

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapiin Sandoz 200 mg depottabletti  
Quetiapiin Sandoz 300 mg depottabletti  
Quetiapiin Sandoz 400 mg depottabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

200 mg:

Yksi depottabletti sisältää 200 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina)

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

yksi tabletti sisältää 40,70 mg laktoosimonohydraattia ja 3,5 mg natriumia

300 mg:

Yksi depottabletti sisältää 300 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina)

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

yksi tabletti sisältää 61,05 mg laktoosimonohydraattia ja 5,3 mg natriumia

400 mg:

Yksi depottabletti sisältää 400 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina)

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

yksi tabletti sisältää 81,40 mg laktoosimonohydraattia ja 7,1 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

### **200 mg:**

Keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä depottabletteja, joissa on toisella puolella kaiverrus ”I2” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

Tabletin halkaisija  $9,60 \pm 0,2$  mm

### **300 mg:**

Vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä depottabletteja, joissa on toisella puolella kaiverrus ”Q300” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

Tabletin halkaisija  $11,20 \pm 0,2$  mm

### **400 mg:**

Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä depottabletteja, joissa on toisella puolella kaiverrus ”I4” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

Tabletin halkaisija  $12,82 \pm 0,2$  mm

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Depotmuotoista ketiapiinia käytetään:

- Skitsofrenian hoitoon
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon:

- kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskivaikeiden tai vaikeiden maniavaiheiden hoitoon
- kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaikeiden masennusvaiheiden hoitoon
- kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estoon potilaille, jotka ovat aiemmin reagoineet ketiapiinihoidolle
- Lisälääkkeenä vaikeiden masennusjaksojen hoitoon vaikeaa masennusta sairastaville potilaille, joiden vaste monoterapiana käytetylle masennuslääkkeelle on ollut riittämätön (ks. kohta 5.1). Lääkäriin on punnittava depotmuotoisen ketiapiinin turvallisuusprofiilia ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

### **Aikuiset:**

#### **Skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskivaikeiden tai vaikeiden maniavaiheiden hoito**

Depotmuotoinen ketiapiini otetaan vähintään 1 tunti ennen ateriaa. Hoidon aloitusvaiheessa vuorokausiannos on 300 mg ensimmäisenä hoitopäivänä ja 600 mg toisena hoitopäivänä. Suositeltava vuorokausiannos on 600 mg, mutta annoksen voi suurentaa tasolle 800 mg/vrk mikäli se on kliinisesti perusteltua. Annos sovitaan tehokkaaksi todetulle alueelle 400–800 mg/vrk potilaan kliinisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Skitsofrenian ylläpitohoidossa annoksen sovittaminen ei ole tarpeen.

#### **Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien vakavien masennusvaiheiden hoito**

Depotmuotoinen ketiapiini annostellaan nukkumaanmenon aikaan. Kokonaisvuorokausiannos on ensimmäisenä hoitopäivänä 50 mg, toisena hoitopäivänä 100 mg, kolmantena hoitopäivänä 200 mg ja neljäntenä hoitopäivänä 300 mg. Suositeltu vuorokausiannos on 300 mg. Kliinisissä tutkimuksissa 600 mg:n annosta saavien potilaiden ei todettu hyötyvän hoidosta 300 mg:n annosta saavia potilaita enempää (ks. kohta 5.1). Yksittäiset potilaat saattavat hyöttyä 600 mg:n annoksesta. Yli 300 mg:n annosten käyttö on aloitettava kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksellä. Kliinisten tutkimusten perusteella annos voidaan pienentää 200 mg:aan, jos potilaalla havaitaan siedettävyysongelmia.

#### **Kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireiden uusiutumisen esto**

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheiden, sekamuotoisten vaiheiden tai masennusvaiheiden uusiutumisen estohoidossa potilaan, joka on saanut hoitovasteen depotmuotoiselle ketiapiinille kaksisuuntaisen mielialahäiriön akuuttihoitossa, pitää jatkaa depotmuotoisen ketiapiinin ottamista samalla annoksella (otetaan nukkumaanmenon aikaan). Annosta voidaan sovittaa alueella 300–800 mg/vrk potilaan kliinisen vasteen ja sietokyvyn perusteella. Ylläpitohoidossa on tärkeää käyttää pienintä tehokasta annosta.

#### **Lisälääkkeenä vaikean masennuksen masennusjaksojen hoidossa:**

Depotmuotoinen ketiapiini annostellaan ennen nukkumaanmenoa. Hoidon aloitusvaiheessa vuorokausiannos on 50 mg ensimmäisenä ja toisena hoitopäivänä, ja 150 mg kolmantena ja neljäntenä hoitopäivänä. Valmisteen antidepressiivinen vaikutus todettiin annoksilla 150 ja 300 mg/vrk lyhytkestoisissa tutkimuksissa, joissa sitä käytettiin lisälääkkeenä (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. Siksi lääkärin on varmistettava, että hoito toteutetaan pienimmällä tehokkaalla annoksella (alkaen 50 mg/vrk). Vuorokausiannoksen suurentamisen 150 mg:sta 300 mg:aan pitää perustua potilaan yksilöllisesti arvioituun tarpeeseen.

#### **Siirtyminen nopeavaikutteisista ketiapiinitableteista depottabletteihin:**

Annostelun helpottamiseksi potilaat, joita hoidetaan useampaan annokseen jaetuilla nopeavaikutteisilla ketiapiinitableteilla, voidaan siirtää depotmuotoiseen ketiapiiniin, jolloin aiempaa hoitoa vastaava kokonaisvuorokausiannos otetaan kerran päivässä. Yksilöllinen annoksen sovittaminen voi olla tarpeen.

### **Iäkkäät:**

Muiden psykoosi- ja masennuslääkkeiden tavoin depotmuotoisen ketiapiinin antaminen iäkkäille potilaille vaatii varovaisuutta etenkin hoidon alussa. Depotmuotoisen ketiapiinin annoksen säätämiseen on ehkä varattava enemmän aikaa, ja päivittäinen hoitoannos on ehkä pienempi kuin nuoremmilla potilailla. Ketapiinin keskimääräinen plasmapuhdistuma on iäkkäillä potilailla 30–50 % pienempi kuin nuoremmilla potilailla. Iäkkäiden potilaiden hoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk. Annosta voidaan suurentaa 50 mg/vrk kerrallaan tehokkaaseen annokseen asti potilaan yksilöllisestä kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä riippuen.

Vaikeaa masennusta sairastavien iäkkäiden potilaiden vaikeiden masennusjaksojen hoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk hoitopäivinä 1–3. Annos voidaan nostaa tasolle 100 mg/vrk neljäntenä hoitopäivänä ja tasolle 150 mg/vrk kahdeksantena hoitopäivänä. Hoito toteutetaan pienimmällä tehokkaalla annoksella (alkaan 50 mg/vrk). Jos annos on potilaan yksilöllisen arvioinnin perusteella suurennettava tasolle 300 mg/vrk, tämän saa tehdä aikaisintaan 22. hoitopäivänä.

Tehoa ja turvallisuutta yli 65-vuotiaiden potilaiden kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien masennusvaiheiden hoidossa ei ole arvioitu.

### **Munuaisten vajaatoimintapotilaat:**

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

### **Maksan vajaatoimintapotilaat:**

Ketiapiini metaboloituu suurelta osin maksassa. Siksi depotmuotoista ketiapiinia on annettava varoen potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoimintaa, etenkin hoidon alussa. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk. Annosta voidaan suurentaa 50 mg/vrk kerrallaan tehokkaaseen annokseen asti potilaan yksilöllisestä kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä riippuen.

### **Pediatriset potilaat:**

Depotmuotoista ketiapiinia ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon, sillä valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa. Lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2

Valmisteesta on saatavana myös muita vahvuuksia, mikäli hoidon toteuttaminen nykyisillä vahvuuksilla ei ole järkevää/mahdollista.

### Antotapa

Depotmuotoinen ketiapiini otetaan kerran vuorokaudessa ilman ruokaa. Tabletit niellään kokonaisina, eikä niitä saa jakaa, pureskella tai murskata.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sytokromi P450 3A4 -estäjien, kuten HIV-proteaasineestäjien, atsolisienilääkkeiden, erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. (Ks. kohta 4.5).

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

Koska depotmuotoisella ketiapiinilla on useita käyttöaiheita, sen turvallisuus on arvioitava potilaskohtaisesti diagnoosin ja käytetyn annoksen perusteella.

