

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapin STADA 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Quetiapin STADA 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Quetiapin STADA 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
Quetiapin STADA 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Quetiapin STADA 25 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg ketiapiinia ketiapiinifumaraattina.

Apuaine:
Yksi tabletti sisältää 0,95 mg laktoosia.

Quetiapin STADA 100 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ketiapiinia ketiapiinifumaraattina.

Apuaine:
Yksi tabletti sisältää 3,8 mg laktoosia.

Quetiapin STADA 200 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg ketiapiinia ketiapiinifumaraattina.

Apuaine:
Yksi tabletti sisältää 7,6 mg laktoosia.

Quetiapin STADA 300 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg ketiapiinia ketiapiinifumaraattina.

Apuaine:
Yksi tabletti sisältää 11,4 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Quetiapin STADA 25 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Persikanvärinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

Quetiapin STADA 100 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella jakouurre.*

Quetiapin STADA 200 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti.

Quetiapin STADA 300 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Valkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.*

* Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Skitsofrenian hoito.

Kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoito.

Vakavien depressiivisten vaiheiden hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä.

Quetiapin STADA ei ole tarkoitettu maanisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen ehkäisyyn.

4.2 Annostus ja antotapa

Quetiapin STADA -tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ruokailujen välillä.

Aikuiset

Skitsofrenian hoidossa:

Quetiapin STADA otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa. Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on 50 mg (1. päivä), 100 mg (2. päivä), 200 mg (3. päivä) ja 300 mg (4. päivä).

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheen hoidossa:

Quetiapin STADA otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa. Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on 100 mg (1. päivä), 200 mg (2. päivä), 300 mg (3. päivä) ja 400 mg (4. päivä). Tämän jälkeen annosta saa suurentaa korkeintaan 200 mg:lla vuorokaudessa kuudenteen hoitopäivään asti, korkeintaan 800 mg:aan vuorokaudessa. Annos voidaan muuttaa kunkin potilaan hoitovasteen ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annokseksi 200–800 mg vuorokaudessa. Useimmiten tehokas annos on 400–800 mg vuorokaudessa.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiivisten vaiheiden hoidossa Quetiapin STADA -tabletteja otetaan kerran vuorokaudessa nukkumaan mentäessä, jotta välttyttäisiin sedaatiolta seuraavana päivänä. Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on 50 mg (1. päivä), 100 mg (2. päivä), 200 mg (3. päivä) ja 300 mg (4. päivä). Suositeltu vuorokausiannos on 300 mg. Quetiapin STADA -annosta voidaan muuttaa kunkin potilaan hoitovasteen mukaan korkeintaan 600 mg:aan vuorokaudessa. Antidepressiivinen teho osoitettiin annoksilla 300 mg ja 600 mg/vuorokaudessa, joskaan 600 mg:n annoksella ei todettu olevan lisähyötyä 300 mg:n annokseen verrattuna lyhytaikaisessa hoidossa (ks. kohta 5.1). Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennustilojen hoitoon lääkettä voivat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta.

Iäkkäät

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

Tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu yli 65-vuotiailla potilailla, joilla on kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyviä masennustiloja.

Lapset ja nuoret

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

Munuaisten vajaatoiminta:

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta:

Ketiapiini metaboloituu pääosin maksassa. Tämän vuoksi Quetiapin STADA -tabletteja on annettava varoen potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta, erityisesti hoidon alussa.

Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, hoito aloitetaan annoksella 25 mg vuorokaudessa. Annosta on lisättävä päivittäin 25–50 mg:lla tehokkaan annoksen saavuttamiseksi riippuen potilaan hoitovasteesta ja sietokyvystä.

Ylläpitohoito:

Vaikka tarkkaa tietoa ei ole olemassa siitä, kuinka kauan ketiapiinia voidaan antaa skitsofreniasta kärsiville potilaille, monien muiden psykoosilääkkeiden ylläpitohoidon teho on tiedossa.

Siksi ketiapiinihoidon jatkamista suositellaan käyttäen pienintä mahdollista annosta oireiden lievittämiseksi.

Ylläpitohoidon jatkamisen tarve tulee arvioida säännöllisesti.

