

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapine Accord 150 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Quetiapine Accord on tarkoitettu käytettäväksi:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aikuiset

Skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoito

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

Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien vakavien masennusvaiheiden hoito

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen esto

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

Vaikean masennuksen hoidossa lisälääkkeenä

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

Siirtyminen nopeavaikutteisista ketiapiiinitableteista

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

Iäkkäät potilaat

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta:

Annoksen sovittamista ei tarvita.

Maksan vajaatoiminta:

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Itsemurha / itsetuhoiset ajatukset tai kliinisen tilan heikkeneminen

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yleisesti tunnetuista riskitekijöistä johtuen on lisäksi huomioitava mahdollinen itsetuhoisuuden riski ketiapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen.

Itsemurhariski voi lisääntyä myös muissa psykiatrisissa tiloissa, joihin ketiapiinia määrätään. Nämä tilat saattavat esiintyä yhtäaikaaisesti vaikeiden masennusjaksojen kanssa. Samoja varotoimenpiteitä kuin vaikeita masennusjaksoja sairastavia potilaita hoidettaessa tulee siksi noudattaa hoidettaessa myös muita psyykkisiä häiriöitä sairastavia potilaita.

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

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

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

Metabolinen riski

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

Ekstrapyramidaalioireet

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

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

Tardiivi dyskinesia

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

Uneliaisuus ja huimaus

Ketiapiinihoitoon on liittynyt uneliaisuutta ja muita vastaavia oireita, kuten sedaatiota (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta ja vaikeaa masennusta sairastavia potilaita, sedaatio-oireet tulivat esiin yleensä kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana ja olivat intensiivisyydeltään lähinnä lieviä tai kohtalaisia.

Potilaat, jotka kokevat voimakasta uneliaisuutta, saattavat tarvita säännöllisempää seurantaa vähintään 2 viikon ajan oireiden alkamisesta tai kunnes uneliaisuusoireet helpottuvat. Myös mahdollista hoidon lopettamista tulee harkita.

Ortostaattinen hypotensio

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

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

Uniapneaoireyhtymä

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

Kouristuskohtaukset

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

Maligni neuroleptioireyhtymä

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

Vaikea neutropenia ja agranulosytoosi

Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiilien määrä $< 0,5 \times 10^9/l$) on raportoitu ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmat vaikeat neutropeniatapaukset on todettu ketiapiinihoidon aloittamista seuranneiden parin kuukauden aikana. Ilmeistä yhteyttä annokseen ei ole todettu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Mahdollisia neutropenian riskitekijöitä ovat muun muassa jo ennen hoitoa havaittava veren valkosolujen pieni määrä ja aiempi lääkkeen käytön aiheuttama neutropenia. Joitakin tapauksia on kuitenkin ilmennyt potilailla, joilla ei ole ennestään riskitekijöitä. Ketapiinihoito pitää lopettaa potilailta, joilla neutrofiilien määrä on

$< 1,0 \times 10^9/l$. Potilailta tulisi tarkkailla infektion merkkejä ja oireita ja neutrofiilien määrää tulisi seurata (kunnes arvo on $> 1,5 \times 10^9/l$) (ks. kohta 5.1).

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

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

Antikolinergiset (muskariiniset) vaikutukset

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

Yhteisvaikutukset

Ks. myös kohta 4.5.

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

Paino

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

Hyperglykemia

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

Rasva-aineet

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

QT-ajan pidentyminen

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

Kardiomyopatia ja sydänlihastulehdus

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu kardiomyopatiaa ja sydänlihastulehdusta. Syy-yhteyttä ketiapiiniin ei kuitenkaan ole osoitettu. Ketiapiinihoito pitää arvioida uudelleen, jos potilaalla epäillään kardiomyopatiaa tai sydänlihastulehdusta

Lääkehoidon lopettaminen

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

Iäkkäiden dementiaan liittyvä psykoosi

Quetiapine Accordia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

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

Atyyppisten antipsykoottien meta-analyysissä on todettu dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla vanhuksilla kuolleisuusriskin lisääntyminen lumeryhmään verrattuna. Kahdessa ketiapiinilla tehdyssä 10 viikon kestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa samalla potilasryhmällä (n = 710, keski-ikä 83 vuotta, hajonta 56–99 vuotta) kuolleisuus oli ketiapiinilla hoidetuilla potilailla 5,5 % ja lumelääkeryhmässä 3,2 %.