Valmisteen pitkäaikaistehoa ja -turvallisuutta vaikeaa masennusta sairastavien potilaiden lisälääkkeenä ei ole tutkittu. Aikuispotilaiden monoterapian pitkäaikaistehoa ja -turvallisuutta on kuitenkin tutkittu (ks. kohta 5.1).

### **Pediatriiset potilaat:**

Ketiapiinia ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon, sillä valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa. Kliinisten ketiapiinitutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) lisäksi tiettyjä haittatapahtumia (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuden nousua, oksentelua, riniittiä ja pyörtymistä) ilmeni lapsilla ja nuorilla useammin kuin aikuisilla tai ne saattavat vaikuttaa lapsiin ja nuoriin eri tavalla kuin aikuisiin (ekstrapyramidaalioireet ja ärtyneisyys). Lisäksi lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, jota ei ole havaittu aiemmissa aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Lapsilla ja nuorilla on todettu myös kilpirauhasen toiminnan muutoksia.

Ketiapiinihoidon pitkäaikaisturvallisuutta kasvun ja kypsymisen osalta ei ole tutkittu 26 viikkoa pidemmältä ajalta. Valmisteen pitkäaikaisvaikutuksia kognitiiviseen ja behavioraaliseen kehitykseen ei tunneta.

Lapsilla ja nuorilla esiintyi ekstrapyramidaalioireita ketiapiiniryhmässä lumeryhmää yleisemmin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui skitsofrenian sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen ja masennusvaiheen vuoksi hoidossa olleita potilaita (ks. kohta 4.8).

### **Itsemurha/itsetuhoiset ajatukset tai kliinisen tilan huononeminen:**

Masennukseen liittyy suurentunut itsetuhoisten ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan (itsetuhoisten tapahtumien) riski, kunnes potilaan tila kohenee merkittävästi (remissio). Potilaiden vointi ei välttämättä parane ensimmäisten tai useampien hoitoviikkojen kuluessa, joten potilaita on seurattava tiiviisti kunnes paranemista havaitaan. Yleisen kliinisen kokemuksen mukaan itsemurhan riski saattaa suurentua toipumisen varhaisessa vaiheessa.

Hoidettavaan sairauteen liittyvien, yleisesti tunnettujen riskitekijöiden vuoksi lääkärin on huomioitava mahdollinen itsetuhoisten tapahtumien riski myös ketiapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen.

Itsetuhoisten tapahtumien riski voi suurentua myös muissa psykiatrisissa tiloissa, joiden hoitoon ketiapiinia määrätään. Näiden tilojen yhteydessä voi esiintyä myös vaikeita masennusjaksoja. Siksi muita psyykkisiä häiriöitä sairastavien potilaiden kohdalla on noudatettava samoja varotoimenpiteitä kuin vaikeasti masentuneita potilaita hoidettaessa.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut itsetuhoisia tapahtumia, tai joilla on ollut merkittävässä määrin itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suurentunut itsemurha-ajatusten ja -yritysten riski. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa masennuslääkkeitä annettiin psykiatrisia häiriöitä sairastaville aikuispotilaille, osoitti itsetuhoisen käyttäytymisen riskin suurenemista alle 25-vuotiailla masennuslääkkeitä saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin verrattuna.

Lääkehoitoa saavia ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin hoidon alkuvaiheessa ja annosmuutosten jälkeen. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) neuvotaan tarkkailemaan kliinisen tilan huononemisen, itsetuhoisen käyttäytymisen tai itsemurha-ajatusten ja muiden epätavallisten käyttäytymismuutosten merkkejä ja kehoitetaan hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos tällaisia oireita esiintyy.

Lyhytkestoisemmissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaikeita masennusjaksoja sairastavien, ketiapiinihoitoa saaneiden nuorten aikuisten (alle 25-vuotiaiden) itsetuhoisten

tapahtumien riski suureni lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (3,0 % vs. 0 %). Kliinisissä tutkimuksissa vaikeaa masennusta sairastavien nuorten aikuisten (alle 25-vuotiaiden) 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:**

Ketiapiinihoitoon liittyi enemmän ekstrapyramidaalioireita kuin lumelääkkeeseen lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa aikuispotilaat saivat hoitoa kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaikeisiin masennusvaiheisiin ja vaikeaan masennukseen (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 esiintymistodennäköisyys on suurimmillaan ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Annoksen suurentamisesta voi olla haittaa potilaille, joille kehittyy tällaisia oireita.

#### **Tardiivi dyskinesia:**

Jos tardiivin dyskinesian merkkejä ja oireita ilmaantuu, on harkittava ketiapiiniannoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista. 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, joissa hoidettiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta ja vaikeaa masennusta sairastavia potilaita, oireet kehittyivät yleensä kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana ja olivat vaikeusasteeltaan enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita.

Potilaat, jotka kokevat voimakasta uneliaisuutta, saattavat tarvita säännöllisempää seurantaa vähintään 2 viikon ajan oireiden alkamisesta tai kunnes uneliaisuusoireet helpottuvat. Hoidon lopettamista on ehkä harkittava.

#### **Ortostaattinen hypotension:**

Ketiapiinihoidon yhteydessä on esiintynyt ortostaattista hypotensiota ja siihen liittyvää huimausta (ks. kohta 4.8), joka uneliaisuuden tapaan on yleensä alkanut alkuvaiheen annostitruuksen aikana. Tämä voi suurentaa tapaturmien (kaatumisen) riskiä etenkin iäkkäillä potilailla. Siksi potilaita on kehoitettava olemaan varovaisia, kunnes he tietävät, miten lääkitys heihin vaikuttaa.

Ketiapiinia on annettava varoen potilaille, joilla tiedetään olevan jokin sydän- tai verisuonitauti, aivoverenkiertosairaus tai jokin muu hypotensiolle altistava tila. Annoksen pienentämistä tai hitaampaa titraamista pitää harkita erityisesti, jos ortostaattista hypotensiota ilmenee potilailla, joilla on perussairautena jokin sydän- tai verisuonitauti.

#### **Uniapneaoireyhtymä:**

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

#### **Kouristuskohtaukset:**

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ketiapiini- ja lumehoitoa saavien potilaiden välillä ei havaittu eroa

kouristusten yleisyydessä. Kouristuskohtausten ilmaantuvuudesta potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia, ei ole tietoa. Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8).

#### **Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä:**

Muiden psykoosilääkkeiden tavoin myös ketiapiinin käytön yhteydessä on esiintynyt pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää (ks. kohta 4.8). Sen kliinisiä ilmentymiä ovat mm. kuume, psyykkisen tilan muutokset, lihasjäykkyys, autonominen epävakaus ja kreatiinifosfokinaasiarvon nousu. Tällaisissa tapauksissa ketiapiinihoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa.

#### **Vaikea neutropenia ja agranulosytoosi:**

Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiiliarvo  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) on raportoitu ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmat vaikeat neutropeniatapaukset on todettu ketiapiinihoidon ensimmäisinä kuukausina. Ilmeistä yhteyttä annokseen ei ole todettu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Mahdollisia neutropenian riskitekijöitä ovat mm. hoitoa edeltävä valkosolujen niukkuus ja aiempi lääkityksen aiheuttama neutropenia. Joitakin tapauksia on kuitenkin ilmennyt potilailla, joilla ei ole ennestään riskitekijöitä. Ketapiinihoito pitää lopettaa, jos potilaan neutrofiiliarvo on  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Potilasta on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta, ja neutrofiiliarvoa on seurattava (kunnes arvo on  $> 1,5 \times 10^9/l$ ). (Ks. kohta 5.1).

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

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

#### **Antikolinergiset (muskariiniset) vaikutukset:**

Ketiapiinin aktiivinen metaboliitti norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptorin alatyyppeihin. Tämän vuoksi suositusten mukainen ketiapiinin käyttö saattaa johtaa antikolinergisiin haittavaikutuksiin, kun sitä käytetään samanaikaisesti muiden antikolinergisiä vaikutuksia omaavien lääkkeiden kanssa, ja yliannostustapauksissa.

Ketiapiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat lääkkeitä, joilla on antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. Ketapiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai on ollut virtsaumpi, kliinisesti merkittävä eturauhasen liikakasvu, suolentukkeuma tai sen kaltainen tila, kohonnut silmänpaine tai ahdaskulmaglaukooma (ks. kohdat 4.5, 4.8, 5.1 ja 4.9).

#### **Yhteisvaikutukset:**

Ks. myös kohta 4.5.