Keskeytetyn ketiapiinihoidon aloittaminen uudelleen:

Tästä ei myöskään ole olemassa tarkkaa tietoa. Jos ketiapiinihoito täytyy keskeytyksen jälkeen aloittaa uudelleen, suositellaan seuraavaa: Kun ketiapiinihoito aloitetaan uudelleen alle viikon tauon jälkeen, voidaan palata suoraan ylläpitoannokseen. Kun ketiapiinihoito aloitetaan uudelleen yli viikon tauon jälkeen, annosta suurennetaan asteittain kuten hoidon alussa, kunnes saavutetaan potilaan hoitovasteen mukainen tehokas annos.

Siirtyminen toisesta psykoosilääkkeestä:

Erityisiä ohjeita potilaan siirtymiseen toisesta psykoosilääkkeestä ketiapiinin käyttöön ei ole, kuten ei myöskään ohjeita ketiapiinin ja muiden psykoosilääkkeiden yhteiskäytöstä.

Jotkut skitsofreniapotilaat voivat lopettaa toisen psykoosilääkkeen käytön välittömästi, mutta suurimmalle osalle skitsofreniasta kärsivistä potilaista sopii paremmin, että lääkkeen käyttö lopetetaan asteittain. Kaikissa tapauksissa kahden psykoosilääkkeen samanaikaisen käytön on oltava mahdollisimman lyhyt, jos lääkkeitä käytetään yhtä aikaa siirtymävaiheessa.

Jos skitsofreniaa sairastava potilas on saanut depot-lääkitystä, ketiapiinin käyttö aloitetaan antamalla sitä seuraavan depot-injektion sijaan, mikäli tämä on mahdollista. Aikaisemman depot-lääkityksen aiheuttamien ekstrapyramidaalisten häiritsevien vaikutusten vuoksi aloitetun ketiapiinihoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen säännöllisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.

Samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4-estäjien, kuten HIV-proteasain estäjien, atsolijohdannaisiin kuuluvien sienilääkkeiden, erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin, kanssa on vasta-aiheinen (ks. 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 turvallisuusprofiilin (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, itsetuhokäyttäytymisen ja itsemurhan (itsemurhaan liittyvien tapahtumien) riski. Riski säilyy, kunnes oireet lievittyvät merkitsevästi. 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 %).

Lääkärinen 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. Ketiapiini saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotoniaa varsinkin lääkeyksityksen alkuvaiheessa annosta titrattaessa. Tällöin tulee harkita annoksen pienentämistä tai asteittaisempaa titraamista.

Kouristuskohtaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kouristusten yleisyydessä ei todettu eroa ketiapiinia ja plaseboa saavien potilaiden välillä. Kaikkien psykoosilääkkeiden tavoin varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on ollut kouristuskohtauksia (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 x 10⁹/l) on raportoitu harvoin ketiapiinilla tehdyissä

kliniisissä 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. Ketiapiinihoito 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

Katso 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 maksaentsyymiinduktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaattilla).

Paino

Ketiapiinia saaneilla potilailla on raportoitu painonnousua ja heitä tulisi seurata ja ohjata sairauden edellyttämällä tavalla käytössä olevien antipsykoottihoitoon liittyvien ohjeistuksien mukaisesti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Hyperglykemia

Hyperglykemiaa ja/tai diabeteksen pahenemista tai kehittymistä, johon on toisinaan liittynyt ketoasidoosia tai kooma, mukaan lukien joitain kuolemantapauksia, on raportoitu harvoin (ks. kohta 4.8). Joissain tapauksissa painonnousun on raportoitu edeltäneen tapahtumaa, mikä on saattanut olla altistava tekijä. Asianmukainen hoidon seuranta on suositeltavaa käytössä olevien antipsykoottihoitoon liittyvien ohjeistusten mukaisesti. Potilaita, jotka saavat jotain antipsykoottia, mukaan lukien ketiapiinia, tulisi seurata hyperglykemian merkkien ja oireiden (kuten polydipsia, polyuria, polvohagia ja heikkous) varalta. Diabetes mellitus potilaita tai potilaita, joilla on diabetes mellituksen riskitekijöitä tulisi seurata säännöllisesti heikentyneen glukoosinsiedon varalta. Painoa tulisi seurata säännöllisesti.