Näissä tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden kuolemat aiheutuivat monista syistä, jotka olivat odotettavissa tälle potilasryhmälle.

Dysfagia

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

Ummetus ja suolitukos

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

Laskimotukos

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

Haimatulehdus

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

Muuta tietoa

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

Laktoosi

Quetiapine Accord depottabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Väärinkäyttö ja päihdekäyttö

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

Hoito ketiapiinilla aloitetaan maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla vasta sitten, kun lääkäri on harkinnut ketiapiinihoidon hyötyä verrattuna maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuviin riskeihin. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on

asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natrium-valproaatti) (ks. myös kohta 4.4.).

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

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

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut annettaessa samanaikaisesti simetidiiniä.

Samanaikaisesti annettuna ketiapiini ei vaikuttanut litiumin farmakokinetiikkaan.

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

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

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaarivalmisteiden kanssa ei ole tehty.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ensimmäinen raskauskolmannes

Kohtalainen määrä julkaistuja tietoja altistuneista raskauksista (eli noin 300–1 000:sta raskauden lopputuloksesta), mukaan lukien yksittäiset raportit ja muutamat havainnointitutkimukset, ei viittaa hoidon aiheuttamaan lisääntyneeseen epämuodostumien riskiin. Saatavilla olevien tietojen perusteella lopullista johtopäätöstä hoidon aiheuttamasta riskistä ei kuitenkaan voi tehdä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Siksi ketiapiinia tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan tilanteissa, joissa hyöty arvioidaan mahdollisia riskejä suuremmaksi.

Kolmas raskauskolmannes

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Taulukko 1. Ketiapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset.

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>	Hemoglobiiniarvojen pieneneminen ²²	Leukopenia ^{1,28} , neutrofiiliarvojen pieneneminen, eosinofiiliarvojen suureneminen ²⁷	Neutropenia ¹ , trombosytoopenia, anemia, trombosyyttiarvojen pieneneminen ¹³	Agranulosytoosi ²⁶		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot)		Anafylaktinen reaktio ⁵	
<i>Umpieritys</i>		Hyperprolaktinemia ¹⁵ , kokonais-T ₄ -pitoisuuksien lasku ²⁴ , vapaan T ₄ :n pitoisuuksien lasku ²⁴ , kokonais-T ₃ -	Vapaan T ₃ :n pitoisuuksien lasku ²⁴ , hypotyreoosi ²¹		Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys	

		pitoisuuksien lasku ²⁴ , TSH-pitoisuuksien nousu ²⁴				
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Seerumin triglyseridipitoisuuksien nousu ^{10,30} , kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolin) nousu ^{11,30} , HDL-kolesterolipitoisuuksien lasku ^{17,30} , painon nousu ^{8,30}	Lisääntynyt ruokahalu, verensokeriarvojen suureneminen hyperglykemiata ^{6, 30} solle	Hyponatremia ¹⁹ , diabetes ^{1,5} , diabeteksen paheneminen	Metabolinen oireyhtymä ²⁹		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Epänormaalit unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhokäyttäytyminen ²⁰		Unissakävely ja muut samantyyppiset reaktiot, esim. unissa puhuminen ja syöminen		
<i>Hermosto</i>	Heitehuimaus ^{4,16} , uneliaisuus ^{2,16} , päänsärky, ekstrapyramidaalioireet ^{1,21}	Dysartria	Kouristukset ¹ , levottomat jalat - syndrooma, tardiivi dyskinesia ^{1,5} , pyörtyminen ^{4,16}			
<i>Sydän</i>		Takykardia ⁴ , sydämentykytys ²³	QT-ajan piteneminen ^{1,12, 18} , bradykardia ³²			
<i>Silmät</i>		Näön hämärtyminen				
<i>Verisuonisto</i>		Ortostaattinen hypotensio ^{4, 16}		Laskimotukos ¹		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Dyspnea ²³	Nuha			
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Suun kuivuminen	Ummetus, dyspepsia, oksentelu ²⁵	Dysfagia ⁷	Pankreatiitti ¹ , suolitukos/ileus		
<i>Maksa ja sappi</i>		Seerumin alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) nousu ³ ,	Seerumin aspartaattiaminotransferaasiarvojen	Keltaisuus ³ , maksatulehdus		

