

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Biquetan 50 mg depottabletti  
Biquetan 150 mg depottabletti  
Biquetan 200 mg depottabletti  
Biquetan 300 mg depottabletti  
Biquetan 400 mg depottabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Biquetan 50 mg depottabletti sisältää ketiapiinifumaraattia määrän joka vastaa 50 mg ketiapiinia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 14 mg laktoosia (vedettömänä).

Biquetan 150 mg depottabletti sisältää ketiapiinifumaraattia määrän joka vastaa 150 mg ketiapiinia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 42 mg laktoosia (vedettömänä).

Biquetan 200 mg depottabletti sisältää ketiapiinifumaraattia määrän joka vastaa 200 mg ketiapiinia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 56 mg laktoosia (vedettömänä).

Biquetan 300 mg depottabletti sisältää ketiapiinifumaraattia määrän joka vastaa 300 mg ketiapiinia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 85 mg laktoosia (vedettömänä).

Biquetan 400 mg depottabletti sisältää ketiapiinifumaraattia määrän joka vastaa 400 mg ketiapiinia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 113 mg laktoosia (vedettömänä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

50 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 7,1 mm ja paksuus 3,2 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”50”.

150 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka pituus on 13,6 mm, leveys 6,6 mm ja paksuus 4,2 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”150”.

200 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka pituus on 15,2 mm, leveys 7,7 mm ja paksuus 4,8 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”200”.

300 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka pituus on 18,2 mm, leveys 8,2 mm ja paksuus 5,4 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”300”.

400 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka pituus on 20,7 mm, leveys 10,2 mm ja paksuus 6,3 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”400”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Biquetan 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 aiemmin reagoineet ketiapiinihoidolle.
- 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 ketiapiinin 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 oikeasta annostuksesta omaan sairauteensa.

### *Aikuiset*

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

Biquetan otetaan 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 sovitaan kunkin potilaan kliinisen vasteen ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annokseen 400-800 mg vuorokaudessa. Skitsofrenian ylläpito-hoidossa annoksen sovittamista ei tarvita.

#### **Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän vakavan masennustilan hoito**

Biquetan otetaan nukkumaanmenon aikaan. Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on 50 mg (1. päivä), 100 mg (2. päivä), 200 mg (3. päivä) ja 300 mg (4. päivä). Suositeltu vuorokausiannos on 300 mg. 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 aloitetaan kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön perehtyneen lääkärin määräyksellä. Kliinisten tutkimusten perusteella voidaan annosta pienentää 200 mg:aan, jos potilaalla havaitaan siedettävyysongelmia.

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

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

#### **Vaikean masennuksen hoidossa lisälääkkeenä**

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

#### ***Välittömästi ketiapiinia vapauttavista tableteista siirtyminen depottabletteihin:***

Paremmen hoitomyöntyvyyden saavuttamiseksi potilaat, joita hoidetaan välittömästi ketiapiinia vapauttavilla tableteilla kahdesti vuorokaudessa, voivat siirtyä käyttämään Biquetan-valmistetta samalla vuorokausiannoksella kerran päivässä otettuna. Annosta on tarvittaessa säädettävä.

### Erityisryhmät

#### ***Iäkkäät***

Biquetan-valmisteen, kuten muidenkin psykoosi- ja masennuslääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, erityisesti hoidon alussa hoidettaessa iäkkäitä potilaita. Biquetan-valmisteen annoksen säätämiseen vaadittava aika saattaa olla pidempi ja päivittäinen hoitoannos pienempi kuin nuoremmilla potilailla. Ketiapiinin keskimääräisen puhdistuman plasmasta on osoitettu vähenevän 30-50 % iäkkäillä potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Iäkkäiden potilaiden aloitusannos on 50 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa 50 mg/vrk kerrallaan 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 aloitettava annoksella 50 mg/vrk. Jos annos 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***

Biquetan-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Lumekontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista 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 Biquetan on annettava varoen erityisesti hoidon alussa potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta. Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, hoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk. Annosta voidaan lisätä 50 mg/vrk kerrallaan, kunnes saavutetaan tehokas annos, huomioiden potilaan hoitovaste ja sietokyky.

#### Antotapa

Suun kautta.

Biquetan otetaan kerran päivässä, ei aterioiden yhteydessä. Tabletit on nieltävä kokonaisina, niitä ei saa jakaa, purra tai murskata.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyksy vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten HIV-proteaasin estäjien, atsolijohdannaisiin kuuluvien sieni-infektio lääkkeiden, erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

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

Biquetan-valmisteella on useita käyttöaiheita, joten sen turvallisuus pitää arvioida potilaskohtaisesti diagnoosin ja käytetyn annoksen perusteella.

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

### Pediatriset potilaat

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Ketiapiinilla tehtyjen kliinisten ketiapiinitutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) lisäksi tiettyjä haittatapahtumia (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien 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 aikuistutkimuksissa. Lapsilla ja nuorilla todettiin myös muutoksia kilpirauhastoiminnassa.