Jos ketiapiinia käytetään samanaikaisesti maksaentsyymejä voimakkaasti indusoivien lääkkeiden kuten karbamatsepiinin tai fenytoiinin kanssa, ketiapiinin pitoisuudet plasmassa pienenevät merkittävästi. Tämä voi vaikuttaa ketiapiinihoidon tehoon. Jos potilas käyttää maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, ketiapiinihoidon saa aloittaa vain jos lääkäri katsoo, että ketiapiinihoidon hyödyt ovat maksaentsyymejä indusoivan lääkkeen lopettamiseen liittyviä riskejä suuremmat. On tärkeää, että mahdolliset muutokset tällaisen indusorin käytössä tehdään vähitellen. Tarvittaessa maksaentsyymejä indusoiva lääke tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaattilla).

#### **Paino:**

Painonnousua on ilmoitettu ketiapiinihoitoa saavilla potilailla. Sitä pitää seurata ja hoitaa kliinisen käytännön sekä psykoosilääkkeitä koskevien ohjeiden mukaisesti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

**Hyperglykemia:**

Hyperglykemiaa ja diabeteksen puhkeamista tai pahenemista, johon joskus liittyy ketoasidoosi tai kooma, on ilmoitettu harvoin. Myös joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa ilmoitettiin edeltävää painonnousua, joka saattaa olla altistava tekijä. Psykoosilääkkeitä koskevien ohjeiden mukainen kliininen seuranta on suositeltavaa. Millä tahansa psykoosilääkkeellä (myös ketiapiinilla) hoidettavia potilaita on seurattava hyperglykemian merkkien ja oireiden (mm. polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikkous) varalta. Potilaita, joilla on diabetes mellitus tai sen riskitekijöitä, on seurattava säännöllisesti verensokeritasapainon heikkenemisen varalta. Painoa pitää seurata säännöllisesti.

**Lipidit:**

Ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on todettu triglyseridi-, LDL- ja kokonaiskolesterolipitoisuuksien nousua ja HDL-kolesterolipitoisuuksien laskua (ks. kohta 4.8). Lipidiarvojen muutokset hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla.

**QT-ajan pidentyminen:**

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteyhteenvedon mukaisessa käytössä ketiapiiniin ei ole liittynyt pysyvää absoluuttisen QT-ajan pidentymistä. Markkinoilletulon jälkeen ketiapiinilla on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 4.8) ja yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9). Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä ketiapiinia potilaille, joilla on jokin sydän- tai verisuonitauti tai joiden suvussa on esiintynyt QT-ajan pidentymistä. Varovaisuutta on noudatettava myös määrättäessä ketiapiinia joko QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden tai muiden psykoosilääkkeiden kanssa. Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita ja potilaita, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä, kongestiivinen sydämen 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.

**Vieroitusoireet:**

Akuutteja vieroitusoireita, kuten unettomuutta, pahoinvointia, päänsärkyä, ripulia, oksentelua, huimausta ja ärtyneisyyttä on ilmoitettu ketiapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen. Lääkehoito olisi hyvä lopettaa vähitellen, vähintään 1–2 viikon kuluessa (ks. kohta 4.8).

**Väärinkäyttö ja päihdekäyttö:**

Väärinkäyttö- ja päihdekäyttötapauksia on raportoitu. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä ketiapiinia potilaille, joiden taustatiedoissa on alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

**Iäkkäiden potilaiden dementiaan liittyvä psykoosi:**

Ketiapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

Aivoverisuoniin liittyvien haittatapahtumien riski noin kolminkertaistui satunnaistetuissa ja lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa dementiapotilaille annettiin epätyypillisiä psykoosilääkkeitä. Suurentuneen riskin mekanismeja ei tunneta. Riskin suureneminen on mahdollista myös muita psykoosilääkkeitä käytettäessä ja muissa potilasryhmissä. Ketiapiinia on annettava varoen potilaille, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Epätyypillisten psykoosilääkkeiden meta-analyysissä dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla iäkkäillä potilailla ilmoitettiin kuolleisuusriskin suurenemista lumehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna. Kahdessa samalla potilasryhmällä (n = 710, keski-ikä 83 vuotta, vaihteluväli 56–99 vuotta) tehdyssä, 10 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa ketiapiinitutkimuksessa kuolleisuus oli ketiapiiniryhmässä 5,5 % ja lumeryhmässä 3,2 %. Näissä tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden kuolemat johtuivat monista eri syistä,

jotka olivat odotettavissa tässä potilasryhmässä.

#### **Dysfagia:**

Ketiapiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketiapiinia on annettava 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 ilmoitettu psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Koska psykoosilääkkeitä saavilla potilailla on usein hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen ketiapiinihoidon aloittamista sekä hoidon aikana, ja ennaltaehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

#### **Haimatulehdus:**

Haimatulehdistusta on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Vaikka kaikki tapaukset eivät johdukaan osittain muista riskitekijöistä, monet markkinoille tulon jälkeen saadut raportit koskevat potilaita, joilla on tunnettuja haimatulehdukseen liittyviä tekijöitä, kuten kohonneet triglyseridiarvot (ks. kohta 4.4), sappikiviä ja alkoholin käyttöä.

#### **Muuta tietoa:**

Ketiapiinin yhteiskäytöstä natriumvalproaatin tai litiumin kanssa akuuttien keskivaikkeiden tai vaikeiden maniavaiheiden hoidossa on rajallisesti tietoa. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen kolmannella hoitoviikolla.

#### **Laktoosi:**

Quetiapiin Sandoz sisältää laktoosia. Potilaat, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin/galaktoosin imeytymishäiriö, eivät saa käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

Ketiapiinin primaarien keskushermostovaikutusten vuoksi ketiapiinia on käytettävä 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 -entsyymi vastaa pääasiassa ketiapiinin sytokromi P450 -välitteisestä metaboliasta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ketiapiinin (annos 25 mg/vrk) ja ketokonatsolin (CYP3A4:n estäjä) samanaikainen käyttö suurensi ketiapiinin AUC-arvon 5–8-kertaiseksi. Tämän perusteella ketiapiinin ja CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Greippimehun nauttimista ketiapiinihoidon aikana ei myöskään suositella.

Eräissä ennen karbamatsepiinihoitoa ja sen aikana annettavan ketiapiinin farmakokinetiikkaa arvioineissa moniannostutkimuksissa havaittiin, että karbamatsepiinin (tunnettu maksaentsyymi-indusori) ja ketiapiinin samanaikainen käyttö lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa. Puhdistuman lisääntyminen pienensi (AUC-arvona mitatun) systeemisen ketiapiinialtistuksen keskimäärin 13 %:iin pelkän ketiapiinihoidon



aikana mitatuista arvoista. Joillakin potilailla vaikutus oli tätäkin suurempi. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena ketiapiiinin pitoisuudet plasmassa voivat jäädä pienemmiksi, mikä saattaa vaikuttaa ketiapiinihoidon tehoon. Ketiapiiinin ja fenytoiinin (toinen mikrosomaalisia entsyymejä indusoiva lääke) samanaikainen käyttö lisäsi ketiapiiinin puhdistumaa huomattavasti (noin 450 %). Jos potilas käyttää maksaentsyymejä indusioivia lääkkeitä, ketiapiinihoidon saa aloittaa vain jos lääkäri katsoo, että ketiapiinihoidon hyödyt ovat maksaentsyymejä indusoivan lääkkeen lopettamiseen liittyviä riskejä suuremmat. On tärkeää, että mahdolliset muutokset tällaisen indusoin käytössä tehdään vähitellen. Tarvittaessa maksaentsyymejä indusoiva lääke tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaattilla) (ks. kohta 4.4).

Ketiapiiinin farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi, kun samanaikaisesti käytettiin masennuslääke imipramiinia (tunnettu CYP2D6:n estäjä) tai masennuslääke fluoksetiinia (tunnettu CYP3A4:n ja CYP2D6:n estäjä).

Ketiapiiinin farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi, kun samanaikaisesti käytettiin risperidonia tai haloperidolia (psykoosilääkkeitä). Ketiapiiinin ja tioridatsiinin samanaikainen käyttö lisäsi kuitenkin ketiapiiinin puhdistumaa noin 70 %.

Simetidiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut ketiapiiinin farmakokinetiikkaan.

Ketiapiiinin ja litiumin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut litiumin farmakokinetiikkaan.