		gamma-GT-pitoisuuksien suureneminen ³	(ASAT) nousu ³			
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>					Angioedeema ⁵ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁵	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					Rabdomyolyyysi	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Virtsauampi			
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</i>						Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä ³¹
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Seksuaalinen toimintahäiriö	Priapismi, galaktorrea, rintojen turpoaminen, kuukautishäiriöt		
<i>Yleisoireet ja antopaikasta todettavat haitat</i>	Lääkehoidon lopettamisoireet ^{1,9}	Lievä voimattomuus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume		Maligni neuroleptioireyhtymä ¹ , hypotermia		
<i>Tutkimukset</i>				Lisääntynyt veren kreatiinifosfokinaasi ¹⁴		

1. Katso kohta 4.4.

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

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

4. Kuten muutkin adrenergisiä alfa₁-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi indusoida ortostaattista hypotensiota, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillain potilailla pyörtymistä, varsinkin ensimmäisen annostitusjakson aikana (ks. kohta 4.4).

5. Haittavaikutusten esiintyvyyksiluvut perustuvat ketiapiinitablettien markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.

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

7. Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen tutkimuksissa.
8. Painonnousu lähtötasoon verrattuna > 7 %. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
9. Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa, lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden esiintyminen vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
10. Triglyseridipitoisuus $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran.
11. Kolesterolipitoisuus $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran. LDL-kolesterolin lisääntymistä $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) on hyvin yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
12. Katso teksti alapuolelta.
13. Trombosyytit $\leq 100 \times 10^9/l$ ainakin yhden kerran.
14. Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiiniinikinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligniin neuroleptioireyhtymään.
15. Prolaktiiniarvot (potilaat > 18 vuotta): > 20 mikrog/l (> 869,56 pmol/l) miehet; > 30 mikrog/l (> 1 304,34 pmol/l) naiset, mihin aikaan tahansa.
16. Voi johtaa kaatumiseen.
17. HDL-kolesteroli: miehet <1,025 mmol/l (< 40 mg/dl); naiset <1,282 mmol/l (< 50 mg/dl) mihin aikaan tahansa.
18. Niiden potilaiden, joilla korjatun QT-ajan muutos oli alle 450 ms:sta yli 450 ms:iin, pidentyminen oli yli 30 ms. Ketapiiinin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja esiintymistiheys potilailla, joiden muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, olivat samanlaisia sekä ketapiiinilla että lumelääkkeellä.
19. Muutos > 132 mmol/l:sta ≤ 132 mmol/l:aan vähintään kerran.
20. Tapauksia itsetuhoisista ajatuksista ja itsetuhokäyttäytymisestä on raportoitu ketapiiinihoidon aikana tai heti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
21. Ks. kohta 5.1
22. Hemoglobiiniarvojen laskua tasolle ≤ 130 g/l (8,07 mmol/l) miehillä ja ≤ 120 g/l (7,45 mmol/l) naisilla vähintään yhdellä mittauskerralla esiintyi 11 prosentilla ketapiiiniyryhmien potilaista kaikissa tutkimuksissa, myös avoimissa jatkotutkimuksissa. Näillä potilailla hemoglobiiniarvojen suurin lasku minään ajankohtana oli keskimäärin 15,0 g/l.
23. Nämä raportit koskivat usein potilaita, joilla oli takykardiaa, huimausta, ortostaattista hypotensiota tai perussairautena sydäntauti tai hengityselimistön sairaus.
24. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Kokonais-T₄- ja kokonais-T₃-pitoisuuksien sekä vapaan T₄:n ja vapaan T₃:n pitoisuuksien muutosten määritelmänä oli < 0,8 x viitearvojen alaraja (pmol/l) ja TSH-arvon muutoksen määritelmänä > 5 mIU/l milloin tahansa.
25. Perustuu oksentelun suurempaan esiintymistiheyteen iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) potilailla.
26. Perustuu neutrofiiliarvojen muutokseen lähtötasolta $\geq 1,5 \times 10^9/l$ tasolle < $0,5 \times 10^9/l$ milloin tahansa hoidon aikana ja potilaisiin, joilla oli vaikea neutropenia (< $0,5 \times 10^9/l$) ja infektio kaikkien kliinisten ketapiiinitutkimusten aikana (ks. kohta 4.4).
27. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Eosinofiiliarvojen muutoksen määritelmänä on > $1 \times 10^9/l$ milloin tahansa.
28. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Valkosoluarvojen muutoksen määritelmänä on $\leq 3 \times 10^9/l$ milloin tahansa.
29. Perustuu metabolista oireyhtymää koskeviin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketapiiinitutkimuksissa.
30. Joillakin potilailla todettiin kliinisissä tutkimuksissa useamman kuin yhden aineenvaihduntaparametrin (paino, verensokeri ja lipidiarvot) muuttumista (ks. kohta 4.4).
31. Ks. kohta 4.6