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

Lapsilla ja nuorilla esiintyi ekstrapyramidaalioireita ketiapiiniryhmässä lumeryhmää yleisemmin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui skitsofreniaan sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen tai masennusvaiheeseen hoitoa saavia potilaita. (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, potilaiden vointia pitää seurata tarkoin kunnes paranemista havaitaan. Yleinen kliininen kokemus on, että itsemurhan riski saattaa lisääntyä toipumisen varhaisessa vaiheessa.

Hoidettavan sairauden 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 yhtäaikaisesti 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 itsetuhoisia tapahtumia tai joilla on merkittävässä määrin itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suurentunut itsemurha-ajatusten ja yritysten riski. Heitä pitää tarkkailla huolellisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa masennuslääkkeitä käytettiin psykiatrisissa häiriöissä aikuisille potilaille, osoitti itsemurhakäyttäytymisen riskin lisääntymistä alle 25-vuotiaille masennuslääkettä saaneilla potilailla verrattuna samanikäisiin lumelääkettä saaneisiin.

Lääkehoidossa olevia ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin hoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Potilaita (ja heidän hoitajiaan) neuvotaan 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.

Lyhytkestoisemmissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoja sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien riski lisääntyi ketiapiinilla hoidetuilla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (3,0 % vs. 0 %). Kliinisissä tutkimuksissa vaikeaa masennusta sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien esiintyvyys oli ketiapiinilla 2,1 % (3/144) ja lumelääkkeellä 1,3 % (1/75). Vaikea-asteista masennusta sairastavien potilaiden ketiapiinihoitoa koskeneessa populaatiopohjaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa osoitettiin, että itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan riski oli suurempi

25-64-vuotiailla potilailla, joilla ei ollut ilmennyt itsensä vahingoittamista ketiapiinin ja muiden masennuslääkkeiden samanaikaisen käytön aikana.

#### Metabolinen riski

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

#### Ekstrapyramidaalioireet

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

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

#### Tardiivi dyskinesia

Jos tardiivin dyskinesian merkkejä ja oireita ilmenee, ketiapiinilääkityksen keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä pitää 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, sedaatio-oireet tulivat esiin yleensä kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana ja olivat intensiivisyydeltään lähinnä lieviä tai kohtalaisia. Potilaat, joilla on voimakasta uneliaisuutta, saattavat tarvita säännöllisempää seurantaa vähintään 2 viikon ajan oireiden alkamisesta tai kunnes uneliaisuusoireet helpottuvat. Myös mahdollista hoidon lopettamista pitää harkita.

#### Ortostaattinen hypotensio

Ketiapiinihoidon yhteydessä on esiintynyt ortostaattista hypotensiota ja siihen liittyvää huimausta (ks. kohta 4.8), joka uneliaisuuden tapaan on alkanut alkuvaiheen annostituksen aikana. Tämä voi lisätä tapaturmien (kaatuminen) mahdollisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Tästä syystä potilaita pitää 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 täytyy harkita erityisesti, jos ortostaattista hypotensiota ilmenee potilailla, joilla on kardiovaskulaarinen sairaus.

#### Uniapneaoireyhtymä

Uniapneaoireyhtymää on raportoitu olleen ketiapiinia käyttävillä potilailla. Ketapiinia 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 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

Ketiapiiniin, kuten muidenkin psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä voi ilmetä maligni neuroleptioireyhtymä. Sen kliinisiin oireisiin kuuluvat kuume, psyykkisen tilan muutos, lihasjäykkyys, autonomiset oireet ja kohonnut kreatiinifosfokinaasi (ks. kohta 4.8). Tällaisissa tapauksissa ketiapiiniin käyttö on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.

#### Vaikea neutropenia ja agranulosytoosi

Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiilien määrä  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) on raportoitu ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmat vakavat 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 valkosolujen pieni määrä ja aiempi lääkkeen käytön aiheuttama neutropenia. Joitakin tapauksia on kuitenkin ilmennyt potilailla, joilla ei ole ennestään riskitekijöitä. Ketiapiinihoito pitää lopettaa potilailta, joilla neutrofiilien määrä on  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Potilaita pitää tarkkailla tulehduksen merkkien ja oireiden varalta ja neutrofiilien määrää 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

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

#### Yhteisvaikutukset

Katso kohta 4.5.

Käytettäessä ketiapiinia samanaikaisesti voimakkaasti maksaentsyymejä indusoivien lääkkeiden kuten karbamatsepiiniin tai fenytoiiniin kanssa, alenevat ketiapiiniin pitoisuudet plasmassa merkittävästi. On huomattava, että tällä voi olla vaikutusta ketiapiinihoidon tehoon. Ketiapiinihoito aloitetaan maksaentsyymi-induktoreja käyttäville potilaille 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 korvataan ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaattilla).

