

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapine Accord 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapine Accord 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapine Accord 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapine Accord 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ketiapiinihemifumaraattia vastaten 25 mg:aa ketiapiinia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ketiapiinihemifumaraattia vastaten 100 mg:aa ketiapiinia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ketiapiinihemifumaraattia vastaten 200 mg:aa ketiapiinia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ketiapiinihemifumaraattia vastaten 300 mg:aa ketiapiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 25 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 13,300 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 53,200 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 200 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 106,400 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 300 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 159,600 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

25 mg:n tabletit ovat väriltään vaaleanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa ei ole merkintää kummallakaan puolella.

100 mg:n tabletit ovat väriltään keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa ei ole merkintää kummallakaan puolella.

200 mg:n tabletit ovat väriltään valkoisia tai lähes valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa ei ole merkintää kummallakaan puolella.

300 mg:n tabletit ovat väriltään valkoisia tai lähes valkoisia, kapselin muotoisia, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on kaiverrus '300' yhdellä puolella eikä mitään merkintää toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Quetiapine Accord on tarkoitettu käytettäväksi:

- Skitsofrenian hoitoon
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon:
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden mania vaiheiden hoitoon
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön vakavien masennusvaiheiden hoitoon
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estoon potilaille, jotka ovat reagoineet ketiapiinihoidolle maanisten tai depressiivisten vaiheiden aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Kullekin käyttöaiheelle on erilaiset annostusohjeet. Siksi on varmistettava, että potilaat saavat selkeät ohjeet oman sairautensa hoitoon käytettävästä annostuksesta. Ketiapiini voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Aikuiset

Skitsofrenian hoitoon

Skitsofrenian hoidossa ketiapiinitabletit otetaan kahdesti vuorokaudessa. Aloitusvaiheen kokonaisvuorokausiannos on ensimmäisenä hoitopäivänä 50 mg, toisena hoitopäivänä 100 mg, kolmantena hoitopäivänä 200 mg ja neljäntenä hoitopäivänä 300 mg.

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoito

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheen hoidossa ketiapiinitabletit otetaan kahdesti vuorokaudessa. Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on ensimmäisenä hoitopäivänä 100 mg, toisena hoitopäivänä 200 mg, kolmantena hoitopäivänä 300 mg ja neljäntenä hoitopäivänä 400 mg. Tämän jälkeen annostusta saa suurentaa korkeintaan 200 mg:lla vuorokaudessa kuudenteen hoitopäivään asti, korkeintaan 800 mg:aan vuorokaudessa.

Vuorokausiannos sovitetaan kunkin potilaan hoitovasteen ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annokseksi 200–800 mg vuorokaudessa. Useimmiten tehokas annos on 400–800 mg vuorokaudessa.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön vakavien masennusvaiheiden hoito

Ketiapiini otetaan kerran päivässä nukkumaanmenon aikaan. Aloitusvaiheen 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 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. Yksi 300 mg:n annoksia käytettäessä hoito aloitetaan kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön perehtyneiden lääkäreiden määräyksellä. Kliinisten tutkimusten perusteella voidaan annosta pienentää enimmillään 200 mg:aan, jos potilaalla havaitaan siedettävyysongelmia.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen esto

Potilaat, jotka ovat reagoineet kaksisuuntaisen mielialahäiriön akuuttiin hoitoon ketiapiinilla, voivat jatkaa hoitoa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten, sekamuotoisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estämiseksi samalla annoksella. Potilaan hoitovasteesta ja hoidon siedettävyydestä riippuen annos voi olla 300–800 mg vuorokaudessa, tarvittaessa jaettuna kahteen annokseen. Ylläpitohoidossa on tärkeää käyttää matalinta tehokasta annosta.

Iäkkäät potilaat

Quetiapine Accord -tablettien, kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta erityisesti hoidon alussa hoidettaessa iäkkäitä potilaita. Annoksen säätämiseen vaadittava aika saattaa olla pidempi ja päivittäinen hoitoannos pienempi kuin

nuoremmilla potilailla riippuen potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä. Ketiapiinin keskimääräisen plasmapuhdistuman on osoitettu vähenevän 30–50 % iäkkäillä potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin.

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

Pediatriset potilaat

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Lumekontrolloidusta kliinisestä ketiapiinitutkimuksista saadut tiedot on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen sovittamista ei tarvita.

Maksan vajaatoiminta

Ketiapiini metaboloituu laajalti maksassa. Tämän vuoksi ketiapiinia on annettava varoen potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta, erityisesti hoidon alussa. Potilailla, joilla on diagnosoitu maksan vajaatoiminta, aloitetaan annoksella 25 mg/vrk. Annosta on lisättävä päivittäin 25–50 mg:lla tehokkaan annoksen saavuttamiseksi riippuen potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle.

Samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten HIV-proteasain estäjien, atsolijohdosten (sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettujen lääkeaineiden), erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska ketiapiinille on olemassa useita eri käyttöaiheita, valmisteen turvallisuus pitää arvioida potilaskohtaisesti diagnoosin ja käytetyn annoksen perusteella.