32. Saattaa tapahtua hoidon aloittamisen yhteydessä tai läheisesti siihen liittyen ja siihen saattaa liittyä hypotensiota ja/tai pyörtymisen. Esiintymistiheys perustuu sydämen harvalyöntisyydestä ja siihen liittyvistä tapauksista saatuihin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiinihoidoissa.

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

1. Prolaktiiniarvot (alle 18-vuotiaat potilaat): miehet > 20 mikrog/l (> 869,56 pmol/l); naiset > 26 mikrog/l (> 1 130,428 pmol/l) ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni > 100 mikrog/l.
2. Perustuu kliinisesti merkitseviä kynnysarvoja suurempiin muutoksiin (Kansallisen terveysviraston [NIH] kriteerien mukaan) tai systolisen (> 20 mmHg) tai diastolisen (> 10 mmHg) verenpaineen kohoamiseen ajankohdasta riippumatta kahdessa 3–6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa lyhytaikaistutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.
3. Huom. Esiintymistiheys on samaa luokkaa kuin aikuisilla, lapsille ja nuorille voi olla eri kliininen merkitys kuin aikuisille.
4. Ks. kohta 5.1.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Yliannostus saattaa pidentää QT-aikaa ja aiheuttaa kouristuskohtauksia, status epilepticuksen, rabdomyolyysin, hengityslaman, virtsaummen, sekavuutta, deliriumin, agitaatiota, kooman tai kuoleman. Potilailla, joilla on vakava kardiovaskulaarinen sairaus, saattaa olla lisääntynyt riski yliannostuksen vaikutuksille (ks. kohta 4.4 Ortostaattinen hypotensio).

Yliannostuksen hoito

Ketiapiinille ei ole erityistä vasta-ainetta. Vaikeissa tapauksissa on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta. Tehohoito on suositeltavaa: potilaan hengitystiet tulee pitää vapaana, riittävä hapen saanti ja ilmäteiden aukiolo on varmistettava sekä tarkkailtava ja ylläpidettävä sydämen ja verenkierron toimintaa.

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

Vaikka yliannostelun imeytymisen estoa ei ole tutkittu, mahahuuhtelua voidaan harkita vaikeissa tapauksissa, jos se voidaan toteuttaa tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Lääkehiilen antamista pitää harkita.

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

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet; Diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit ja oksepiinit, ATC-koodi: N05AH04

Vaikutusmekanismi

Ketiapiini on atyyppinen antipsykoottinen aine. Ketapiini ja sen aktiivinen metaboliitti ihmisen plasmassa, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. Ketapiini 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 kliinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja vähäiseen alitiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) haittavaikutuksia verrattuna tavanomaisiin antipsykooteihin. Ketapiini ja norketiapiini sitoutuvat merkityksettömässä määrin bentsodiatsepiinireseptoreihin, mutta voimakkaasti histaminergisiin ja

alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja kohtalaisesti alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Ketiapiini sitoutuu myös vähäisessä määrin tai ei sitoudu lainkaan muskariinireseptoreihin. Sen sijaan norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptoreihin, mikä saattaa selittää sen antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. Noradrenaliinitransportterin (NET) estäminen ja norketiapiinin osittainen agonistinen vaikutus 5HT_{1A}-reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa ketiapiinidepottablettien tehoon depressoilääkkeenä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, ketiapiinilla on tavanomaisista antipsykooteista poikkeava profiili. Ketiapiini ei aiheuta dopamiinin D₂-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen annostuksen jälkeen. Ketiapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiinin D₂-reseptorit tehokkaasti. Ketiapiinin vaikutus kohdistuu selektiivisesti limbiseen järjestelmään, koska pitkäaikaisen annostelun jälkeen saavutetaan depolarisaation salpaus mesolimbisissä, mutta ei dopamiinia sisältävissä nigrostriataalinearoneissa. Ketiapiini aiheuttaa häviävän vähän dystoniataipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömillä *Cebus*-apinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen. (ks. kohta 4.8).