#### Paino

Painonnousua on havaittu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla. Heitä seurataan ja hoidetaan kliinisen käytännön sekä psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien hoito-ohjeiden mukaisesti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

#### Hyperglykemia

Hyperglykemiaa ja diabeteksen puhkeamista tai pahenemista, johon joskus liittyy ketoasidoosi tai kooma, on raportoitu harvoin, myös joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Muutamissa tapauksissa on raportoitu edeltävää painonnousua, mikä saattaa olla altistava tekijä. Psykoosilääkkeiden hoito-ohjeistuksen mukainen seuranta on aiheellista. Psykoosilääkkeitä, myös ketiapiinia käyttäviä potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (kuten polydipsia, polyuria,

polyfagia ja heikkous) havaitsemiseksi. Potilaita, joilla on diabetes mellitus tai sen riskitekijöitä, seurataan säännöllisesti verensokeritasapainon heikkenemisen varalta. Painoa seurataan 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 pitää 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 terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 4.8) ja yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9) raportoitu QT-ajan pidentymistä. Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden 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 QT-aikaa, tai muiden psykoosilääkkeiden kanssa, erityisesti iäkkäillä sekä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkän QT:n 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. Ketapiinihoito pitää arvioida uudelleen, jos potilaalla epäillään kardiomyopatiaa tai sydänlihastulehdusta.

### Lääkehoidon lopettaminen

Akutteja lopettamisoireita, kuten unettomuutta, pahoinvointia, päänsärkyä, ripulia, oksentelua, heitehuimausta ja ärtyvyyttä on raportoitu ketiapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen. Vähintään 1-2 viikon aikana tapahtuva asteittainen lopettaminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.8).

### Iäkkäiden dementiaan liittyvä psykoosi

Ketiapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

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

Atyyppisten antipsykoottien meta-analyysissä todettiin, että iäkkäillä potilailla, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi, on suurempi riski kuolla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Kahdessa 10 viikon kestoisessa lumekontrolloidussa ketiapiinitutkimuksessa samanlaisella potilasjoukolla (n = 710, keski-ikä 83 vuotta, hajonta 56-99 vuotta) kuolleisuus oli ketiapiinilla hoidetuilla potilailla 5,5 % ja lumelääkeryhmässä 3,2 %. Näissä tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden kuolemat aiheutuivat monista syistä, jotka olivat odotettavissa tälle potilasryhmälle.

### Iäkkäiden potilaiden Parkinsonin tauti ja parkinsonismi

Vaikea-asteista masennusta sairastavien potilaiden ketiapiinihoitoa koskeneessa populaatiopohjaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa osoitettiin, että kuoleman riski oli suurempi yli 65-vuotiailla potilailla. Tätä yhteyttä ei todettu, kun analyysistä poistettiin Parkinsonin tautia sairastavat potilaat. Ketapiiniin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä määrätään iäkkäille Parkinsonin tautia sairastaville potilaille.

### Dysfagia

Ketiapiinin käytön yhteydessä on raportoitu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketapiinia pitää 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). 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

Pankreatiittia on raportoitu sekä kliinisissä tutkimuksissa että markkinoille tulon jälkeisissä haittavaikutusilmoituksissa. Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetuissa tapauksissa useilla, joskaan ei kaikilla, potilailla oli muita tunnettuja pankreatiitin riskitekijöitä, kuten kohonnut triglyseridiarvot (ks. kohta 4.4), sappikivet tai alkoholin käyttö.

#### Muuta tietoa

Ketiapiinin yhteiskäytöstä natriumdivalproaatin tai litiumin kanssa akuuttien kohtalaisten tai vaikeiden mania vaiheiden hoidossa on saatavilla vain vähän tietoa. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen 3. hoitoviikolla.

#### Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Väärinkäyttö ja päihdekäyttö

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

### **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/vrk) samanaikainen anto ketokonatsolin (CYP3A4:n estäjä) kanssa aiheutti ketiapiinin AUC-arvon suurenemisen 5-8-kertaiseksi. Tästä johtuen ketiapiinin samanaikainen käyttö CYP3A4: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 %. Ketiapiinihoito 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 korvataan ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti) (ks. kohta 4.4).

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei merkittävästi muuttunut annettaessa samanaikaisesti masennuslääkkeistä imipramiinia (tunnettu CYP 2D6:n estäjä) tai antidepressantti fluoksetiinia (tunnettu CYP 3A4:n ja CYP 2D6:n estäjä).

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

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut annettaessa samanaikaisesti simetidiiniä.

Samanaikaisesti annettuna ketiapiini ei vaikuttanut litiumin farmakokinetiikkaan.

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

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

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaarilääkkeiden kanssa ei ole tehty.

Varovaisuutta on noudatettava, kun ketiapiinia käytetään lääkkeiden kanssa, jotka aiheuttavat elektrolyyttihäiriöitä tai pidentävät QT-aikaa.

Ketiapiinia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu vääriä positiivisia tuloksia metadonia ja trisyklisiä masennuslääkkeitä määrittävissä entsyymi-immunoanalyyseissä (EIA). Kyseenalaiset EIA-seulontatulokset on suositeltavaa vahvistaa asianmukaisilla kromatografisilla menetelmillä.

## **4.6 He delmällisyys, 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) 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 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).