Lipidit

Ketiapiinilla tehdyissä klinisissä 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 klinisissä 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-ajan pidentyminen

Klinisissä tutkimuksissa ja valmisteyhteenvedon mukaisessa käytössä ketiapiiniin ei ole liittynyt absoluuttisen QT-ajan 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-ajan pidentymistä. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun ketiapiinia määrätään QT-aikaa pidentävien lääkkeiden tai samaan aikaan annettavien psykoosilääkkeiden kanssa. Tämä on erityisen tärkeää vanhuksilla sekä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä 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 mekanisme ei tunneta. Suurentunutta riskiä ei voida sulkea pois muiden antipsykoottien ja potilasryhmien kohdalla. Ketapiiniin tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Atyyppisten psykoosilääkkeiden meta-analyysissä on raportoitu kuolleisuusriskin lisääntymistä dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla vanhuksilla plaseboon verrattuna. Kuitenkin kahdessa ketiapiiniä koskevassa 10 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa samalla potilasryhmällä (n = 710, keski-ikä 83 vuotta, hajonta 56–99 vuotta) kuolleisuus oli ketiapiiniiryhmässä 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 ketiapiiniin ja dementiaa sairastavien vanhusten kuoleman välillä.

Dysfagia

Ketiapiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketapiiniin käytössä tulee

noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on aspiraatiopneumonia. Laktoosi-intoleranssi

Quetiapiin STADA sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Laskimotromboemboliat (VTE)

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

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.

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. Ketapiinihoidon aikana ei myöskään ole suositeltavaa juoda greippimehua.

Karbamatsepiinin samanaikaisen käytön todettiin lisäävän ketiapiinin puhdistumaa merkittävästi moniannostutkimuksessa, jossa tutkittiin ketiapiinin vaikutusta potilaissa ennen karbamatsepiinihoitoa (tunnettua maksaentsyymi-induktoria) ja karbamatsepiinihoidon aikana. Puhdistuman lisääntyminen pienensi ketiapiinin systeemistä altistusta (AUC-arvona mitattuna) keskimäärin 13 %:iin ainoastaan ketiapiiniä saaneiden potilaiden vastaavasta arvosta. Joillakin potilailla vaikutus oli suurempi. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena pitoisuudet plasmassa voivat olla matalampia, mikä voi heikentää ketiapiinihoidon tehoa. Ketapiiniin ja fenytoiiniin (toisen mikrosomaalisen entsyymi-induktorin) samanaikainen anto lisäsi ketiapiinin puhdistumaa huomattavasti: arviolta 450 %.

Maksaentsyymiinduktoreja 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. natriumvalproaatilla) (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 elektrolyytitasapainohäiriöitä tai pidentävän QT-väliä.

4.6 Fertilitiitti, 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 perifeerista edeemaa.

Haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta:

Hyvin yleinen: ($\geq 1/10$)

Yleinen: ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Melko harvinainen: ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)

Harvinainen: ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen: ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon: (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Leukopenia ¹	Eosinofilia, Trombosytopenia			Neutropenia ¹
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		Anafylaktinen reaktio ⁶	
Umpieritys		Hyperprolaktinemia ¹⁶			Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun lisääntyminen	Hyponatremia ²⁰		Diabetes Mellitus ^{1,5,6}	
Psyykkiset häiriöt		Poikkeavat unet ja painajaiset				
Hermosto	Huimaus ^{4,17} , uneliaisuus ^{2,17} , päänsärky	Synkopee ^{4,17} , Ekstrapyramidaali oireet ^{1,13} , Dysartria	Kouristuskohtaukset ¹ , levottomat jalat- oireyhtymä, Tardiivi dyskinesia ^{1,6}			
Sydän		Takykardia ⁴				
Silmät		Näön sumetuminen				
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio ^{4,17}		Laskimo tromboembolia ¹		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Riniitti				
Ruoansulatuselimistö	Kuiva suu	Ummetus, ruoansulatushäiriöt	Dysfagia ⁸			
Maksa ja sappi				Keltaisuus ⁶	Hepatiitti ⁶	
Iho ja ihonalainen kudos					Angioedeema ⁶ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁶	
Luusto, lihakset ja sidekudos					Rhabdomyolosis	
Sukupuolielimet ja rinnat			Seksuaalihäiriö	Kuukautishäiriö		