Kliininen teho

Skitsofrenia

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

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

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

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

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Kahdessa monoterapiatutkimuksessa ketiapiinin osoitettiin olevan teholtaan lumelääkettä parempi mitattaessa maniaoireiden vähenemistä 3. ja 12. hoitoviikon jälkeen kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoidossa. Myös 3 viikkoa kestäneessä lisätutkimuksessa ketiapiinidepottabletti

osoitettiin olevan merkittävästi lumelääkettä tehokkaampi. Ketiapiinidepottabletin vuorokausiannos oli 400–800 mg, keskimäärin 600 mg vuorokaudessa. Tietoa ketiapiinin yhteiskäytöstä natriumdivalproaatin tai litiumin kanssa akuutissa kohtalaisten tai vaikeiden maniaivaiheiden hoidossa on saatavissa rajoitetusti. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty. Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen 3. hoitoviikolla. Toinen tutkimus ei osoittanut additiivista vaikutusta 6. hoitoviikolla.

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

Neljässä 8 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui I tai II tyyppin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita, joilla oli sairauden keskivaikea tai vaikea masennusjakso, ketiapiinidepottabletin 300 mg ja 600 mg annokset olivat merkittävästi lumelääkettä tehokkaampia olennaisilla tulostuloksilla arvioituna: keskimääräisenä paranemisena MADRS-asteikolla ja hoitovasteena, joka määriteltiin vähintään 50 %:n MADRS-kokonaispisteiden paranemisena lähtötasosta. Vaikutuksen voimakkuudessa ei ollut eroa 300 mg tai 600 mg ketiapiiniannosta käyttäneiden potilasryhmien välillä.

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

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

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

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

Masennusjaksojen hoito vaikeassa masennuksessa

Kahteen lyhytkestoiseen (6 viikon) tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut heikko vaste vähintään yhteen masennuslääkkeeseen. Ketiapiinidepottabletti 150 mg ja 300 mg/vrk, annettuna jatkuvan masennuslääkehoidon lisäksi (amitriptyliini, bupropioni, sitalopraami, duloksetiini, essitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertralini tai venlafaksiini) osoittautui depressio-oireiden vähentämisessä paremmaksi kuin masennuslääkehoito yksinään mitattuna MADRS-depressioasteikon kokonaispistemääränä (keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna 2–3,3 pistettä).

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

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

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

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

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

Kliininen turvallisuus

Lyhytkestoisissa kliinisissä skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten hättävien vaikutusten ilmaantuvuus oli lumelääkkeeseen verrattuna samanlainen (skitsofrenia: 7,8 % ketiapiinilla ja 8,0 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla; kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaihe: 11,2 % ketiapiinilla ja 11,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla). Lyhytkestoisissa kaksisuuntaista mielialahäiriön masennusta ja vakavaa masennusta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyys ketiapiinilla oli suurempi lumelääkkeeseen verrattuna. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusta koskevissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinilla oli 8,9 % ja lumelääkkeellä 3,8 %. Lyhytkestoisissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa vaikeassa masennuksessa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinidepottabletilla oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %. Lyhytkestoisessa monoterapiatutkimuksessa vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinidepottabletilla oli 9,0 % ja lumelääkkeellä 2,3 %. Sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennuksessa että vaikeassa masennuksessa yksittäisten hättävien vaikutusten (esim. akatisia, ekstrapyramidaalioireet, vapina, dyskinesia, dystonia, levottomuus, tahattomat lihassupistukset, psykomotorinen yliaktiivisuus ja lihasjäykkyys) ilmaantuvuus ei ylittänyt 4 %:a missään hoitoryhmässä.