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

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Ketiapiinihoidon aikana raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys on taulukoitu alla (Taulukko 1) The Council for International Organizations of Medical Sciences -järjestön (CIOMS III Working Group; 1995) suosittelemissa muodossa:

#### **Taulukko 1. Ketiapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset.**

Haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$  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>Elinjärjestelmä</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>	Hemoglobiiniarvojen pieneneminen <sup>22</sup>	Leukopenia <sup>1, 28</sup> , neutrofiiliarvojen pieneneminen, eosinofiiliarvojen suureneminen <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> , trombositopenia, anemia, trombositariivien pieneneminen <sup>1, 3</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 <sup>24</sup>	Vapaan T <sub>3</sub> :n pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , hypotyreoosi <sup>2</sup> <sub>1</sub>		Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Seerumin triglyseridipitoisuuksien nousu <sup>10,30</sup> , kokonaisko- lesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL- kolesterolin) nousu <sup>11,30</sup> , HDL- kolesterolipitoisuuksien lasku <sup>17,30</sup> , painonnousu <sup>8,30</sup>	Lisääntynyt ruokahalu, verensokeriarvojen suureneminen hyperglykemia- iatasolle <sup>6,30</sup>	Hyponatremia <sup>19</sup> , diabetes <sup>1,5</sup> , diabeteksen paheneminen	Metabolinen oireyhtymä <sup>29</sup>		
<b>Psyykkiset oireet</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> , pyörtyminen <sup>4,16</sup>			
<b>Silmät</b>		Näköhäiriöt				
<b>Sydän</b>		Takykardia <sup>4</sup> , sydämentykytytys <sup>23</sup>	QT-ajan piteneminen <sup>1,12,18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			
<b>Verisuonisto</b>		Ortostaattinen hypotensio <sup>4</sup>		Laskimotukos <sup>1</sup>		Aivohalvaus <sup>33</sup>

		<sup>16</sup>				
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</b>		Hengenahdistus <sup>25</sup>	Riniitti			
<b>Ruoansulatuselimistö</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 alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) nousu <sup>3</sup> , gamma-GT-pitoisuuksien suureneminen <sup>3</sup>	Seerumin aspartaattitransaminaasiarvojen (ASAT) nousu <sup>3</sup>	Keltatauti <sup>5</sup> , maksatulehdus		
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>				Angioedeema <sup>5</sup> , Stevens-Johnson oireyhtymä <sup>5</sup>	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>				Rabdomyolyyysi		
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsauampi			
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataaliseen yhteyteen liittyvät haitat</b>					Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä <sup>31</sup>	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Seksuaalinen toimintahäiriö	Priapismi, galaktorrea, rintojen turpoaminen, kuukautishäiriöt		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Lääkehoidon lopettamisoireet <sup>1,9</sup>	Lievä voimattomuus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume		Maligni neuroleptioireyhtymä <sup>1</sup> , hypotermia		
<b>Tutkimukset</b>				Lisääntynyt veren kreatiinifosfaatti <sup>14</sup>		

- (1) Katso kohta 4.4
- (2) Uneliaisuutta saattaa esiintyä erityisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mikä kuitenkin yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.
- (3) Muutamilla ketiapiinia saavilla potilailla on havaittu oireettomia seerumin transaminaasi- (ALAT, ASAT) tai gamma-GT-arvojen nousuja (muutos normaaliarvoista tasolle  $> 3$  x viitearvojen yläraja milloin tahansa). Nämä arvot ovat yleensä korjautuneet ketiapiinihoidon jatkuessa.
- (4) Kuten muutkin adrenergisia alfa1-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi indusoida ortostaattista hypotoniaa, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillain potilailla pyörtymistä, varsinkin alkuvaiheen annostitrusjakson aikana (ks. kohta 4.4).
- (5) Haittavaikutusten esiintyvyyksivät perustuvat ketiapiinitabletin markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.
- (6) Paastoverensokeri  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) tai ei-paastoverensokeri  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) ainakin yhdessä tapauksessa.
- (7) Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen – tutkimuksissa.
- (8) Painon nousu lähtötasoon verrattuna  $> 7\%$ . Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
- (9) Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa, lumekontrolloiduissa, monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden esiintyminen vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
- (10) Triglyseridipitoisuus  $\geq 2,258$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (potilaat, ikä  $\geq 18$  vuotta) tai  $\geq 1,694$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran.
- (11) Kolesterolipitoisuus  $\geq 6,2064$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl) (potilaat, ikä  $\geq 18$  vuotta) tai  $\geq 5,172$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran. LDL-kolesterolin lisääntymistä  $\geq 0,769$  mmol/l ( $\geq 30$  mg/dl) on hyvin yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli  $1,07$  mmol/l ( $\geq 41,7$  mg/dl).
- (12) Katso teksti alapuolelta.
- (13) Trombosyytit  $\leq 100 \times 10^9/l$  ainakin yhden kerran.
- (14) Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiinifosfokinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligniin neuroleptioireyhtymään.
- (15) Prolaktiiniarvot (potilaat  $> 18$  vuotta):  $> 20$  mikrog/l ( $> 869,56$  pmol/l) miehillä;  $> 30$  mikrog/l ( $> 1\,304,34$  pmol/l) naisilla, 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) Potilaat, joilla korjattu QT-aika muuttui  $< 450$  ms:sta  $\geq 450$  ms:iin ja pidentyminen oli  $\geq 30$  ms. Ketapiinin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja esiintymistiheys potilailla, joiden muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, olivat samanlaisia sekä ketiapiinilla että lumelääkkeellä.
- (19) Muutos  $> 132$  mmol/l:sta  $\leq 132$  mmol/l:aan vähintään kerran.
- (20) Tapauksia itsetuhoisista ajatuksista ja itsetuhokäyttäytymisestä on raportoitu ketiapiinihoidon aikana tai heti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4. ja 5.1).
- (21) Ks. kohta 5.1.
- (22) Hemoglobiiniarvojen laskua tasolle  $\leq 130$  g/l (8,07 mmol/l) miehillä ja  $\leq 120$  g/l (7,45 mmol/l) naisilla vähintään yhdellä mittauskerralla esiintyi 11 %:lla ketiapiiniryhmien potilaista kaikissa tutkimuksissa, myös avoimissa jatkotutkimuksissa. Näillä potilailla hemoglobiiniarvojen suurin lasku minään ajankohtana oli keskimäärin 15,0 g/l.
- (23) Nämä raportit koskivat usein potilaita, joilla oli takykardiaa, huimausta, ortostaattista hypotensiota tai perussairautena sydäntauti tai hengityselimistön sairaus.
- (24) Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Kokonais-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 ( $\geq 65$ -vuotiailla) potilailla.