Pediatriset potilaat

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Kliinisten ketiapiinitutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) lisäksi lapsilla ja nuorilla esiintyi tiettyjä haittatapahtumia (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua, oksentelua, riniittia ja pyörtymistä) 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.

Pitkäaikaisen ketiapiinihoidon turvallisuutta kasvun ja kypsymisen osalta ei ole tutkittu pidemmältä ajalta kuin 26 viikkoa. Valmisteen pitkäaikaisvaikutuksia kognitiiviseen ja käytöksen kehitykseen ei tunneta.

Lapsilla ja nuorilla esiintyi ekstrapyramidaalioireita ketiapiiniryhmässä lumelääkeryhmää yleisemmin lumekontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui skitsofreniaan ja

kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen tai masennusvaiheeseen hoitoa saavia lapsia ja nuoria (ks. kohta 4.8).

Itsemurha-/itsetuhoiset ajatukset tai kliinisen tilan heikkeneminen

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

Hoidettavan sairauden yleisesti tunnetuista riskitekijöistä johtuen lääkärin on lisäksi huomioitava mahdollinen itsetuhoisuuden riski ketiapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen. Itsemurhariski voi lisääntyä myös muissa psykiatrisissa tiloissa, joihin ketiapiinia määrätään. Nämä tilat saattavat esiintyä yhtäaikaaisesti vaikeiden masennusvaiheiden kanssa. Samoja varotoimenpiteitä kuin vaikeita masennusvaiheita sairastavia potilaita hoidettaessa tulee tämän vuoksi noudattaa hoidettaessa muista psykykkisiä häiriöitä sairastavia potilaita.

Potilaiden, joiden anamneesissa on itsetuhoisia tapahtumia, tai joilla on merkittävässä määrin itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan riskialttiimpia itsemurha-ajatuksille tai itsemurhayrityksille. Heitä tulee tarkkailla huolellisesti hoidon aikana. Lumelääkekontrolloitujen masennuslääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsemurhakäyttäytymisen riskin lisääntymistä masennuslääkkeillä lumelääkkeeseen verrattuna alle 25-vuotiailla psykiatrisista häiriöistä kärsivillä aikuispotilailla.

Lääkehoidossa olevia ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin hoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Potilaita (ja heidän omaishoitaajia) neuvotaan seuraamaan ja olemaan tarkkaavaisia kliinisen tilan huononemisen varalta, ja ottaa yhteyttä lääkäriin heti, jos potilaalla ilmenee itsemurha-ajatuksia, itsetuhoista käytöstä tai epätavallisia muutoksia käyttäytymisessä.

Lyhytkestoisissa lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoja sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien riski lisääntyi ketiapiinilla hoidetuilla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (3,0 % vs. 0 %). 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. myös kohta 4.8).

Ekstrapyramidaalioireet

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa aikuispotilaita kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän 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

pysyttelemän paikoillaan. Tämän todennäköisyys on suurin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Annoksen suurentaminen saattaa olla haitallista potilaille, joille kehittyi näitä oireita.

Tardiivi dyskinesia

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

Uneliaisuus ja huimaus

Ketiapiinihoitoon on liittynyt uneliaisuutta ja muita vastaavia oireita, kuten sedaatiota (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihepotilaita, sedaatio-oireet tulivat esiin yleensä kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana ja olivat intensiivisyydeltään lähinnä lieviä tai kohtalaisia. Potilaat, joilla on voimakasta uneliaisuutta, saattavat tarvita säännöllisempää seuranta vähintään 2 viikon ajan oireiden alkamisesta tai kunnes uneliaisuusoireet helpottavat. Myös mahdollista hoidon lopettamista tulee harkita.

Ortostaattinen hypotensio

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

Ketiapiinia tulee käyttää 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

Ketiapiinin, kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden, käytön yhteydessä voi ilmetä maligni neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.8). Sen kliinisiä merkkejä ovat kuume, psyykkisen tilan muutos, lihasjäykkyys, autonomiset oireet ja kohonnut kreatiniinifosfokinaasi. Tällaisissa tapauksissa ketiapiinin käyttö tulee keskeyttää ja antaa asianmukainen hoito.

Vaikea neutropenia ja agranulosytoosi

Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiilien määrä < 0,5 x 10⁹/l) on raportoitu ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmat vaikeat neutropeniatapaukset on todettu ketiapiinihoidon

aloittamista seuranneiden parin kuukauden aikana. Ilmeistä yhteyttä annokseen ei ole todettu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Mahdollisia neutropenian riskitekijöitä ovat muun muassa jo ennen hoitoa havaittava valkosolujen pieni määrä ja aiempi lääkkeen käytön aiheuttama neutropenia. Joitakin tapauksia on kuitenkin ilmennyt potilailla, joilla ei ole ennestään riskitekijöitä. Ketiapiinihoito pitää lopettaa potilailla, joilla neutrofiilien määrä on $< 1,0 \times 10^9/l$. Potilailta tulisi tarkkailla infektion merkkejä ja oireita, ja neutrofiilien määrää tulisi seurata (kunnes arvo on $> 1,5 \times 10^9/l$ (ks. kohta 5.1).