Kun kuuden viikon pituisessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin litiumin ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen yhdistelmää lumelääkkeen ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen 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)

Natriumvalproaatin ja ketiapiiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut kliinisesti merkittävässä määrin kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikkaan. Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa lapsille ja nuorille annettiin valproaattia, ketiapiinia tai molempia, leukopenian ja neutropenian ilmaantuvuus oli yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä suurempaa kuin monoterapiaryhmissä.

Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaarilääkkeiden kanssa ei ole tehty.

Varovaisuutta on noudatettava, kun ketiapiinia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään voivan aiheuttaa elektrolyytitasapainon häiriöitä tai pidentävän QT-aikaa.

Ketiapiinia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu vääriä positiivisia tuloksia metadonia ja trisyklisiä masennuslääkkeitä määrittävissä entsyymi-immunoanalyyseissä. Kyseenalaiset entsyymi-immunoanalyyseiden tulokset on suositeltavaa vahvistaa asianmukaisilla kromatografisilla menetelmillä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

#### *Ensimmäinen raskauskolmannes*

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

### *Kolmas raskauskolmannes*

Psykoosilääkkeille (myös ketiapiinille) viimeisen raskauskolmannuksen 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 on seurattava huolellisesti.

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

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

Primaarien keskushermostovaikutustensa takia ketiapiini saattaa häiritä valppautta vaativaa toimintaa. Siksi potilaita kehoitetaan välttämään autolla ajamista tai koneiden käyttöä, kunnes heidän yksilöllinen herkkyytensä tällaisille vaikutuksille on selvitetty.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### **Turvallisuusprofiilin yhteenveto**

Yleisimpiä ketiapiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ( $\geq 10\%$ ) ovat uneliaisuus, huimaus, päänsärky, suun kuivuminen, lääkehoidon lopettamisoireet, seerumin triglyseridipitoisuuden suureneminen, kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolipitoisuuksien) suureneminen, HDL-kolesterolipitoisuuksien pieneneminen, painonnousu, hemoglobiiniarvojen pieneneminen ja ekstrapyramidaalioireet.

### **Haittavaikutukset taulukkomuodossa**

Ketiapiinihoidon yhteydessä ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyydet on taulukoitu alla (Taulukko 1) The Council for International Organizations of Medical Sciences -järjestön (CIOMS III Working Group; 1995) suosittelmassa muodossa.

### **Taulukko 1. Ketapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset.**

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

<b>Einjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	Hemoglobiini-arvojen pieneneminen <sup>22</sup>	Leukopenia <sup>1,28</sup> , neutrofiili-arvojen pieneneminen, eosinofiili-arvojen suureneminen <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> , trombositopenia, anemia, trombosyyttiarvojen pieneneminen <sup>13</sup>	Agranulosytoosi <sup>26</sup>		

<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot)		Anafylaktinen reaktio <sup>5</sup>	
<b>Umpieritys</b>		Hyperprolaktinemia <sup>15</sup> , kokonais-T <sub>4</sub> -pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , vapaan T <sub>4</sub> :n pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , kokonais-T <sub>3</sub> -pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , TSH-pitoisuuksien nousu	Vapaan T <sub>3</sub> :n pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , hypotyreoosi <sup>21</sup>		Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Seerumin triglyseridipitoisuuksien nousu <sup>10,30</sup> , kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolin) nousu <sup>11,30</sup> , HDL-kolesterolipitoisuuksien lasku <sup>17,30</sup> , painon nousu <sup>8,30</sup>	Lisääntynyt ruokahalu, verensokeriarvojen suureneminen hyperglykemia tasolle <sup>6,30</sup>	Hypонатremia <sup>19</sup> , diabetes <sup>1,5</sup> , diabeteksen paheneminen	Metabolinen oireyhtymä <sup>29</sup>		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Epänormaalit unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhokäyttäytyminen <sup>20</sup>		Unissakävely ja muut samantyyppiset reaktiot, esim. unissa puhuminen ja syöminen		
<b>Hermosto</b>	Huimaus <sup>4,16</sup> , uneliaisuus <sup>2,16</sup> , päänsärky, ekstrapyramidaalioireet <sup>1,21</sup>	Dysartria	Kouristukset <sup>1</sup> , levottomat jalat – syndrooma, tardiivi dyskinesia <sup>1,5</sup> , pyörtymisen <sup>4,16</sup>			
<b>Sydän</b>		Takykardia <sup>4</sup> , sydämentykytyys <sup>23</sup>	QT-ajan piteneminen <sup>1,12,18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			
<b>Silmät</b>		Näköhäiriöt				
<b>Verisuonisto</b>		Ortostaattinen hypotensio <sup>4,16</sup>		Laskimotukos <sup>1</sup>		

<b>Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Hengenahdistus <sup>23</sup>	Riniitti			
<b>Ruoan- sulatus- elimistö</b>	Suun kuivuminen	Ummetus, dyspepsia, oksentelu <sup>25</sup>	Dysfagia <sup>7</sup>	Haimatulehdus <sup>1</sup> , suolitukos/ileus		
<b>Maksa ja sappi</b>		Seerumin alaniiniaminot ransferaasi- arvojen (ALAT) nousu <sup>3</sup> , gamma-GT- pitoisuuksien suurenemine n <sup>3</sup>	Seerumin aspartaattitran- saminaasi- arvojen (ASAT) nousu <sup>3</sup>	Keltatauti <sup>5</sup> , maksatulehdus		
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>					Angio- edeema <sup>5</sup> , Stevens- Johnsonin oireyhtymä <sup>5</sup>	Toksinen epidermaaline n nekrolyysi, erythema multiforme, yleisoireinen eosinofilinen oireyhtymä (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>					Rabdomyolyysi	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsauampi			
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataali- kauteen liittyvät haitat</b>						Vastasyntyneen lääkeaine- vieroitusoireyhtymä <sup>31</sup>
<b>Sukupuoli- elimet ja rinnat</b>			Seksuaalinen toimintahäiriö	Priapismi, galaktorrea, rintojen turpoaminen, kuukautishäiriöt		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Lääkehoidon lopettamisoi- ret <sup>1,9</sup>	Lievä voimattomuus , perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume		Maligni neuroleptioireyhtymä <sup>1</sup> , hypotermia		
<b>Tutkimukset</b>				Lisääntynyt veren kreatiinfosfokinaasi <sup>14</sup>		

1. Ks. kohta 4.4.

2. Uneliaisuutta voi esiintyä etenkin kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mutta se yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.