(26) Perustuu neutrofiilarvojen muutokseen lähtötasolta  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  tasolle  $< 0,5 \times 10^9/l$  milloin tahansa hoidon aikana ja potilaisiin, joilla oli vaikea neutropenia ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) ja infektio kaikkien kliinisten ketiapiinitutkimusten aikana (ks. kohta 4.4).

(27) Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväksi milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Eosinofiilarvojen muutoksen määritelmänä on  $> 1 \times 10^9/l$  milloin tahansa.

(28) Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväksi milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Valkosoluarvojen muutoksen määritelmänä on  $\leq 3 \times 10^9/l$  milloin tahansa.

(29) Perustuu metabolista oireyhtymää koskeviin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiinitutkimuksissa.

(30) Joillakin potilailla todettiin kliinisissä tutkimuksissa useamman kuin yhden aineenvaihduntaparametrin (paino, verensokeri ja lipidiarvot) muuttumista (ks. kohta 4.4).

(31) Ks. kohta 4.6.

(32) Saattaa ilmetä hoitoa aloitettaessa tai pian sen jälkeen. Siihen saattaa liittyä matala verenpaine tai pyörtymistä. Esiintymistiheys perustuu kaikissa ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettuihin bradykardiaa ja siihen liittyviä tapahtumia koskeviin haittavaikutuksiin.

(33) Perustuu yhteen retrospektiiviseen ei-satunnaistettuun epidemiologiseen tutkimukseen.

Antipsykoottien käytön yhteydessä on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä, kammiorytmihäiriöitä, selittämättömiä äkkipölyä, sydämenpysähdystä ja kääntyvien kärkien takykardiaa, ja niitä pidetään luokkavaikutuksina.

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

#### 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 ( $< 1/10\ 000$ ).**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>
<i>Umpieritys</i>	Suurentuneet prolaktiiniarvot <sup>1</sup>	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Ruokahalun lisääntyminen	
<i>Hermosto</i>	Ekstrapyramidaalioireet <sup>3,4</sup>	Pyörtyminen
<i>Verisuonisto</i>	Kohonnut verenpaine <sup>2</sup>	
<i>Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina</i>		Riniitti
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Oksentelu	
<i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Ärtyisyys <sup>3</sup>

1. Prolaktiiniarvot (alle 18-vuotiaat potilaat): miehet > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l); naiset > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni tasolle > 100 µg/l.
2. Perustuu kliinisesti merkitsevät kynnyksarvot ylittäviin muutoksiin (Yhdysvaltojen 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, mutta lapsille ja nuorille voi olla eri kliininen merkitys kuin aikuisille.
4. Ks. kohta 5.1.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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, rhabdomyolyyisin, 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 erityistä vasta-ainetta. Vaikeissa tapauksissa on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta. Tehohoito on suositeltavaa: potilaan hengitystiet pidetään vapaana, riittävä hapen saanti ja ventilaatio 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 (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.

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa on jatkettava potilaan toipumiseen asti.

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.

## 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 (5HT<sub>2</sub>) ja dopamiini D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Reseptoreihin sitoutumisessa on havaittavissa suurempi selektiivisyys 5HT<sub>2</sub>-reseptoreihin verrattuna D<sub>2</sub>-reseptoreihin, mikä arvellaan myötävaikuttavan ketiapiinin kliinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja vähäiseen alttiuteen 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. 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 ketiapiini depottablettien tehoon depressiolääkkeenä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, ketiapiinilla on tavanomaisista antipsykooteista poikkeava profiili. Ketapiini ei aiheuta dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen annostuksen jälkeen. Ketapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian 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 lääkitemättömällä kapusiiniapinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen (ks. kohta 4.8).