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

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan välittömästi, jos agranulosytoosiin tai infekioon 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 suositusannosten 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. 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 myös kohta 4.5.

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

Paino:

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

Hyperglykemia

Hyperglykemiaa ja sokeritaudin puhkeamista tai pahenemista, johon voi liittyä ketoasidoosi tai kooma, on raportoitu harvoin, mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa on raportoitu edeltävästä painonnoususta, mikä saattaa olla altistava tekijä. Asianmukainen kliininen seuranta antipsykoottisten lääkkeiden hoito-ohjeistuksen mukaisesti on aiheellista. Antipsykoottisilla lääkkeillä, myös ketiapiinilla, hoidettuja potilaita pitää seurata hyperglykemian merkkien ja oireiden varalta (kuten

polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikkous). 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 kokonaiskolesteroli-pitoisuuksia ja vähentynyttä HDL-kolesteroli-pitoisuutta (ks. kohta 4.8). Muuttuneita rasva-ainepitoisuuksia tulee hoitaa kliinisesti tarkoituksenmukaisesti.

QT-ajan pidentyminen

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteyhteenvedon mukaisessa käytössä ketiapiiniin ei ole liittynyt pitkäkestoista absoluuttisen QT-ajan pidentymistä. Markkinoille tulon 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 suvussa on esiintynyt QT-ajan pidentymistä. Varovaisuutta on noudatettava myös määrättäessä ketiapiinia joko lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa, tai muiden antipsykoottisten lääkkeiden kanssa, erityisesti vanhuksilla sekä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, sydämen hypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia (ks. kohta 4.5).

Kardiomyopatia ja sydänlihastulehdus

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu kardiomyopatiaa ja sydänlihastulehdusta. Syy-yhteyttä ketiapiiniin ei kuitenkaan ole osoitettu. 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 ketiapiiniin äkillisen lopettamisen jälkeen. Vähintään 1–2 viikon kestoinen asteittainen lopettaminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.8).

Vanhusten dementiaan liittyvä psykoosi

Ketiapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

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

Atyyppisten antipsykoottisten lääkkeiden meta-analyysissä on todettu dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla vanhuksilla kuolemanriskin lisääntyminen lumelääkeryhmään verrattuna. Kahdessa ketiapiinin 10 viikon kestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa samalla potilasryhmällä (n = 710, keski-ikä 83 vuotta, vaihteluväli 56–99 vuotta) kuolleisuuden ilmaantuvuus 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. Ketiapiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä määrätään iäkkäille Parkinsonin tautia sairastaville potilaille.

Dysfagia

Ketiapiinin käytön yhteydessä on raportoitu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketiapiinia 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 on ollut 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 (VTE)

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

Haimatulehdus

Pankreatiittia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä haittavaikutusilmoituksissa. Vaikka kaikki haittavaikutusilmoitukset eivät olleet selitettävissä riskitekijöillä, markkinoille tulon jälkeen ilmoitetuissa tapauksissa monilla potilailla oli muita tunnettuja pankreatiitin riskitekijöitä, kuten kohonneet triglyseridiarvot (ks. kohta 4.4), sappikivet tai alkoholin käyttö.

Muuta tietoa

Ketiapiinin yhteiskäytöstä valproaatin tai litiumin kanssa akuuteissa kohtalaisissa ja vaikeissa mania vaiheissa on saatavilla vain rajoitetusti tietoa; yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen viikolla 3.

Laktoosi

Ketiapiinitabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriön ongelmia, 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 primaaristen keskushermostovaikutusten vuoksi ketiapiinia pitää käyttää varoen muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden ja alkoholin kanssa.

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

Sytokromi P450 (CYP) 3A4 on ensisijainen entsyymi, joka vastaa ketiapiinin sytokromi P450 -välitteisestä metaboliasta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ketiapiinin (annos 25 mg) samanaikainen anto ketokonatsolin (CYP3A4:n estäjä) kanssa aiheutti ketiapiinin AUC-arvon suurenemisen 5–8-kertaiseksi. Tästä johtuen ketiapiinin samanaikainen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa on vasta-aiheista. Ketapiinihoidon aikana ei suositella myöskään greippimehun nauttimista.

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

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

Ketiapiinihoito tulee aloittaa maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla ainoastaan, jos lääkäri pitää ketiapiinihoidon hyötyjä suurempina kuin maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuvia riskejä. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti) (ks. kohta 4.4).

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei merkittävästi muuttunut annettaessa samanaikaisesti masennuslääkkeistä imipramiinia (tunnettu CYP2D6:n estäjä) tai fluoksetiinia (tunnettu CYP3A4:n ja CYP2D6: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 ketiapiinin ei ole osoitettu vaikuttavan litiumin farmakokinetiikkaan.