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Vieroitusoireet (lopetusoireet) ^{1,10}	Lievä astenia, perifeerinen edeema, ärtyisyys		Maligni neuroleptioireyhtymä ¹		
Tutkimukset	Seerumin triglyseridiarvojen suureneminen ¹¹ , Kokonaiskolesteroliarvojen (pääasiassa LDL-kolesterolin) suureneminen ¹² , HDL-kolesteroliarvojen pieneneminen ¹⁸ , Painonnousu ⁹	Seerumin transaminaasiarvojen (ALT, AST) suureneminen ³ , neutrofiiliarvojen pieneneminen, verensokeriarvojen suureneminen hyperglykemiaan saakka ⁷	GGT-arvojen suureneminen ³ , verihiutalemäärän pieneneminen ¹⁴ , QT-ajan pidentyminen ^{1,13,19}	Veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen ¹⁵		

(1) ks. kohta 4.4

(2) Uneliaisuutta saattaa esiintyä, useimmiten kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mikä kuitenkin yleensä häviää Quetiapiin STADA -tablettien käytön jatkuessa.

(3) Muutamilla ketiapiinia saaneilla potilailla on havaittu oireettomia seerumin transaminaasi- (ALAT, ASAT) tai gamma-GT-arvojen nousuja. Nämä arvot yleensä palautuivat ketiapiinihoidon jatkuessa.

(4) Kuten muutkin adrenergisia alfa₁-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi yleisesti aiheuttaa ortostaattista hypotensiota, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillakin potilailla pyörtymistä varsinkin ensimmäisen annostitrausjakson aikana (ks. kohta 4.4).

(5) Diabeteksen pahenemista on todettu hyvin harvinaisissa tapauksissa.

(6) Haittavaikutusten esiintyvyyksiluvut perustuvat lääkkeen markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.

(7) Paastoverensokeri ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) tai ei-paastoverensokeri ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) ainakin yhdessä tapauksessa.

(8) Dysfagiatapausten määrän lisääntymistä lumelääkkeeseen verrattuna todettiin vain kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskevissa tutkimuksissa ketiapiini-tableteilla.

(9) Perustuu >7 % painonnousuun lähtötilanteeseen nähden. Ilmenee lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

(10) Seuraavia vieroitusoireita on havaittu useimmiten lyhytaikaisissa plasebokontrolloiduissa

kliinisissä monoterapiatutkimuksissa, joissa arvioitiin lääkityksen lopetusoireita:

unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, huimaus ja ärtyisyys. Viikon

kuluttua lääkityksen lopettamisesta näitä reaktioita oli merkittävästi vähemmän.

(11) Triglyseridipitoisuus ≥ 200 mg/dl (≥ 2.258 mmol/l) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai ≥ 150 mg/dl (≥ 1.694 mmol/l) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa.

(12) Kolesterolipitoisuus ≥ 240 mg/dl (≥ 6.2064 mmol/l) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai ≥ 200 mg/dl (≥ 5.172 mmol/l) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa. LDL-kolesterolin nousua

tasolle ≥ 30 mg/dl (≥ 0.769 mmol/l) on havaittu hyvin yleisesti. Niillä potilailla, joilla tämä arvo nousi, muutos oli keskimäärin 41.7 mg/dl (≥ 1.07 mmol/l).

(13) Katso alla.

(14) Verihiutaleet $\leq 100 \times 10^9/l$ 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: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l miehillä; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) naisilla

ajankohdasta riippumatta.

(19) Potilaat, joiden QTc-aika pitenee ajasta < 450 ms aikaan ≥ 450 ms, piteneminen ≥ 30

ms. Lumekontrolloiduissa ketiapiinitutkimuksissa keskimääräinen muutos ja niiden potilaiden määrä, joilla aika

pitenee kliinisesti merkitsevästi, on samaa luokkaa ketiapiinilla ja lumelääkkeellä.

(20) Aika arvosta > 132 mmol/l arvoon < 132 mmol/l vähintään yhdessä tapauksessa.

QT-ajan pidentymistä, kammioarytmioita, selittämättömiä äkkikuolemia, sydänpysähdystä ja kääntyvien kärkien takykaridiaa on raportoitu yhteiskäytössä neuroleptien kanssa, ja niitä pidetään neuroleptien luokkavaikutuksina.

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-T4:n ja vapaan T4:n arvoissa. Kokonais-T4:n ja vapaan T4:n väheneminen oli suurinta ensimmäisten 2–4 hoitoviikon aikana. Pitkäaikaishoito ei edistänyt vähenemistä. Lähes kaikissa tapauksissa ketiapiinihoidon lopettaminen kumosi kokonais-T4:ään ja vapaaseen T4:ään kohdistuvat vaikutukset riippumatta hoidon kestosta. Pientä vähenemistä kokonais-T3:n ja käänteis-T3: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.

Haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta:

Hyvin yleinen: ($\geq 1/10$)

Yleinen: ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Melko harvinainen: ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$)

Harvinainen: ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen: ($< 1/10\,000$)

Tuntematon: (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun voimistuminen					
Tutkimukset	Prolaktiinipitoisuuden suureneminen ¹ , Verenpaineen nousu ²					
Hermosto	Ekstrapyramidaalioireet ³					
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Ärtyisyys ⁴				

(1) Prolaktiiniarvot (yli 18-vuotiaat potilaat): miehet $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$); naiset $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni $\text{ad} > 100 \mu\text{g/l}$.

(2) Perustuu kliinisesti merkitseviä kynnysarvoja suurempiin muutoksiin (Yhdysvaltain Kansallisen terveysviraston [NIH] kriteerien mukaan) tai systolisen ($> 20 \text{ mmHg}$) tai diastolisen ($> 10 \text{ mmHg}$) 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 gramman 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: Psykoosilääkkeet, diatsepiinit, oksatsepiinit ja tiatsepiinit, ATC-koodi: N05AH04

Vaikutusmekanismi

Ketiapiini on toisen polven (atyyppinen) antipsykoottinen aine.

Ketiapiini ja sen aktiivinen metaboliitti, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat aivojen serotoniini (5HT₂) ja dopamiini D₁- ja D₂-reseptoreihin. Reseptoreihin sitoutumisessa on havaittavissa suurempi selektiivisyys 5HT₂-reseptoreihin verrattuna D₂-reseptoreihin, minkä arvellaan myötävaikuttavan ketiapiinin klinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja alhaiseen alttiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) häirtävaikutuksia. Lisäksi norketiapiini sitoutuu voimakkaasti noradrenaliinitransportteriin (NET). Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat voimakkaasti myös histaminergisiin ja adrenergisiin alfa₁-reseptoreihin, jonkin verran heikommin adrenergisiin alfa₂- ja serotoniinin 5HT_{1A}-reseptoreihin. Ketiapiini ei olennaisesti sitoudu kolinergisiin muskariini- tai bentsodiatsepiinireseptoreihin.

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 aineenvaihduntatuotteiden määrää, mitä pidetään neurokemiallisena merkinä D₂-reseptorien salpauksesta.

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia häirtävaikutuksia, ketiapiinilla on perinteisistä antipsykooteista poikkeava profiili. Ketiapiini ei aiheuta dopamiini D₂-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen altistuksen 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, mutta ei dopamiinia sisältävissä nigrostriataalineuroneissa. Ketiapiini aiheuttaa häviävän vähän dystoniataipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömillä Cebus-apinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen. Näiden kokeiden tulokset ennustavat, että ketiapiini altistaa hyvin vähän ekstrapyramidaalisille häirtävaikutuksille. Oletetaan, että lääkeaineet, jotka aikaansaavat vähemmän ekstrapyramidaalisia häirtävaikutuksia aiheuttavat myös todennäköisesti vähemmän tardivia

dyskinesiaa (ks. kohta 4.8).

Norketiapiini metaboliitin osuutta ketiapiinin farmakologiseen vaikutukseen ihmisessä ei tunneta.

Kliininen teho

Kolmessa lumelääke-kontrolloidussa skitsofreniapotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin erisuuruisia ketiapiiniannoksia, ei saatu eroja ketiapiinin ja lumelääkeryhmän välille tarkasteltaessa ekstrapyramidaalihaittavaikutusten esiintyvyyttä tai samanaikaista antikolinergien käyttöä. Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä ketiapiiniannoksia annosalueella 75–750 mg/vrk, ei havaittu merkkejä ekstrapyramidaalihaittavaikutusten lisääntymisestä tai samanaikaisesta antikolinergien käytöstä.

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

Lumelääke-kontrolloidussa tutkimuksissa iäkkäillä potilailla, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi, aivoverenkierron haittavaikutusten esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden ei ollut korkeampi ketiapiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Toisin kuin monet muut antipsykootit, ketiapiini ei aiheuta plasman prolaktiinitason pysyvää kohoamista, mitä pidetään epätyypillisten antipsykoottien yhdisteiden ominaisuutena. Kiinteillä annoksilla tehdyssä skitsofreniapotilaille suoritetussa moniannostutkimuksessa ei ollut eroja prolaktiinitasoissa tutkimuksen lopussa minkään suositellun ketiapiiniannoksen ja lumelääkkeen välillä.