#### Kliininen teho

*Skitsofrenia*

Ketiapiinidepottablettien teho skitsofrenian hoidossa osoitettiin 6 viikon lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui skitsofrenian DMS-IV kriteerit täyttäviä potilaita ja 6 viikon aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa kliinisesti tasapainossa oleville avohoitopotilaille, jossa ketiapiinia välittömästi vapauttava tabletti vaihdettiin ketiapiinidepottablettiin.

Lumekontrolloidun tutkimuksen pääasiallisena tulosmuuttujana oli muutos lähtötasosta loppuarviointiin PANSS-kokonaispisteissä. Ketiapiinia sisältävä depottabletti annoksilla 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 keskeyttivät hoidon tai joiden PANSS-kokonaispisteet nousivat 20 % tai enemmän. Potilailla, jotka olivat hoitotasapainossa ketiapiinidepottablettien annoksilla 400-800 mg vuorokaudessa, teho säilyi, kun lääkitys vaihdettiin samaan annokseen kerran vuorokaudessa otettavaa ketiapiinidepottablettia.

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa stabiileilla skitsofreniapotilailla, joiden ylläpitohoitona käytettiin ketiapiinidepottabletteja 16 viikon ajan, ketiapiini osoittautui tehokkaammaksi relapsien ehkäisyssä kuin lumelääke. Arvioitu riski relapseille 6 kuukauden hoidon jälkeen oli ketiapiinidepottableteille 14,3 % ja lumelääkkeelle 68,2 %. Keskimääräinen annos oli 669 mg. Uusia turvallisuuslöydöksiä ei havaittu 9 kuukauden (mediaani 7 kuukautta) ketiapiinidepottableteilla tapahtuvan hoidon aikana. Erityisesti EPS-oireisiin ja painon nousuun liittyvissä haittavaikutusraporteissa ei havaittu lisääntymistä ketiapiinidepottableteilla pitkäaikaishoidossa.

#### *Kaksisuuntainen mielialahäiriö*

Kahdessa monoterapiatutkimuksessa kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoitoon ketiapiinin osoitettiin olevan teholtaan lumelääkettä parempi mitattaessa maniaoireiden vähenemistä 3. ja 12. hoitoviikon jälkeen. Ketiapiinidepottabletti osoittautui 3 viikkoa kestäneessä jatkotutkimuksessa merkittävästi lumelääkettä tehokkaammaksi. Ketiapiinidepottablettien annos oli 400–800 mg/vrk, keskimäärin 600 mg/vrk. Ketiapiinin yhteiskäytöstä natriumdivalproaatin tai litiumin kanssa akuuttien kohtalaisten tai vaikeiden maniavaiheiden hoidossa on saatavilla vain vähän tietoa. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty. Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen 3. hoitoviikolla. Toinen tutkimus ei osoittanut additiivista vaikutusta 6. hoitoviikolla.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui I tai II tyypin kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavia potilaita, ketiapiinidepottabletti 300 mg:n vuorokausiannoksella osoittautui tehokkaammaksi kuin lumelääke MADRS-kokonaispisteiden laskun perusteella.

Neljässä 8 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui I tai II tyypin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita, joilla oli sairauden keskivaikea tai vaikea masennusjakso, ketiapiinia välittömästi vapauttavien tablettien 300 mg ja 600 mg annokset olivat merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampia olennaisilla tulosmittareilla 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 ketiapiinia välittömästi vapauttavia tabletteja käyttäneiden potilasryhmien välillä.

Kahden em. tutkimuksen jatkovaiheessa osoitettiin, että niillä potilailla, jotka saivat vasteen ketiapiinia välittömästi vapautuvilla tableteilla tapahtuvaan hoitoon (300 mg tai 600 mg), pitkäaikaishoito oli lumelääkehoitoon verrattuna tehokasta masennusoireiden mutta ei maniaoireiden osalta.

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

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

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

#### *Vaikeiden masennusjaksojen hoito*

Kahteen lyhytkestoiseen (6 viikon) tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut heikko vaste vähintään yhteen masennuslääkkeeseen. Ketapiinidepottabletti 150 mg ja 300 mg/vrk annettuna jatkuvan masennuslääkehoidon lisäksi (amitriptyliini, bupropioni, sitalopraami, duloksetiini, essitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini tai venlafaksiini) osoittautui depressio-oireiden vähentämisessä paremmaksi kuin masennuslääkehoito yksinään mitattuna MADRS-depressioasteikon kokonaispistemääränä (pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu 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 tapahtuvalla monoterapialla, mutta ketiapiinidepottabletti 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 (pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna 2-4 pistettä).