Kun kuuden viikon pituisessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin litiumin ja depotmuotoisen ketiapiinin yhdistelmää lumelääkkeen ja depotmuotoisen ketiapiinin yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa, ekstrapyramidaalioireisiin liittyviä tapahtumia (erityisesti vapinaa), uneliaisuutta ja painonnousua todettiin useammin litiumia lisähoitona 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.

Lapsilla ja nuorilla tehdyssä retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa tutkittaville annettiin valproaattia tai ketiapiinia monoterapiana tai molempia yhdistelmähoitona, havaittiin, että leukosytopenian ja neutropenian esiintyvyys lisääntyi yhdistelmähoidossa verrattuna monoterapiaryhmään.

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaaristen lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty.

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun ketiapiinia käytetään samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka tunnetusti 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ensimmäinen raskauskolmannes

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

Kolmas raskauskolmannes

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

Imetys

Ketiapiinin erittymistä äidinmaitoon koskevista julkaistuista raporteista saatujen hyvin vähäisten tietojen perusteella terapeuttisina annoksina käytetyn ketiapiinin erittyminen rintamaitoon näyttää vaihtelevan. Koska varmoja tietoja ei ole, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko 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

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

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ketiapiinilla ($\geq 10\%$) ovat uneliaisuus, huimaus, päänsärky, suun kuivuminen, lääkehoidon lopettamisoireet, seerumin triglyseridipitoisuuksien

suureneminen, kokonaiskolesterolipitoisuuden (lähinnö LDL-kolesterolipitoisuuksien) suureneminen, HDL-kolesterolipitoisuuksien pieneneminen, painon nousu, hemoglobiinarvojen pieneneminen ja ekstrapydamidaalioireet.

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

Taulukko 1. Ketiapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset

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

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|--------------------------------------|---|---|---|--------------------------------------|---|------------|
| <i>Veri ja imukudos</i> | Hemoglobiinarvojen pieneneminen ²² | Leukopenia ^{1,28} , neutrofiilarvojen pieneneminen, eosinofiliarvojen suureneminen ²⁷ | Neutropenia ¹ , trombosytopenia, anemia, trombosyytti arvojen pieneneminen ¹³ | Agranulosytoosi ²⁶ | | |
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | | | Yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot) | | Anafylaktinen reaktio ⁵ | |
| <i>Umpieritys</i> | | Hyperprolaktinemia ¹⁵ , kokonais-T ₄ -pitoisuuksien pieneneminen ²⁴ , vapaan T ₄ :n pitoisuuksien pieneneminen ²⁴ , kokonais-T ₃ -pitoisuuksien pieneneminen ²⁴ , TSH-pitoisuuksien suureneminen ²⁴ | Vapaan T ₃ :n pitoisuuksien pieneneminen ²⁴ , hypotyreoosi ²¹ | | Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityy | |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i> | Seerumin triglyseridipitoisuuksien suurenemi- | Lisääntynyt ruokahalu, veren glukoosi- | Hyponatremia ¹⁹ , diabetes ^{1,5} , diabeteksen | Metabolinen oireyhtymä ²⁹ | | |

| | | | | | | |
|---|---|--|---|---|--|-------------------|
| | nen ^{10,30} , kokonaisko- lesterolipi- toisuuksien (lähinnä LDL- koleste- rolipitoi- suuksien) suurenemi- nen ^{11,30} , HDL- kolesteroli- pitoisuuks- ien pienene- minen ^{17,30} , painonnousu 8,30 | pitoisuuksien suurenemi- nen hyper- glykemiata- solle ^{6, 30} | pahenemi- nen | | | |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i> | | Epänormaa- lit unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhokäyt- täytyminen ²⁰ | | Unissakä- vely ja muut samantyypp- iset reaktiot, esim. unissa puhuminen ja syöminen | | |
| <i>Hermosto</i> | Huimaus ^{4, 16} , uneliaisuus ^{2, 16} , päänsärky, ekstrapyra- midaalioi- reet ^{1,21} | Dysartria | Kouristukset ¹ , levottomat jalat - syndrooma, tardiivi dys- kinesia ^{1, 5} , pyörtyminen 4,16 | | | |
| <i>Sydän</i> | | Takykardia ⁴ , sydämenty- kytys ²³ | QT-ajan piteneminen ¹ , 12, 18, bradykar- dia ³² | | | |
| <i>Silmät</i> | | Näön su- mentuminen | | | | |
| <i>Verisuonisto</i> | | Ortostaatti- nen hypo- tensio ^{4,16} | | Laskimotu- kos ¹ | | Aivohalvaus 33 |
| <i>Hengityseli- met, rintakehä ja välikarsina</i> | | Hengenah- distus ²³ | Nuha | | | |
| <i>Ruoansula- tuseelimistö</i> | Suun kuivuminen | Ummetus, ruoansula- tushäiriö, oksentelu ²⁵ | Dysfagia ⁷ | Haimatuleh- dus ¹ , suoli- tukos/ileus | | |
| <i>Maksaja sappi</i> | | Seerumin ALAT- arvojen suurene- | Seerumin ASAT- arvojen suurenemi- | Keltatauti ³ , maksatuleh- dus | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|--------------------------------|---|--|---|
| | | minen ³ , gamma-GT - pitoisuuksien suureneminen ³ | nen ³ | | | |
| <i>Iho ja ihonalainen kudos</i> | | | | | Angioedeema ⁵ , Stevens– Johnsonin oireyhtymä ⁵ | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, Yleisoireinen neosinofiilin oireyhtymä (DRESS) |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> | | | | | Rabdomyolyysi | |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i> | | | Virtsauampi | | | |
| <i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</i> | | | | | | Vastasyntyneen lääkeainevieroitus- oireyhtymä ³¹ |
| <i>Sukupuolieli met ja rinnat</i> | | | Seksuaalinen toimintahäiriö | Priapismi, galaktorrea, rintojen turvotus, kuukautishäiriöt | | |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | Hoidon lopettamis- oireet ^{1,9} | Lievä voimattomuus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume | | Maligni neuroleptioireyhtymä ¹ , hypothermia | | |
| <i>Tutkimukset</i> | | | | Lisääntynyt veren kreatiinifosfokinaasi ¹⁴ | | |