3. Joillakin ketiapiinia saavilla potilailla on todettu oireetonta seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) tai gamma-GT-arvojen nousua (nousu normaalista tasolle >3X ULN koska tahansa). Nämä arvot yleensä korjaantuivat ketiapiinihoidon jatkuessa.
4. Muiden adrenergisia alfa1-reseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden tavoin ketiapiini aiheuttaa usein ortostaattista hypotensiota, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillakin potilailla pyörtymistä, etenkin alkuvaiheen annostitruuksen aikana. (Ks. kohta 4.4).
5. Näiden haittavaikutusten esiintyvyyksiluvut perustuvat yksinomaan ketiapiinin nopeavaikutteisen lääkemuodon markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin.
6. Verensokerin paastoarvo  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) tai ei-paastoarvo  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) vähintään kerran.
7. Lumelääkkeeseen verrattuna ketiapiinin käytön yhteydessä on todettu lisääntyneitä dysfagiaa vain kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheita koskeneissa tutkimuksissa.
8. Painonnousu lähtötilanteeseen verrattuna > 7 %. Esiintyy lähinnä aikuisilla ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.
9. Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita selvittämissä akuuteissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, huimaus ja ärtyneisyys. Näiden oireiden ilmaantuvuus väheni merkittävästi, kun lääkityksen lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
10. Triglyseridiarvo  $\geq 2,258$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) ( $\geq 18$ -vuotiaat potilaat) tai  $\geq 1,694$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl) (< 18-vuotiaat potilaat) vähintään kerran.
11. Kolesteroliarvo  $\geq 6,2064$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl) ( $\geq 18$ -vuotiaat potilaat) tai  $\geq 5,172$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (< 18-vuotiaat potilaat) vähintään kerran. LDL-kolesteroliarvon nousua  $\geq 0,769$  mmol/l ( $\geq 30$  mg/dl) on todettu hyvin yleisesti. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli 1,07 mmol/l (41,7 mg/dl).
12. Ks. jäljempänä oleva teksti.
13. Trombosyyttiarvo  $\leq 100 \times 10^9/l$  vähintään kerran.
14. Perustuu kliinisten tutkimusten haittavaikutusraportteihin veren kreatiinifosfokinaasiarvon noususta, jolla ei ollut yhteyttä pahanlaatuiseen neuroleptioireyhtymään.
15. Prolaktiiniarvo (> 18-vuotiaat potilaat): miehet > 20  $\mu\text{g/l}$  (> 869,56 pmol/l); naiset > 30  $\mu\text{g/l}$  (> 1304,34 pmol/l) milloin tahansa.
16. Voi aiheuttaa kaatumisen.
17. HDL-kolesteroliarvo: miehet < 1,025 mmol/l (40 mg/dl); naiset < 1,282 mmol/l (50 mg/dl) milloin tahansa.
18. Potilaat, joiden QTc-aika muuttui < 450 ms:sta  $\geq 450$  ms:iin ja pidentyminen oli  $\geq 30$  ms. Ketiapiinilla tehdyissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja niiden potilaiden ilmaantuvuus, joiden arvot muuttuivat kliinisesti merkittäväälle tasolle, olivat samaa luokkaa sekä ketiapiinilla että lumelääkkeellä.
19. Muutos tasolta > 132 mmol/l tasolle  $\leq 132$  mmol/l vähintään kerran.
20. Itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä on ilmoitettu ketiapiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
21. Ks. kohta 5.1.
22. Hemoglobiiniarvon laskua tasolle  $\leq 130$  g/l (8,07 mmol/l) miehillä ja  $\leq 120$  g/l (7,45 mmol/l) naisilla vähintään yhdessä mittauksessa esiintyi 11 %:lla ketiapiiniryhmien potilaista kaikissa tutkimuksissa ja myös avoimissa jatkotutkimuksissa. Näillä potilailla hemoglobiiniarvon suurin lasku ajankohdasta riippumatta oli keskimäärin 15 g/l.
23. Nämä ilmoitukset koskivat usein potilaita, joilla oli takykardiaa, huimausta, ortostaattista hypotensiota ja perussairautena sydäntauti tai hengityselimistön sairaus.
24. Perustuu normaalien lähtöarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Kokonais-T<sub>4</sub>-pitoisuuksien, vapaan T<sub>4</sub>-n

- pitoisuuksien, kokonais-T<sub>3</sub>-pitoisuuksien ja vapaan T<sub>3</sub>:n pitoisuuksien muutosten määritelmänä oli < 0,8 x normaaliarvojen 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 lähtöarvosta ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l arvoon < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l milloin tahansa hoidon aikana ja potilaisiin, joilla oli vaikea neutropenia (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) ja infektio kaikkien kliinisten ketiapiinitutkimusten aikana (ks. kohta 4.4).
  27. Perustuu normaalien lähtöarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Eosinofiilien muutosten määritelmänä oli > 1 x 10<sup>9</sup> solua/l milloin tahansa.
  28. Perustuu normaalien lähtöarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Valkosolumäärän muutosten määritelmänä oli ≤ 3 x 10<sup>9</sup> solua/l milloin tahansa.
  29. Perustuu metabolisen oireyhtymän hättävähaittavaikutuksiin missä tahansa ketiapiinitutkimuksessa.
  30. Kliinisissä tutkimuksissa joillakin potilailla havaittiin pahenemista useissa aineenvaihduntaan liittyvissä tekijöissä (paino, verensokeri ja lipidit) (ks. kohta 4.4).
  31. Ks. kohta 4.6.
  32. Saattaa ilmetä hoitoa aloitettaessa tai pian sen jälkeen, ja liittyä matalaan verenpaineeseen tai pyörtymiseen. Esiintymistiheys perustuu kaikissa ketiapiinilla tehtyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettuihin bradykardiaa ja siihen liittyviä tapahtumia koskeneisiin hättävähaittavaikutuksiin.

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on todettu QT-ajan pidentymistä, kammioarytmioita, selittämättömiä äkkikuolemia, sydämenpysähdyksiä ja kääntyvien kärkien takykardiaa, joita pidetään luokkavaikutuksina.

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

### Pediatriset potilaat

Edellä kuvattuja aikuisilla esiintyneitä hättävähaittavaikutuksia voi esiintyä myös lapsilla ja nuorilla. Seuraavassa taulukossa (Taulukko 2) on yhteenveto niistä hättävähaittavaikutuksista, joita on ilmoitettu lapsilla ja nuorilla (10–17-vuotiailla) yleisemmin kuin aikuisilla tai joita ei ole todettu aikuisilla.

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

Hättätapahtumien yleisyys esitetään seuraavasti: Hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (> 1/100, < 1/10), melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100), harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

- (1) Prolaktiiniarvo (< 18-vuotiaat potilaat): pojat > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l); tytöt > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) milloin tahansa. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiiniarvo nousi tasolle > 100 µg/l.
- (2) Perustuu kliinisesti merkitsevät kynnyksarvot ylittäviin muutoksiin (Yhdysvaltain terveysviraston [NIH] kriteerien mukaan) tai systolisen (> 20 mmHg) tai diastolisen (> 10 mmHg) verenpaineen nousuun ajankohdasta riippumatta kahdessa akuutissa 3–6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.
- (3) .Huom. Esiintymistiheys on samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta lasten ja nuorten ärtyneisyydellä voi olla eri kliininen merkitys kuin aikuisilla.
- (4) Ks.kohta 5.1

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty- haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### **Oireet**

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

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

### **Yliannostuksen hoito**

Ketiapiinille ei ole mitään spesifistä vastalääkettä. Vaikeissa tapauksissa on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta. Tehohoito on suositeltavaa: potilaan hengitystiet pidetään avoimina, riittävä hapen saanti ja ventilaatio on varmistettava, ja sydämen ja verenkierron toimintaa on seurattava ja tuettava.

Julkaistun kirjallisuuden perusteella potilaille, joilla on delirium ja agitaatiota ja selviä antikolinergisiä oireita, voidaan antaa 1–2 mg fysostigmiinia (jatkuva EKG-seurannassa). Tätä ei suositella standardihoidoksi, koska fysostigmiinilla on mahdollisesti negatiivinen vaikutus sydämen 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.

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

Hitaasti vapautuvan ketiapiinin yliannostuksen yhteydessä on ilmoitettu besoaarin muodostusta mahalaukussa, ja asianmukaista diagnostista kuvantamista suositellaan potilaan jatkohoidon suunnittelemiseksi. Joissakin tapauksissa lääkityksen aiheuttama besoaari on onnistuttu poistamaan endoskooppisesti.

Tiivistä lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa on jatkettava potilaan toipumiseen asti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi:

Ketiapiini on epätyypillinen antipsykoottinen aine. Ketapiini ja sen aktiivinen metaboliitti ihmisen plasmassa, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. Ketapiini ja norketiapiini sitoutuvat aivojen serotoniini- (5HT<sub>2</sub>) ja dopamiini D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Reseptorinsalpauksessa on havaittavissa suurempi selektiivisyys 5HT<sub>2</sub>-reseptoreihin kuin D<sub>2</sub>-reseptoreihin, minkä arvellaan myötävaikuttavan ketiapiinin kliinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten pieneen todennäköisyyteen verrattuna tyypillisiin psykoosilääkkeisiin. Ketapiini ja norketiapiini sitoutuvat merkityksettömässä määrin bentsodiatsepiinireseptoreihin, mutta voimakkaasti histaminergisiin ja alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja kohtalaisesti alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Ketapiini sitoutuu myös vähäisessä määrin tai ei sitoudu lainkaan muskariinireseptoreihin. Sen sijaan norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptoreihin, mikä saattaa selittää sen antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. Noradrenaliinitransportterin (NET) estäminen ja norketiapiinin osittainen agonistinen vaikutus 5HT<sub>1A</sub> -reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa ketiapiinin tehoon depressiolääkkeenä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset:

Ketiapiini on aktiivinen antipsykoottista aktiivisuutta (esim. ehdollistunutta välttämistä) tutkivissa testeissä. Se estää myös dopamiiniagonistien vaikutuksia mitattuna joko käyttäytymisen perusteella tai elektrofysiologisesti ja suurentaa dopamiinin metaboliittien pitoisuuksia, mitä pidetään neurokemiallisena merkinä D<sub>2</sub>-reseptorien salpauksesta.