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

Lyhytkestoisessa (9 viikon) tutkimuksessa vakavaa masennusta sairastaville iäkkäille potilaille (66-89-vuotiaita), joilla ei ollut dementiaa, ketiapiinidepottableteilla annoksella 50 mg-300 mg/vrk osoittautui paremmaksi kuin lumelääke depressio-oireiden vähentämisessä mitattuna MADRS -kokonaispistemäärällä (pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna -7,54). Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan ketiapiinia 50 mg/vrk hoitopäivinä 1-3, tarvittaessa annosta nostaan 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 ketiapiiniannos oli 160 mg/vrk. Lukuun ottamatta ekstrapyramidaalioireita (ks. kohta 4.8 ja kohta 'Kliininen turvallisuus' alla) kerran vuorokaudessa otetun ketiapiinin siedettävyyttä iäkkäillä oli verrattavissa aikuisilla (18-65-vuotiailla) havaittuun siedettävyyteen. Yli 75-vuotiaiden potilaiden osuus satunnaistetuista oli 19 %.

#### Kliininen turvallisuus

Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus 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 lumekontrolloiduissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusta ja vakavaa masennusta koskevista kliinisistä tutkimuksista ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyys ketiapiinilla oli suurempi lumelääkkeeseen verrattuna. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusta koskevista tutkimuksista ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinilla oli 8,9 % ja lumelääkkeellä 3,8 %. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa vaikeassa masennuksessa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinidepottableteilla oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksessa vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinidepottableteilla oli 9,0 % ja lumelääkkeellä 2,3 %. Sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennuksessa että vaikeassa masennuksessa yksittäisten haittavaikutusten (kuten akatisia, ekstrapyramidaalioireet, vapina, dyskinesia, dystonia, levottomuus, tahattomat lihassupistukset, psykomotorinen yliaktiivisuus ja lihasjäykkyys) ilmaantuvuus ei ylittänyt 4 %:a missään hoitoryhmässä.

Lyhytkestoisissa kiintein annoksina (50 mg/vrk-800 mg/vrk) suoritetuissa lumekontrolloiduissa 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. Vähintään 7 %:n painonnousua ketiapiinilla hoidetuista oli 5,3 %:lla vuorokausiannoksella 50 mg ja 15,5 %:lla vuorokausiannoksella 400 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksilla 600 mg ja 800 mg) verrattuna nousuun 3,7 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

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

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

Kaikissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa potilailla, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , neutrofiilien määrän laskua ainakin kerran  $< 1,5 \times 10^9/l$  havaittiin 1,9 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja 1,5 %:lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista.

Neutrofiilarvojen 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 neutrofiilarvo oli  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , neutrofiilien määrän laskua ainakin kerran  $< 1,5 \times 10^9/l$  havaittiin 2,9 %:lla ja  $< 0,5 \times 10^9/l$  taas 0,21 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista.

Ketiapiinihoidon yhteydessä esiintyi kilpirauhashormoniarvojen annosriippuvaista pienenemistä. TSH-arvojen muutosten ilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 3,2 % ja lumeryhmässä 2,7 %. 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 6 viikon aikana. Pitoisuudet eivät pienentyneet enempää pitkäaikaishoidon aikana. Ketapiinihoidon lopettamisen yhteydessä kokonais-T4-pitoisuuksien ja vapaan T4:n pitoisuuksien muutokset kumoutuivat noin kahdessa kolmanneksessa kaikista tapauksista hoidon kestosta riippumatta.

#### *Kaihi/mykiön sameneminen*

Kun kaihin riskiä arvioitiin vertaamalla ketiapiinia (200–800 mg/vrk) kliinisessä tutkimuksessa risperidonini (2–8 mg/vrk) skitsofreniaa tai skitsoaffektiiivista häiriötä sairastavilla, mykiön samenemista ketiapiiniryhmässä (4 %) ei esiintynyt useammin kuin risperidoniryhmässä (10 %), kun altistuksen kesto oli vähintään 21 kk.

#### ***Pediatriset potilaat***

##### Kliininen teho

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta manian hoidossa arvioitiin 3 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 284 10-17-vuotiasta 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 tavoiteannokseen (mania 400-600 mg/vrk; skitsofrenia 400-800 mg/vrk) suurentamalla annosta kerrallaan 100 mg/vrk jakaen kahteen tai kolmeen annokseen vuorokaudessa.

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

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

Tehoa ei osoitettu kolmannessa ketiapiinidepottableteilla 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 pediatrisissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden määrä skitsofreniatutkimuksen aktiivista hoitoa saaneiden hoitohaarassa oli 12,9 % verrattuna 5,3 %:iin lumelääkettä saaneeseen hoitohaaraan potilaista, kaksisuuntaisen

mielialahäiriön maniavaihetta 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 maanista 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 maniavaihetta 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 liittynyttä tapahtumaa kahdella potilaalla, joista toinen sai tapahtumahetkellä ketiapiinia.