- (1) Ks. kohta 4.4
- (2) Uneliaisuutta saattaa esiintyä, tavallisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja se yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.
- (3) Muutamilla ketiapiinia saavilla potilailla on havaittu oireettomia seerumin transaminaasi- (ALAT, ASAT) tai glutamyyli transferaasiarvojen nousuja (muutos normaaliarvosta tasolle > 3 x viitearvojen yläraja milloin tahansa). Nämä arvot ovat yleensä korjautuivat ketiapiinihoidon jatkuessa.
- (4) Kuten muutkin adrenergisia alfa₁-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi yleisesti indusoida ortostaattista hypotensiota, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja

joillain potilailla pyörtymistä varsinkin ensimmäisen annostitrusjakson aikana (ks. kohta 4.4).

- (5) Haittavaikutusten esiintyvyyksiluvut perustuvat ainoastaan markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.
- (6) Paastoverensokeri $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) tai ei-paastoverensokeri $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) ainakin yhdessä tapauksessa.
- (7) Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetutkimuksissa.
- (8) Painonnousu lähtötasoon verrattuna $> 7\%$. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
- (9) Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa, lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden ilmaantuvuus vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
- (10) Triglyseridipitoisuus $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa.
- (11) Kolesterolipitoisuus $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa. LDL-kolesterolin lisääntymistä $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) on hyvin yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
- (12) Katso teksti alapuolelta.
- (13) Trombosyytit $\leq 100 \times 10^9/l$ ainakin yhdessä tapauksessa.
- (14) Perustuu kliinisen tutkimuksen haittatahtumaraportteihin veren kreatiiniininaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligni neurolepti -oireyhtymään.
- (15) Prolaktiinitasot (potilaat > 18 vuotta): miehet > 20 mikrog/l ($> 869,56$ pmol/l); naiset > 30 mikrog/l ($> 1\,304,34$ pmol/l), ajankohdasta riippumatta.
- (16) Voi johtaa kaatumisiin.
- (17) HDL-kolesteroli: miehet 1,025 mmol/l (< 40 mg/dl); naiset 1,282 mmol/l (< 50 mg/dl), ajankohdasta riippumatta.
- (18) Niiden potilaiden, joilla korjatun QT-ajan muutos oli < 450 ms:sta ≥ 450 ms:iin, pidentyminen oli ≥ 30 ms. Ketapiinin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja ilmaantuvuus potilailla, joiden muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, olivat samankaltaisia sekä ketapiinilla että lumelääkkeellä.
- (19) Muutos tasolta > 132 mmol/l tasolle ≤ 132 mmol/l vähintään kerran.
- (20) Tapauksia itsetuhoisista ajatuksista ja itsetuhokäyttäytymisestä on raportoitu ketapiinihoidon aikana tai heti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4. ja 5.1).
- (21) Ks. kohta 5.1.
- (22) Hemoglobiiniarvojen laskua tasolle ≤ 130 g/l (8,07 mmol/l) miehillä ja ≤ 120 g/l (7,45 mmol/l) naisilla vähintään yhdellä mittauskerralla esiintyi 11 prosentilla ketapiiniryhmien 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 lähtöarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Kokonais- T_4 -pitoisuuksien, vapaan T_4 :n pitoisuuksien, kokonais- T_3 -pitoisuuksien, vapaan T_3 :n pitoisuuksien muutosten määritelmänä oli $< 0,8$ x viitearvojen alaraja (pmol/l) ja TSH-arvon muutoksen määritelmänä > 5 mIU/l milloin tahansa.
- (25) Perustuu oksentelun suurempaan esiintymistiheyteen iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) potilailla.
- (26) Neutrofiilimäärän muutos lähtötilanteen arvosta $\geq 1,5 \times 10^9/l$ arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$ milloin tahansa hoidon aikana ja potilaisiin, joilla oli vaikea neutropenia