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, ketiapiinilla on tyypillisistä psykoosilääkkeistä poikkeava profiili. Ketapiini ei aiheuta dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen annostelun jälkeen. Ketapiini aiheuttaa vain lievän katalapsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorit tehokkaasti. Ketapiinin vaikutus kohdistuu selektiivisesti limbiseen järjestelmään, koska pitkäaikaisen annostelun jälkeen saavutetaan depolarisaation salpaus mesolimbisissä, mutta ei dopamiinia sisältävissä nigrostriataalineuroneissa. Ketapiini aiheuttaa häviävän vähän dystoniaaipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömillä kapusiiniapinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen (ks. kohta 4.8).



## **Kliininen teho:**

### **Skitsofrenia**

Depotmuotoisen ketiapiinin teho skitsofrenian hoidossa osoitettiin skitsofrenian DMS-IV-kriteerit täyttävillä potilailla tehdyssä 6 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa ja kliinisesti tasapainossa olevilla, skitsofreniaa sairastavilla avohoitopotilailla tehdyssä 6 viikon aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa nopeavaikutteinen ketiapiini vaihdettiin depotmuotoiseen ketiapiiniin.

Lumekontrolloidun tutkimuksen pääasiallisena tulosmuuttujana oli PANSS-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteen ja loppuarvioinnin välisenä aikana. Depotmuotoisen ketiapiinin (400 mg/vrk, 600 mg/vrk ja 800 mg/vrk) todettiin parantaneen psykoottisia oireita tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin lumelääkkeen. Vaikutus oli suurempi 600 mg:n ja 800 mg:n annoksilla kuin 400 mg:n annoksella.

Kuuden viikon aktiivikontrolloidussa vaihtotutkimuksessa pääasiallinen tulosmuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni tehottomuutta, eli tehon puutteen vuoksi hoidon keskeyttäneet potilaat tai potilaat, joiden PANSS-kokonaispisteet nousivat 20 % tai enemmän satunnaistamisen ja minkä tahansa käynnin välisenä aikana. Potilailla, jotka olivat hoitotasapainossa nopeavaikutteisen ketiapiinin annoksella 400–800 mg, hoidon teho säilyi kun lääkitys vaihdettiin vastaavaan annokseen depotmuotoista ketiapiinia kerran vuorokaudessa annosteltuna.

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa hoitotasapainossa olevilla skitsofreniapotilailla, jotka olivat saaneet ylläpitohoitona depotmuotoista ketiapiinia 16 viikon ajan, depotmuotoinen ketiapiini osoittautui tehokkaammaksi relapsien ehkäisyssä kuin lumelääke. Arvioitu relapsiriski 6 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen oli depotmuotoista ketiapiinia saaneessa ryhmässä 14,3 % ja lumeryhmässä 68,2 %. Keskimääräinen annos oli 669 mg. Mitään uusia depotmuotoisen ketiapiinin käyttöön liittyviä turvallisuuslöydöksiä ei todettu enintään 9 kuukautta (mediaani 7 kuukautta) kestäneen hoidon aikana. Etenkin ekstrapyramidaalioireisiin ja painonnousuun liittyvät haittatapahtumaraportit eivät lisääntyneet depotmuotoisen ketiapiinin pitkäaikaiskäytön yhteydessä.

### **Kaksisuuntainen mielialahäiriö**

Kahdessa keskivaikeiden tai vaikeiden mania vaiheiden hoitoa koskeneessa monoterapiatutkimuksessa ketiapiini osoittautui lumelääkettä tehokkaammaksi mania oireiden vähentämisessä 3 ja 12 hoitoviikon kohdalla. Myös 3 viikkoa kestäneessä lisätutkimuksessa depotmuotoisen ketiapiinin osoitettiin olevan merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampi. Depotmuotoisen ketiapiinin annos oli 400–800 mg/vrk. Keskimääräinen annos oli noin 600 mg/vrk. Saatavana on rajallisesti tietoa ketiapiinin yhteiskäytöstä natriumvalproaatin tai litiumin kanssa akuuttien keskivaikeiden tai vaikeiden mania vaiheiden hoidossa 3 ja 6 viikon kohdalla. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty. Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen kolmannella hoitoviikolla. Toisessa tutkimuksessa ei todettu additiivista vaikutusta viikolla 6.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui tyyppin I tai II kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavia potilaita, depotmuotoinen ketiapiini annoksena 300 mg/vrk laski MADRS-kokonaispisteitä tehokkaammin kuin lumelääke.

Lisäksi neljässä 8 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui tyyppin I tai II kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita, joilla oli sairauden keskivaikea tai vaikea masennusjakso, nopeavaikutteinen ketiapiini annoksena 300 mg ja 600 mg oli merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampi olennaisina tulostittareina arvioituna: näitä olivat keskimääräinen parannus MADRS-pisteissä ja hoitovaste, joka määriteltiin vähintään 50 %:n paranemiseksi MADRS-kokonaispisteissä lähtötilanteeseen verrattuna. Vaikutuksen voimakkuudessa ei ollut eroa 300 mg tai 600 mg nopeavaikutteista ketiapiinia saaneiden potilaiden välillä.

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

Ketiapiinin yhteiskäyttöä mielialantasaajien kanssa taudin uusiutumisen estossa selvitettiin kahdessa tutkimuksessa potilailla, joilla oli mania vaiheita, masennusvaiheita tai sekamuotoisia vaiheita. Ketapiiniyhdistelmähoito pidensi mielialatapahtumien (maniaoireet, sekamuotoiset oireet tai masennusoireet) uusiutumiseen kuluvaan aikaan enemmän kuin monoterapia mielialantasaajilla. Ketapiiniannos oli 400–800 mg/vrk jaettuna kahteen annokseen, ja potilaat saivat samanaikaisesti litiumia tai valproaattia.

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

Eräässä pitkäkestoisessa tutkimuksessa (enintään 2 vuoden hoito), jossa arvioitiin mania vaiheiden, masennusvaiheiden tai sekamuotoisten vaiheiden uusiutumisen estoa, ketiapiini pidensi kaikkien mielialatapahtumien (mania vaiheet, sekamuotoiset vaiheet tai masennusvaiheet) uusiutumiseen kuluvaan aikaan enemmän kuin lumelääke tyypin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla. Potilaita, joilla oli jokin mielialatapahtuma, oli ketiapiiniryhmässä 91 (22,5 %), lumeryhmässä 208 (51,5 %) ja litiumryhmässä 95 (26,1 %). Kun ketiapiinihoidolla vasteen saaneiden potilaiden joukossa verrattiin ketiapiinihoitoa jatkaneita potilaita ja litiumhoitoon siirtyneitä potilaita, ei vaihto litiumiin vaikuttanut mielialatapahtumien uusiutumiseen kuluvaan aikaan pidentävästi.

#### **Vaikeaan masennukseen liittyvät vaikeat masennusjaksot**

Kahteen lyhytkestoiseen (6 viikkoa kestäneeseen) tutkimukseen otettiin potilaita, joiden vaste vähintään yhdelle masennuslääkkeelle oli ollut riittämätön. Depotmuotoinen ketiapiini 150 mg ja 300 mg/vrk annettuna jatkuvan masennuslääkehoidon lisäksi (amitriptyliini, bupropioni, sitalopraami, duloksetiini, essitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini tai venlafaksiini) osoittautui masennusoireiden vähentämisessä pelkkää masennuslääkehoitoa paremmaksi, kun mittarina käytettiin MADRS-kokonaispistemäärän paranemista (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna 2–3,3 pistettä).

Pitkäaikaistehoa ja -turvallisuutta vaikeaa masennusta sairastavien potilaiden lisälääkkeenä ei ole tutkittu. Aikuispotilaiden monoterapian pitkäaikaistehoa ja -turvallisuutta on kuitenkin tutkittu (ks. jäljempänä).

Seuraavissa tutkimuksissa depotmuotoista ketiapiinia annettiin monoterapiana. Depotmuotoinen ketiapiini on kuitenkin tarkoitettu ainoastaan lisälääkkeeksi:

Kolmessa neljästä lyhytkestoisesta (enintään 8 viikkoa kestäneestä) monoterapiatutkimuksesta, joihin osallistui vaikeaa masennusta sairastavia potilaita, depotmuotoinen ketiapiini annoksena 50 mg/vrk, 150 mg/vrk ja 300 mg/vrk vähensi masennusoireita tehokkaammin kuin lumelääke, kun mittarina käytettiin Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale -asteikon (MADRS) kokonaispistemäärää (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna 2–4 pistettä).