### Pitkäaikainen turvallisuus

Akuuttien tutkimusten (n = 380) 26 viikon pituisesta avoimesta jatkovaiheesta, jossa ketiapiinia annettiin joustavina annoksina 400-800 mg/vrk, saatiin lisää turvallisuustietoa. Verenpaineen nousua ilmoitettiin lapsilla ja nuorilla ja lisäksi lisääntyneitä ruokahalua, ekstrapyramidaalioireita ja kohonneita seerumin prolaktiiniarvoja ilmoitettiin useammin lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Kun painon nousu suhteutettiin normaaliin pitkäaikaiseen kasvuun, kliinisesti merkittäväksi muutokseksi katsottiin painoindeksin (BMI) vähintään 0,5 SD:n suurentumaa lähtötilanteesta; ketiapiinia vähintään 26 viikkoa saaneista potilaista 18,3 % täytti tämän kriteerin.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Ketiapiini imeytyy hyvin suun kautta tapahtuvan annon jälkeen. Ketapiinidepottabletti saavuttaa ketiapiinin ja norketiapiinin huippupitoisuuden plasmassa ( $t_{max}$ ) noin 6 tuntia annostelun jälkeen. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin vakaan tilan huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta.

Ketiapiini ja norketiapiini noudattavat annoksesta riippuvaa lineaarista farmakokinetiikkaa 800 mg:aan saakka kerran päivässä annosteluna. Ketapiinidepottablettien pitoisuus/aika-kuvaajan alle jäävän alueen pinta-ala (AUC) kerran päivässä annosteltuna oli verrattavissa välittömästi lääkeainetta vapauttavien tablettien vastaaviin arvoihin annosteltaessa lääkettä samalla kokonaisvuorokausiannoksella kahdesti päivässä, mutta vakaan tilan plasman huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) oli 13 % matalampi. Altistus (AUC) norketiapiinille käytettäessä ketiapiinidepottablettia on 18 % matalampi kuin käytettäessä välittömästi lääkeainetta vapauttavaa tablettia.

Tutkittaessa ruoan vaikutusta ketiapiinin biologiseen hyötyosuuteen havaittiin runsaasti rasvaa sisältävä ruoka nostaa ketiapiinidepottablettien  $C_{max}$ - arvoa tilastollisesti merkitsevästi 50 %:lla ja vastaavasti AUC-arvoa 20 %:lla. Runsasrasvaisen aterian mahdollisesti suurempaakin vaikutusta lääkevalmisteeseen ei voida sulkea pois. Kevyt ateria ei puolestaan vaikuttanut merkitsevästi ketiapiinin  $C_{max}$ - tai AUC-arvoihin. Ketapiinidepottabletti on suositeltavaa ottaa kerran vuorokaudessa 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 käytettäessä annoksia 300-800 mg vuorokaudessa. Näiden *in vitro* -tulosten perusteella on epätodennäköistä, että ketiapiinin yhtäaikainen käyttö hidastaisi kliinisesti merkittävästi muiden lääkeaineiden sytokromi P450-välitteistä metaboliaa. Eläintutkimuksissa tuli esiin, että ketiapiini voi indusoida P450-entsyymejä. Kuitenkaan 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, ja vähemmän kuin 5 % erittyy muuttumattomana lääkeaineena. Vapaan ketiapiinin ja ihmisplasman aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, virtsaan erittyvä keskimääräinen molaarinen annosfraktio on < 5 %

#### Erityisryhmät

##### Sukupuoli

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

##### Iäkkäät potilaat

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

##### Munuaisten vajaatoiminta

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

##### Maksan vajaatoiminta

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

##### Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tiedot saatiin antamalla vakaassa hoitotasapainossa olevalle 9 lapselle (ikä 10-12 vuotta) ja 12 nuorelle ketiapiinia 400 mg/vrk 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<sub>max</sub>-arvot olivat lapsilla aikuisten pitoisuusalueen ylärajalla. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin AUC- ja C<sub>max</sub>-arvot olivat lapsilla noin 62 % ja 49 % (ikä 10-12 vuotta) ja nuorilla 28 % ja 14 % (ikä 13-17 vuotta) suuremmat kuin aikuisilla.

Ketiapiinia sisältävän depotvalmisteen 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; makakeilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T3-pitoisuuden alenemista ja

hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolun määrän laskua; koirilla linssien sameutta ja kaihia. (Kaihi/mykiön sameneneminen, 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 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

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), tyyppi A  
Laktoosi, vedetön  
Magnesiumstearaatti  
Kiteinen maltoosi  
Talkki

#### Tabletin päällyste

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), tyyppi A  
Trietyylisitraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kotelo, jossa on valkoisia, läpinäkymättömiä PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkauksia ja pakkausseloste.

Biquetan 50 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 tai 100 tablettia.

Biquetan 150 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 tai 200 tablettia.

Biquetan 200 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 tai 200 tablettia.

Biquetan 300 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 tai 200 tablettia.

Biquetan 400 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 tai 200 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Biquetan 50 mg: 34341  
Biquetan 150 mg: 34342  
Biquetan 200 mg: 34343  
Biquetan 300 mg: 34344  
Biquetan 400 mg: 34345

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.3.2019