- (< 0,5 x 10⁹/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 10⁹ solua/l milloin tahansa.
- (28) Perustuvat muutoksiin normaalista lähtötasosta mahdollisesti kliinisesti merkittävään arvoon milloin tahansa lähtötason jälkeen kaikissa tutkimuksissa. Valkosolumäärän muutokseksi määriteltiin ≤ 3 x 10⁹ solua/l milloin tahansa.
- (29) Perustuu metabolista oireyhtymää koskeviin hättätapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiinitutkimuksissa.
- (30) Kliinisissä tutkimuksissa joillakin potilailla havaittiin pahenemista useissa aineenvaihduntaan liittyvissä tekijöissä (paino, verensokeri ja lipidit) (ks. kohta 4.4).
- (31) Katso kohta 4.6.
- (32) Voi ilmetä hoidon alussa tai pian sen jälkeen ja voi olla yhteydessä hypotensioon ja/tai synkopeehen. Bradykardian ja siihen liittyvien tapahtumien yleisyys perustuu kaikista ketiapiinilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin hättäväikutusilmoituksiin.
- (33) Perustuu yhteen retrospektiiviseen ei-satunnaistettuun epidemiologiseen tutkimukseen.

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä esiintyviä luokkavaikutuksia, kuten QT-ajan pidentymistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä, äkillistä odottamatonta kuolemaa, sydämenpysähdystä ja kääntyvien kärkien takykardiaa, on raportoitu .

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 hättäväikutuksia voi esiintyä myös lapsilla ja nuorilla. Seuraavassa taulukossa esitetään ne hättäväikutukset, 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 hättäväikutukset, joita esiintyi yleisemmin kuin aikuisilla tai joita ei ole todettu aikuispotilailla

Hättäväikutusten 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) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000).

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

- (1) Prolaktiiniarvot (alle 18-vuotiaat potilaat): miehet > 20 mikrog/l (> 869,56 pmol/l); naiset > 26 mikrog/l (> 1 130,428 pmol/l), ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni > 100 mikrog/l.
- (2) Perustuu kliinisesti merkitseviä kynnyksarvoja suurempiin muutoksiin (Yhdysvaltain kansallisen terveystieteiden tutkimuskeskuksen [NIH] kriteerien mukaan sovellettuna) 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 lasten ja nuorten ärtynäisyydellä saattaa olla erilaisia käytännön seurauksia kuin aikuisilla.
- (4) Ks. kohta 5.1

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 jo entuudestaan vaikea kardiovaskulaarinen sairaus, saattaa olla lisääntynyt riski yliannostuksen vaikutuksille (ks. kohta 4.4, Ortostaattinen hypotensio).

Yliannostuksen hoito

Ketiapiinille ei ole erityistä vasta-ainetta. Vaikeissa tapauksissa on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta. Tehohoito on suositeltavaa: potilaan hengitystiet tulee avata ja pitää vapaina, riittävä hapensaanti ja ventilaatio on varmistettava sekä tarkkailtava ja tuettava sydämen ja verenkierron toimintaa.

Julkaistun kirjallisuuden perusteella potilaille, joilla on delirium ja agitaatiota ja selviä antikolinergisiä oireita, voidaan antaa 1–2 mg fysostigmiinia (jatkuvässä EKG-seurannassa). Tätä ei suositella standardihoidoksi, koska fysostigmiinilla on mahdollisesti negatiivinen vaikutus sydämen sähköjohtumisnopeuteen. Fysostigmiinia voidaan käyttää, jos EKG:ssa 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 myrkytystapauksissa, mikäli se voidaan toteuttaa tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta ja lääkehiilen antamista pitää harkita.