Relapsien estoa selvittäneessä monoterapiatutkimuksessa masennusvaiheita sairastavat potilaat, joiden tila oli vakiintunut depotmuotoisen ketiapiinin vähintään 12 viikkoa kestäneen avoimen käytön aikana, satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa depotmuotoista ketiapiinia tai lumelääkettä enintään 52 viikon ajan. Depotmuotoisen ketiapiinin annos satunnaistetun vaiheen aikana oli keskimäärin 177 mg/vrk. Relapsien ilmaantuvuus oli depotmuotoista ketiapiinia saaneilla potilailla 14,2 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 34,4 %.

Lyhytkestoisessa (9 viikkoa kestäneessä) tutkimuksessa, johon osallistui vaikeaa masennusta sairastavia iäkkäitä (66–89-vuotiaita) potilaita, joilla ei ollut dementiaa, joustavasti annosteltu depotmuotoinen ketiapiini (50–300 mg/vrk) osoittautui lumelääkettä tehokkaammaksi masennusoireiden vähentämisessä, kun mittarina käytettiin MADRS-kokonaispistemäärän paranemista (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna -7,54). Tässä tutkimuksessa potilaat, jotka satunnaistettiin samaan depotmuotoista ketiapiinia, saivat 50 mg/vrk päivinä 1–3, ja annos voitiin tarvittaessa suurentaa tasolle 100 mg/vrk päivänä 4, tasolle 150 mg/vrk päivänä 8, ja enintään tasolle 300 mg/vrk kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Depotmuotoisen ketiapiinin keskimääräinen annos oli 160 mg/vrk. Ekstrapyramidaalioireita lukuun ottamatta (ks. kohta 4.8 ja kohta ”Kliininen turvallisuus” jäljempänä) kerran vuorokaudessa annosteltavan depotmuotoisen ketiapiinin siedettävyys oli iäkkäillä potilailla samaa luokkaa kuin aikuisilla (18–65-vuotiailla). Yli 75-vuotiaiden potilaiden osuus satunnaistetuista potilaista oli 19 %.

### **Kliininen turvallisuus:**

Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisilmaantuvuus oli samaa luokkaa kuin lumelääkkeellä (skitsofrenia: 7,8 % ketiapiinilla ja 8,0 % lumelääkkeellä; kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaihe: 11,2 % ketiapiinilla ja 11,4 % lumelääkkeellä). Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheita ja vaikeaa masennusta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ketiapiinihoitoa saaneilla potilailla esiintyi enemmän ekstrapyramidaalioireita kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheita koskevissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisilmaantuvuus oli 8,9 % ketiapiinihoitoa saaneilla ja 3,8 % lumehoitoa saaneilla potilailla. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa vaikeaa masennusta koskevissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisilmaantuvuus oli 5,4 % depotmuotoista ketiapiinia saaneilla ja 3,2 % lumehoitoa saaneilla potilailla. Lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla tehdyssä monoterapiatutkimuksessa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisilmaantuvuus oli 9,0 % depotmuotoista ketiapiinia saaneilla ja 2,3 % lumehoitoa saaneilla potilailla. Sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheissa että vaikeassa masennuksessa yksittäisten haittatapahtumien (esim. akatisia, ekstrapyramidaalioireet, vapina, dyskinesia, dystonia, levottomuus, tahattomat lihassupistukset, psykomotorinen yliaktiivisuus ja lihasjäykkyys) ilmaantuvuus ei ollut missään hoitoryhmässä yli 4 %.

Lyhytkestoisissa kiinteäannoksissa (50–800 mg/vrk) lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (kesto 3–8 viikkoa) keskimääräinen painonnousu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla vaihteli 0,8 kg:sta annoksella 50 mg/vrk 1,4 kg:aan annoksella 600 mg/vrk (annokseen 800 mg/vrk liittyi pienempää painonnousua) verrattuna lumehoitoa saaneilla potilailla todettuun 0,2 kg:n painonnousuun. Vähintään 7 %:n painonnousua esiintyi 5,3 %:lla ketiapiiniannosta 50 mg/vrk saaneista potilaista ja 15,5 %:lla ketiapiiniannosta 400 mg/vrk saaneista potilaista (annoksiin 600 mg/vrk ja 800 mg/vrk liittyi pienempää painonnousua) ja 3,7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Kuuden viikon pituinen satunnaistettu tutkimus, jossa verrattiin litiumin ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen yhdistelmää lumelääkkeen ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa osoitti, että pitkävaikutteisten ketiapiinitablettien ja litiumin yhdistelmä aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia 18 (22) (63 %) verrattuna pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen ja lumelääkkeen yhdistelmään (48 %). Turvallisuutta koskeneet tulokset osoittivat, että ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli suurempi litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (16,8 %) verrattuna lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmään (6,6 %). Suurin osa ilmoituksista koski vapinaa, jota ilmoitettiin 15,6 %:lla litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmän potilaista. Uneliaisuutta ilmeni enemmän pitkävaikutteista ketiapiini-valmistetta ja litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (12,7 %) verrattuna pitkävaikutteista ketiapiini-valmistetta ja lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmään (5,5 %). Lisäksi suuremmalla osalla litiumia lisälääkkeenä saaneista potilaista (8,0 %) todettiin tutkimuksen päättyessä painon nousua ( $\geq 7\%$ ) verrattuna lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmään (4,7 %).

Pitkäkestoisempien relapsien ehkäisy tutkimusten avointen, 4–36 viikon pituisten jaksojen aikana potilaita hoidettiin ketiapiinilla; tätä seurasi satunnaistettu hoidon lopetusjakso, jolloin potilaat satunnaistettiin saamaan joko 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 lähtöarvoihin. Lumehoittoon 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 lähtöarvoihin.

Lumekontrolloidussa tutkimuksissa, joihin osallistui dementiaan liittyvää psykoosia sairastavia iäkkäitä potilaita, aivoverisuoniin kohdistuvien haittatapahtumien esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden ei ollut ketiapiinihoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kaikissa lyhytkestoisissa lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksissa potilailla, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , neutrofiiliarvon laskua alle arvon  $1,5 \times 10^9/l$  havaittiin ainakin kerran 1,9 %:lla ketiapiinia saaneista potilaista ja 1,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Neutrofiiliarvojen laskua 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) tasolle  $< 1,5 \times 10^9/l$  ja tasolle  $< 0,5 \times 10^9/l$  havaittiin 2,9 %:lla ja vastaavasti 0,21 %:lla ketiapiinia saaneista potilaista.

Ketiapiinihoidon yhteydessä esiintyi kilpirauhashormoniarvojen annoksesta riippuvaa laskua. TSH-arvojen muutosten ilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 3,2 % ja lumeryhmässä 2,7 %. Samanaikaisten, mahdollisesti kliinisesti merkitsevien  $T_3$ - tai  $T_4$ -arvojen ja TSH-arvojen muutoksia esiintyi näissä tutkimuksissa harvoin, eikä kilpirauhashormonipitoisuuksissa havaittuihin muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita aiheuttavaa hypotyreoosia. Kokonais- $T_4$ -pitoisuuksien ja vapaan  $T_4$ :n pitoisuuksien lasku oli suurimmillaan ketiapiinihoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Pitoisuudet eivät pienentyneet enempää pitkäaikaishoidon aikana. Ketapiinihoidon lopettamisen yhteydessä kokonais- $T_4$ -pitoisuuksien ja vapaan  $T_4$ :n pitoisuuksien muutokset korjaantuivat noin kahdessa tapauksessa kolmesta hoidon kestosta riippumatta.

### **Kaihi / mykiön samentumat**

Kun kaihin riskiä arvioitiin vertaamalla ketiapiinia (200–800 mg/vrk) kliinisessä tutkimuksessa risperidoniin (2–8 mg/vrk) skitsofreniaa tai skitsoaffektiviä häiriötä sairastavilla potilailla, mykiön samentumat eivät olleet ketiapiiniryhmässä (4 %) yleisempiä kuin risperidoniryhmässä (10 %), kun altistuksen kesto oli vähintään 21 kuukautta.

### **Pediatriset potilaat**

#### Kliininen teho

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta manian hoidossa arvioitiin 3 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 284 amerikkalaista potilasta, joiden ikä oli 10–17 vuotta). Noin 45 %:lla potilaista oli todettu myös ADHD. Valmistetta tutkittiin myös skitsofrenian hoidossa 6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 222 potilasta, joiden ikä oli 13–17 vuotta). Molemmista tutkimuksista suljettiin pois ne potilaat, joiden kohdalla ketiapiini tiedettiin tehottomaksi. Ketapiinin aloitusannos oli 50 mg/vrk, ja annos suurennettiin toisena 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. Lääke annettiin kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa.