Ketiapiinin on kahdessa monoterapiatutkimuksissa osoitettu olevan teholtaan lumelääkettä parempi mitattaessa maniaoireiden vähenemistä 3 ja 12 hoitoviikon jälkeen kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoidossa. Tutkimustuloksia ei ole käytettävissä pitkäaikaisseurannasta, jossa olisi osoitettu ketiapiinin tehokkuus estää myöhemmät maaniset tai depressiiviset vaiheet. Ketapiinin yhteiskäytöstä natriumvalproaatin tai litiumin kanssa akuuteissa, kohtalaisissa tai vaikeissa maniavaiheissa 3 tai 6 hoitoviikon jälkeen 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. Hoitokson viimeisen viikon ketiapiinin keskimääräinen vuorokausihoitoannos potilailla, jotka saivat hoitovasteen, oli 600 mg/vrk ja noin 85 %:lla hoidolle vastanneista potilaista vuorokausihoitoannos vaihteli 400 mg:n ja 800 mg:n välillä.

Neljässä kliinisessä 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa tutkittiin potilaita, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön tyyppi I tai II kohtalainen tai vaikea masennusvaihe. Näissä 300 mg ja 600 mg ketiapiinitabletit olivat merkittävästi tehokkaampia kuin lumelääke seuraavilla asteikoilla mitattuna: pisteiden vähenemä MADRS-asteikolla ja hoitovaste määriteltynä vähintään 50 % paranemana lähtötasolta MADRS-asteikolla. Tehossa ei havaittu eroja 300 mg ja 600 mg ketiapiinitabletteja saavien potilaiden välillä.

Kahdessa jatkotutkimuksessa osoitettiin, että pitkäaikainen hoito potilailla, jotka saavuttivat hoitovasteen ketiapiini 300 tai 600 mg -tableteilla, oli tehokasta lumelääkkeeseen verrattuna masennusoireiden hoidossa mutta ei maniaoireiden hoidossa. Kahdessa uusiutumisen ehkäisyä koskevassa tutkimuksessa tutkittiin ketiapiinitabletteja yhdessä mielialalääkkeiden kanssa potilailla, joilla on mania, depressio tai sekamuotoinen jakso. Yhdistelmähoito osoittautui tehokkaammaksi kuin mielialalääke yksinään pidentäen mielialahäiriön (mania, sekamuoto tai depressio) uusiutumisen välistä aikaa. Ketapiinitabletteja annettiin kahdesti vuorokaudessa yhteensä 400 mg - 800 mg yhdessä litiumin tai valproaatin kanssa.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että ketiapiini on tehokas skitsofreniassa ja maniassa kaksi kertaa päivässä annettuna, vaikka ketiapiinin farmakokineettinen puoliintumisaika on noin 7 tuntia. Tätä tukevat myös positroni-emissiotomografisen (PET) tutkimuksen tulokset, jotka osoittavat, että ketiapiinin vaikutus 5HT₂- ja D₂-reseptoreissa jatkuu 12 tunnin ajan. Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu 800 mg:aa suuremmilla vuorokausiannoksilla.

Ketiapiinin pitkäaikaista taudin uusiutumisen estävää tehoa ei ole todennettu sokkoutetuilla kliinisillä tutkimuksilla. Avoimissa skitsofreniapotilaille tehdyissä tutkimuksissa hoidon jatkuessa ketiapiini ylläpiti klinisen paranemisen potilailla, joilla hoitovaste ilmeni hoidon alkuvaiheessa, mikä viittaa pitkäaikaistehoon.

Plasebokontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa, joihin on osallistunut potilaita, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle $1,5 \times 10^9/l$ havaittiin 1,72 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja 0,73 %:lla plaseboa käyttäneistä potilaista. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (plasebokontrolloidut, avoimet, aktiivista vertailuvalmistetta käyttäneet; potilaat, joiden lähtötason neutrofiiliarvo $\geq 1,5 \times 10^9/l$) neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle $0,5 \times 10^9/l$ havaittiin 0,21 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista eikä yhdelläkään (0 %) plaseboa käyttäneistä potilaista. Lisäksi $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ suuruusluokkaa olevien neutrofiiliarvojen esiintyvyys oli 0,75 % ketiapiinia käyttäneillä potilailla ja 0,11 % plaseboa käyttäneillä potilailla.