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

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Ketiapiini on atyyppinen antipsykoottinen aine. Ketiapiini ja sen aktiivinen ihmisen plasman metaboliitti, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäinereseptoreihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat aivojen serotoniini (5HT₂)- ja dopamiini D₁- ja D₂-reseptoreihin. Tämän reseptoriantagonismin ja suuremman selektiivisyyden 5HT₂-reseptoreihin kuin dopamiini D₂-reseptoreihin arvellaan yhdessä myötävaikuttavan ketiapiinin kliinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja alhaiseen alttiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) haittavaikutuksia verrattuna tavanomaisiin antipsykooteihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat merkityksettömässä määrin bentsodiatsepiinireseptoreihin, mutta voimakkaasti histaminergisiin ja alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja kohtalaisesti alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Ketiapiini sitoutuu myös vähäisessä määrin tai ei sitoudu lainkaan muskariinireseptoreihin. Sen sijaan norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptoreihin, mikä saattaa selittää sen antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. Noradrenaliinitransportterin (NET) estäminen ja norketiapiinin osittainen agonistinen vaikutus 5HT_{1A}-reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa ketiapiinivaikuttamiseen tehon depressiolääkkeenä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, ketiapiinilla on tavanomaisista antipsykooteista poikkeava profiili. Ketiapiini ei aiheuta dopamiini D₂-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen annon jälkeen. Ketiapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiini D₂-reseptorit tehokkaasti. Ketiapiinin vaikutus kohdistuu selektiivisesti limbiseen järjestelmään, koska pitkäaikaisen käytön jälkeen saavutetaan depolarisaation salpaus A10-alueen mesolimbisissä mutta ei A9-alueen dopamiinia sisältävissä nigrostriataalisissa neuroneissa. Ketiapiini aiheuttaa häviävän vähän dystoniataipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömillä Cebus-apinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen käytön jälkeen (ks. kohta 4.8).

Kliininen teho

Skitsofrenia

Kolmessa lumekontrolloidussa skitsofreniapotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, joista yhdessä käytettiin erisuuruisia ketiapiiniannoksia, ei saatu eroja ketiapiinin ja lumeryhmän välille tarkasteltaessa ekstrapyramidaalihaittavaikutusten esiintyvyyttä tai samanaikaista antikolinergien käyttöä. Lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä

ketiapiiniannoksia annosalueella 75-150 mg/vrk, ei havaittu merkkejä ekstrapyramidaalihaittavaikutusten lisääntymisestä tai samanaikaisesta antikolinergien käytöstä. Ketapiiinin pitkäaikaista tehoa skitsofrenian uusiutumisten ehkäisyssä ei ole osoitettu sokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa. Skitsofreniapotilailla tehdyissä avoimissa tutkimuksissa ketiapiinilla ylläpidettiin jatkuvan hoidon aikana tehokkaasti kliinistä paranemista potilailla, joilla saatiin hoitovaste hoidon alussa, mikä viittaa sen pitkäaikaiseen tehoon.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

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

Ketiapiinin on kahdessa monoterapiatutkimuksissa osoitettu olevan teholtaan lumelääkettä parempi mitattaessa maniaoireiden vähenemistä 3 ja 12 hoitoviikon jälkeen kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoidossa. Tutkimustuloksia ei ole käytettävissä pitkäaikaissurannasta, jossa olisi osoitettu ketiapiinin tehokkuus estää myöhemmät maaniset tai depressiiviset vaiheet. Ketapiinin yhteiskäytöstä valproaatin tai litiumin kanssa akuuteissa kohtalaisissa tai vaikeissa maniavaiheissa 3 tai 6 hoitoviikon jälkeen 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.

Hoitojakson viimeisen viikon ketiapiinin keskimääräinen (mediaani) vuorokausihoitoannos potilailla, jotka saivat hoitovasteen, oli noin 600 mg, ja noin 85 %:lla hoitoon vastanneista potilaista vuorokausihoitoannos vaihteli 400 mg:n ja 800 mg:n välillä.

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

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

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

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).

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa (korkeintaan 2 vuoden hoito), jossa arvioitiin maanisten, depressiivisten tai sekamuotoisten vaiheiden uusiutumisen estoa, ketiapiini oli lumelääkettä parempi; se pidensi eri mielialatapahtumien (maaniset, sekamuotoiset tai depressiiviset vaiheet) uusiutumiseen kuluva aikaa tyyppi I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla. Potilaiden, joilla oli jokin mielialaan liittyvä tapahtuma, määrä oli ketiapiiniryhmässä 91 (22,5 %), lumelääkeryhmässä 208 (51,5 %) ja litiumryhmässä 95 (26,1 %). Kun verrattiin ketiapiinilla vasteen saaneita ja ketiapiinihoitoa jatkaneita potilaita litiumhoitoon vaihtaneisiin potilaisiin, ei vaihto litiumiin vaikuttanut mielialatapahtuman uusiutumiseen kuluvaan aikaan pidentävästi.

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

Kliininen turvallisuus

Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania vaihetta tutkivissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyyttä ketiapiiniryhmässä oli samaa luokkaa kuin lumelääkeryhmässä (skitsofrenia: ketiapiini 7,8 % ja lumelääke 8,0 %; kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen jakso: ketiapiini 11,2 % ja lumelääke 11,4 %). Vakavaa masennustilaa ja kaksisuuntaista mielialahäiriötä koskevissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyys oli ketiapiinilla hoidetuilla potilailla suurempi kuin lumelääkkeellä hoidetuilla. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä koskevissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinilla oli 8,9 % ja lumelääkkeellä 3,8 %. Vaikeaa masennustilaa koskevissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiini-depottablettia saaneilla oli 5,4 % ja lumelääkettä saaneilla 3,2 %. Vaikeaa masennustilaa sairastavilla iäkkäillä potilailla tehdyssä lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiini-depottabletteja saaneilla oli 9,0 % ja lumelääkettä saaneilla 2,3 %. Sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennuksessa että vaikeassa masennustilassa yksittäisten haittavaikutusten (esim. akatisia, ekstrapyramidaalioireet, vapina, dyskinesia, dystonia, levottomuus, tahattomat lihassupistukset, psykomotorinen yliaktiivisuus ja lihasjäykkyys) ilmaantuvuus ei ylittänyt 4 %:a missään hoitoryhmässä.

