinen plasmapuhdistuma aleni noin 25 % henkilöillä, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma oli alle 30 ml / min / 1,73 m²), mutta yksilölliset puhdistuma-arvot olivat normaalialueella. Vapaan ketiapiinin ja aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, virtsaan erittyvä keskimääräinen molaarinen annosfraktio on < 5 %.

Radioaktiivisesti merkityn ketiapiinin avulla on osoitettu, että se metaboloituu suurelta osin maksassa ja lääkeaineesta erittyy muuttumattomana alle 5 % virtsan tai ulosteiden mukana. Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin. Ketapiinin keskimääräinen plasmapuhdistuma alenee keskimäärin 25 % henkilöillä, joilla on maksan vajaatoiminta (alkoholin aiheuttama stabiili kirroosi). Koska ketiapiini metaboloituu suurelta osin maksassa, suurempia plasmapitoisuuksia voidaan olettaa olevan henkilöillä, joilla on maksan vajaatoiminta. Annoksen säätäminen voi olla tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2).

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

Ketiapiinilla ja sen lukuisilla 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 300–800 mg:n vuorokausiannosalueella. Näiden *in vitro* -tulosten perusteella on epätodennäköistä, että ketiapiinin samanaikainen käyttö hidastaisi kliinisesti merkittävästi muiden lääkeaineiden sytokromi P450 -välitteistä metaboliaa. Eläintutkimuksissa on ilmennyt, että ketiapiini voi indusoida sytokromi P450 -entsyymejä. Erityisessä yhteisvaikutustutkimuksessa psykoottisilla potilailla ei kuitenkaan havaittu sytokromi P450 -aktiivisuuden lisääntymistä ketiapiinin antamisen jälkeen.

Lapset ja nuoret (10–17 vuotiaat)

Farmakokinetiikan tiedot saatiin 9 lapselta (ikä 10–12 vuotta) ja 12 nuorelta, jotka saivat vakaassa tilassa ketiapiinia 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_{max}-arvot olivat lapsilla pitoisuusalueen ylärajalla. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin AUC- ja C_{max}-arvot olivat lapsilla noin 62 % ja 49 % (ikä 10–12 vuotta) ja nuorilla 28 % ja 14 % (ikä 13–17 vuotta) suuremmat kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro- ja *in vivo* -geenitoksisuustutkimusten sarjassa ei havaittu merkkejä geenitoksisuudesta. Kliinisesti merkittävillä altistustasoilla koe-eläimillä on havaittu seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa:

rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa, cynomolgus-apinoilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T₃-pitoisuuden alenemista, hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän laskua sekä koirilla linssien sameutta ja kaihia. Nämä tulokset on otettava huomioon, kun arvioidaan ketiapiinihoidon hyötyjä suhteessa turvallisuusriskeihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Povidoni (K 29/32)
Kolloidinen hydratoitu piidioksidi
Natriumtärkkelysglykolaatti, tyyppi A

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli 4000
Titaanidioksidi (E 171)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6 kuukautta HDPE-muovipurkin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-/COC-/PVDC-/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 6, 10, 14, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoitu, yksittäispakattu PVC/COC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus, jossa on 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

Kierrekorkilla varustetut HDPE-muovipurkit, joissa on 50, 60, 100 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

24786

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.06.2010