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 jakaen kahteen tai kolmeen annokseen 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 pienenemisenä 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 lyhytyaikaistutkimusten 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 manivaiheen 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 merkitsevään muutoksen mittana käytettiin vähintään 0,5 vakiopoikkeamaa lähtötason painoindeksistä. 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 alle 18-vuotiailla potilailla itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 1,4 % (2/147) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,3 % (1/75). Lyhyissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniassa alle 18-vuotiailla potilailla itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 1,0 % (2/193) ja 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 huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta. Ketapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja norketiapiinin noin 12 tuntia.

Ketiapiinilla ja norketiapiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka 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 puhdistuma plasmasta aleni noin 25 % henkilöillä, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min/1,73 m²), mutta yksilölliset puhdistuma-arvot ovat normaalialueella. 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 puhdistuma plasmasta alenee keskimäärin 25 % henkilöillä, joilla on maksan toiminnan vaje (stabiili alkoholin aiheuttama kirroosi). Koska ketiapiini metaboloituu suurelta osin maksassa, suurempia plasma-pitoisuuksia voidaan olettaa olevan henkilöillä, joilla on maksan vajaatoimintaa ja annoksen tarkistus saattaa olla tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2).

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

Ketiapiinilla ja lukuisilla sen metaboliiteilla on havaittu olevan vähän inhiboivaa vaikutusta ihmisen sytokromi P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- ja 3A4-aktiivisuuksiin, mutta vain pitoisuuksina, jotka ovat vähintään 5-50 kertaa suurempia kuin ihmiselle tavallisesti tehokas annosalue 300–800 mg vuorokaudessa. Näiden *in vitro* -tulosten perusteella on epätodennäköistä, että ketiapiinin yhtäaikaan käyttö 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.

Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin vakaan tilan huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta. Ketapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja norketiapiinin noin 12 tuntia.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä moniannostutkimuksissa, jossa arvioitiin ketiapiinin farmakokinetiikkaa ennen ketokonatsolihoitoa ja sen aikana, samanaikaisessa käytössä ketokonatsolin kanssa ketiapiinin keskimääräinen C_{max} suureni 235 % ja AUC suureni 522 %; keskimääräinen oraalinen puhdistuma laski 84 %. Ketiapiinin keskimääräinen puoliintumisaika suureni 2,6 tunnista 6,8 tuntiin, mutta keskimääräinen t_{max} pysyi muuttumattomana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sarjassa *in vitro* ja *in vivo* -genotoksisuustutkimuksia ei havaittu merkkejä genotoksisuudesta.

Kliinisesti merkittävillä altistustasoilla on havaittu koe-eläimissä seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu kliinisessä tutkimuksessa:

Rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; cynomolgus-apinoilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T_3 -pitoisuuden alenemista ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän laskua; koirilla linssien sameutta ja kaihia.

Ketiapiinihoidon hyödyt on tarpeen arvioida potilaalle aiheutuvia turvallisuusriskejä vastaan ottaen huomioon edellä mainitut löydökset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Quetiapiin STADA 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettiydin:

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K 27 - 32
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 400
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Rautaoksidi, punainen (E172)

Quetiapiin STADA 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettiydin:

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K 27 - 32
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 400
Rautaoksidi, keltainen (E172)

Quetiapin STADA 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletitydin:

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K 27 - 32
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 400

Quetiapin STADA 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletitydin:

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K 27 - 32
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Quetiapin STADA 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

PVC/PE/PVdC/Alumiiniläpipainopakkaus:
6, 10, 20, 30, 50, 60 ja 100 tablettia

Quetiapin STADA 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

PVC/PE/PVdC/Alumiiniläpipainopakkaus:
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 ja 180 tablettia

Quetiapin STADA 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
PVC/PE/PVdC/Alumiiniläpipainopakkaus:
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 ja 180 tablettia

Quetiapin STADA 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
PVC/PE/PVdC/Alumiiniläpipainopakkaus:
10, 20, 50, 60, 90, 100, 120, 150 ja 180 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25 mg:	25571
100 mg:	25572
200 mg:	25573
300 mg:	25574

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.4.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.2.2011