Lyhytkestoisissa kiinteän annoksen (50–800 mg/vrk) tutkimuksissa (kesto 3–8 viikkoa) keskimääräinen painonnousu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla vaihteli 0,8 kg:sta vuorokausiannoksella 50 mg 1,4 kg:aan vuorokausiannoksella 600 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksella 800 mg) verrattuna 0,2 kg:n nousuun lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Yli 7 %:n painonnousua ketiapiinilla hoidetuista oli 5,3 % potilaalla vuorokausiannoksella 50 mg ja 15,5 %:lla vuorokausiannoksella 400 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksilla 600 mg ja 800 mg) verrattuna nousuun 3,7 % lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Kuuden viikon pituinen, satunnaistettu tutkimus, jossa litiumin ja ketiapiinidepottablettien vs. lumelääkkeen ja ketiapiinidepottablettien vaikutusta tutkittiin aikuisilla, akuuttia maniaivaihetta

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

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

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

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

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

Ketiapiinihoitoon liittyi kilpirauhashormoniarvojen annosriippuvaisia laskuja. TSH-arvojen muutosten ilmaantuvuus oli 3,2 % ketiapiinilla ja 2,7 % lumelääkkeellä. Samanaikaisten, mahdollisesti kliinisesti merkittävien T₃- tai T₄- ja TSH-arvojen muutoksia esiintyi harvinaisena näissä tutkimuksissa, eikä kilpirauhashormoneissa havaittuihin muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita aiheuttavaa hypotyreoosia. Kokonais-T₄-pitoisuuksien ja vapaan T₄:n pitoisuuksien pieneneminen oli suurimmillaan ketiapiinihoidon ensimmäisten kuuden viikon aikana, eikä se enää alentunut pitkäaikaisen hoidon aikana. Noin 2/3:ssa kaikista tapauksista ketiapiinihoidon lopettamiseen liittyi kokonais- ja vapaan T₄:n vaikutusten palautuminen hoidon kestoajasta riippumatta.

Kaihi/linssin sameus

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin ketiapiinin (200–800 mg/vrk) ja risperidonin (2–8 mg/vrk) kaihia aiheuttavaa potentiaalia potilailla, joilla on skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö, lisääntynyttä linssin sameutta ei esiintynyt prosentuaalisesti enemmän ketiapiiniryhmässä (4 %) verrattuna risperidoniryhmään (10 %) kun potilaat altistettiin käytölle vähintään 21 kuukauden ajan.

Pediatriset potilaat

Kliininen teho

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

kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 222, 13–17-vuotiasta potilasta). Molemmista tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joista tiedettiin, etteivät he reagoi ketiapiinihoitoon. Ketapiinihoidon aloitusannos oli 50 mg/vrk, ja annos suurennettiin 2. päivänä tasolle 100 mg/vrk. Tämän jälkeen annos titrattiin tavoiteannostasolle (mania 400–600 mg/vrk; skitsofrenia 400–800 mg/vrk) suurettamalla annosta kerrallaan 100 mg/vrk jakaen kahteen tai kolmeen annokseen vuorokaudessa.

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

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

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

Tehon säilymisestä tai relapsien ehkäisystä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

Kliininen turvallisuus

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

Pitkäaikainen turvallisuus

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

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

Jakautuminen

Noin 83 % ketiapiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaatio

Ketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja vastaavasti norketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 12 tuntia.

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

Erityisryhmät

Sukupuoli:

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

Iäkkäät:

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

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Maksan vajaatoiminta:

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

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tiedot saatiin antamalla vakaassa hoitotasapainossa olevalle 9 lapselle (ikä 10–12 vuotta) ja 12 nuorelle ketiapiinidepottabletteja 400 mg/vrk kahdesti vuorokaudessa. Tavanomaisia annoksia käytettäessä lähtöaineen eli ketiapiinin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa olivat lapsilla ja nuorilla (ikä 10–17 vuotta) yleensä samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta C_{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.

Ketiapiinidepottablettien käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sarjassa *in vitro*- ja *in vivo*-genotoksisuustutkimuksia ei ollut merkkejä genotoksisuudesta. Kliinisesti merkittävillä altistustasoilla on havaittu koe-eläimissä seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa: rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; *cynomolgus*-apinoilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T₃-pitoisuuden alenemista ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän laskua; koirilla linssien sameutta ja kaihia (ks. lisätietoja kaihista ja linssien sameudesta, kohta 5.1).

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi 3550
Hypromelloosi 100
Natriumkloridi
Povidoni K-30
Selluloosa, mikrokiteinen
Talkki
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Opadry valkoinen sisältää

Poly (-vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

100 vuorokautta purkin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

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

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

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319, Pinner Road,
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF,
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

33417

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.12.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.5.2017