Maniatutkimuksessa pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos YMRS-kokonaispisteiden lähtöarvoista (vaikuttava aine miinus lumelääke) oli -5,21 (ketiapiini 400 mg/vrk) ja -6,56 (ketiapiini 600 mg/vrk). Vasteprosentit (YMRS-pistemäärä parani  $\geq 50$  %) olivat 64 % (ketiapiini 400 mg/vrk), 58 % (ketiapiini 600 mg/vrk) ja 37 % (lumeryhmä).

Skitsofreniatutkimuksessa pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos PANSS-kokonaispisteiden 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 vaste määriteltiin  $\geq 30$  % laskuksi lähtötilanteen PANSS-kokonaispisteistä. Sekä maniassa että skitsofreniassa suuremmat annokset johtivat numeerisesti pienempään vasteprosenttiin.

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

Tehon säilymisestä tai relapsien ehkäisystä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

### Kliininen turvallisuus

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

### Pitkäaikainen turvallisuus

Lisätietoa turvallisuudesta saatiin 26 viikkoa kestäneestä, akuuttien tutkimusten jatkotutkimuksesta (n = 380 potilasta), jossa ketiapiinia käytettiin joustavalla annostuksella 400–800 mg/vrk. Lapsilla ja nuorilla ilmoitettiin 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 normaaliin pitkäaikaiseen kasvuun, kliinisesti merkittäväksi muutokseksi katsottiin painoindeksiin (BMI) vähintään 0,5 SD:n suurentumaa lähtötilanteesta; ketiapiinia vähintään 26 viikkoa saaneista potilaista 18,3 % täytti tämän kriteerin.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### **Imeytyminen:**

Suun kautta annosteltu ketiapiini imeytyy hyvin. Depotmuotoista ketiapiinia käytettäessä ketiapiinin ja norketiapiinin huippupitoisuudet plasmassa ( $T_{max}$ ) saavutetaan noin 6 tunnin kuluttua annostelusta. Aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, vakaan tilan molaarinen huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta.

Ketiapiini ja norketiapiini noudattavat annoksesta riippuvaa lineaarista farmakokinetiikkaa annokseen 800 mg kerran vuorokaudessa asti. Depotmuotoisen ketiapiinin AUC-arvo (pitoisuuspinta-ala) kerran vuorokaudessa annosteltuna oli verrattavissa nopeavaikutteisen ketiapiinin vastaaviin arvoihin annosteltaessa

lääkettä samalla kokonaisvuorokausiannoksella kahdesti vuorokaudessa, mutta vakaan tilaan huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) oli 13 % pienempi. Kun depotmuotoista ketiapiiniä verrataan nopeavaikutteiseen ketiapiiniin, norketiapiini-metaboliitin AUC-arvo on 18 % pienempi.

Tutkittaessa ruoan vaikutusta ketiapiiniin biologiseen hyötyosuuteen havaittiin, että runsaasti rasvaa sisältävä ruoka suurentaa depotmuotoisen ketiapiinin  $C_{max}$ -arvoa tilastollisesti merkitsevästi 50 %:lla ja AUC-arvoa 20 %:lla. Runsasrasvaisen aterian mahdollisesti suurempaakin vaikutusta tähän lääkemuotoon ei voida sulkea pois. Kevyt ateria ei puolestaan vaikuttanut merkitsevästi ketiapiinin  $C_{max}$ -arvoon tai AUC-arvoon. Depotmuotoinen ketiapiini tulisi ottaa kerran vuorokaudessa ilman ruokaa.

### **Jakautuminen:**

Noin 83 % ketiapiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

### **Biotransformaatio:**

Radiomerkityn ketiapiinin avulla on osoitettu, että se metaboloituu suurelta osin maksassa ja alle 5 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsan tai ulosteiden mukana.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että CYP3A4 on ensisijainen ketiapiinin sytokromi P450-välitteisestä metaboliasta vastaava entsyymi. Norketiapiini muodostuu ja eliminoituu pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta.

Ketiapiinilla ja lukuisilla sen metaboliiteilla (myös norketiapiinilla) on havaittu olevan heikkoa ihmisen sytokromi P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- ja 3A4-aktiivisuutta estävää vaikutusta *in vitro*. *In vitro* CYP-entsyymien estovaikutus havaitaan vain pitoisuuksilla, jotka ovat noin 5–50 kertaa suurempia kuin ihmisellä annosalueella 300–800 mg/vrk todettavat pitoisuudet. Näiden *in vitro* -tulosten perusteella on epätodennäköistä, että ketiapiinin ja muiden lääkkeiden yhteiskäyttö estäisi kliinisesti merkitsevästi muiden lääkeaineiden sytokromi P450-välitteistä metaboliaa. Eläintutkimusten perusteella vaikuttaa siltä, että ketiapiini voi indusoida sytokromi P450-entsyymejä. Erityisessä yhteisvaikutustutkimuksessa psykoosipotilailla ei kuitenkaan havaittu sytokromi P450-aktiivisuuden lisääntymistä ketiapiinin annon jälkeen.

### **Eliminaatio:**

Ketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja norketiapiinin noin 12 tuntia. Noin 73 % radiomerkitystä lääkkeestä erittyi virtsaan ja 21 % ulosteisiin, ja alle 5 % annoksesta erittyi muuttumattomassa muodossa olevana lääkeaineena. Vapaan ketiapiinin ja ihmisen plasmassa esiintyvän aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, virtsaan erittyvä keskimääräinen molaarinen annosfraktio on < 5 %.

### **Erityisryhmät:**

#### Sukupuoli:

Ketiapiinin farmakokinetiikassa ei ole miesten ja naisten välisiä eroja.

#### Iäkkäät:

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

#### Munuaisten vajaatoimintapotilaat:

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

#### Maksan vajaatoimintapotilaat:

Ketiapiinin keskimääräinen plasmapuhdistuma pienenee noin 25 % henkilöillä, joilla on tiedossa oleva maksan toiminnanvaja (stabiili alkoholin aiheuttama kirroosi). Ketapiini metaboloituu suurelta osin

maksassa, joten plasman ketiapiinipitoisuuksien voidaan odottaa suurenevan maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Annoksen mukauttaminen voi olla tarpeen tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).

#### Pediatriset potilaat

Farmakokineettistä tietoa saatiin 9 lapselta (ikä 10–12 vuotta) ja 12 nuorelta, jotka saivat vakaassa tilassa ketiapiinia annoksena 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Annokseen suhteutettuna 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 aikuisten pitoisuusalueen ylärajalla. Aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, AUC- ja  $C_{max}$ -arvot olivat lapsilla (ikä 10–12 vuotta) noin 62 % ja 49 % ja nuorilla (ikä 13–17 vuotta) 28 % ja 14 % suuremmat kuin aikuisilla.

Depotmuotoisen ketiapiinin käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tietoa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Useissa *in vitro*- ja *in vivo* -geenitoksisuustutkimuksissa ei todettu merkkejä geenitoksisuudesta. Koe-eläimillä on havaittu kliinisesti merkittäväillä altistustasoilla seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa:

rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; makakeilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman  $T_3$ -pitoisuuden laskua ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän laskua; ja koirilla mykiön samentumia ja kaihia. (Kaihi / mykiön samentumat, ks. kohta 5.1).

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Ydin:**

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Natriumkloridi

Povidoni K-30

Talkki

Magnesiumstearaatti (E470b)

#### **Päällyste:**

##### **200 mg:**

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 6000

Keltainen rautaoksidi (E172)

**300 mg:**

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 6000

Keltainen rautaoksidi (E172)

**400 mg:**

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 6000

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

**6.3 Kestoaika**

PVC/PVDC/Alumiini –läpipainopakkaus:

36 kuukautta

HDPE-purkki:

30 kuukautta

Avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

**6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Quetiapin Sandoz 200 mg, 300 mg ja 400 mg depottabletit on pakattu PVC/PVDC-Alu-läpipainopakkauksiin tai HDPE-purkkeihin.

Pakkauskoot läpipainopakkaus: 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 ja 120 depottablettia.

Pakkauskoko HDPE-purkki: 120 depottablettia (vain sairaalakäyttöön ja annosjakeluun).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**



200 mg: 30052  
300 mg: 30053  
400 mg: 30054

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.09.2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.07.2018