Lyhytkestoisissa kiinteän annoksen (50–800 mg/vrk) 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. Ketapiinilla hoidettujen potilaiden, joilla paino nousi yli 7 %, osuus vaihteli 5,3 %:sta vuorokausiannoksella 50 mg 15,5 %:iin vuorokausiannoksella 400 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksilla 600 mg ja 800 mg) verrattuna 3,7 %:n nousuun lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Kuuden viikon pituinen satunnaistettu tutkimus, jossa verrattiin litiumin ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen yhdistelmää lumelääkkeen ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa osoitti, että pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen ja litiumin yhdistelmä aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (63 %) verrattuna pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen ja lumelääkkeen yhdistelmään (48 %). Turvallisuutta koskeneet tulokset osoittivat, että ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli suurempi litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (16,8 %) kuin lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (6,6 %). Suurin osa ilmoituksista koski vapinaa, jota ilmoitettiin 15,6 %:lla litiumia lisälääkkeenä saaneen

ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla lumelääkettä lisälääkkeenä saaneen ryhmän potilaista. Uneliaisuutta ilmeni enemmän pitkävaikutteista ketiapiinivalmistetta ja litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (12,7 %) kuin pitkävaikutteista ketiapiinivalmistetta ja lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (5,5 %). Lisäksi suuremmalla osalla litiumia lisälääkkeenä saaneista potilaista (8,0 %) todettiin tutkimuksen päättyessä painon nousua ($\geq 7\%$) kuin lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (4,7 %).

Pitkäkestoisissa uusiutumisten ehkäisy tutkimuksessa oli avoin jakso (jonka kesto oli 4–36 viikkoa), jonka aikana potilaita hoidettiin ketiapiinilla. Tätä seurasi satunnaistettu hoidon lopetusjakso, jossa 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 avoimen jakson lähtötasoon verrattuna. Lumehoittoon satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen painonnousu avoimen jakson aikana oli 2,39 kg, ja satunnaistetun jakson viikkoon 48 mennessä keskimääräinen painonnousu oli 0,89 kg avoimen jakson lähtötasoon verrattuna.

Dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla iäkkäillä potilailla tehdyissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa aivoverisuoniin kohdistuvien haittavaikutusten esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden ei ollut ketiapiinilla hoidetuilla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kaikissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla lähtötason neutrofiiliarvo oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle arvon $1,5 \times 10^9/l$ havaittiin 1,9 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja 1,5 %:lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista. Muutoksia vaihteluvälille $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ ilmeni saman verran (0,2 %) ketiapiinilla ja lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (lumelääkekontrolloidut, avoimet, aktiivista vertailuvalmistetta käyttäneet) potilailla, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle arvon $< 1,5 \times 10^9/l$ havaittiin 2,9 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja alle arvon $< 0,5 \times 10^9/l$ puolestaan 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 sameneneminen

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

Pediatriiset potilaat

Kliininen teho

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta maanisen vaiheen hoidossa arvioitiin 3 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 284 10–17-vuotiasta potilasta Yhdysvalloissa). Noin 45 %:lla potilaista oli todettu myös tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö (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. Ketiapiinihoidon aloitusannos oli 50 mg/vrk, ja annos suurennettiin 2. päivänä tasolle 100 mg/vrk. Tämän jälkeen annos titrattiin tavoiteannostasolle (mania 400–600 mg/vrk; skitsofrenia 400–800 mg/vrk) suurentamalla annosta kerrallaan 100 mg/vrk jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen vuorokaudessa.

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

Skitsofreniatutkimuksessa PANSS (Positive Negative Syndrome Scale) -asteikon keskimuutos kokonaispistemäärän lähtöarvoista (vaikuttava lääke miinus lumelääke) oli –8,16 (ketiapiini 400 mg/vrk) ja –9,29 (ketiapiini 800 mg/vrk). Sen paremmin pieniannoksinen (400 mg/vrk) kuin suuriannoksinen (800 mg/vrk) ketiapiinihoito ei tuottanut lumelääkkeeseen verrattuna suurempaa hoitoon vastanneiden prosentuaalista osuutta, kun hoitovasteen määritelmä oli PANSS-kokonaispistemäärän pieneneminen ≥ 30 %:lla lähtötasosta. Sekä maniassa että skitsofreniassa suuremmat annokset tuottivat lukumääräisesti vähemmän hoitoon vastanneita.

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

Tehon säilymisestä tai uusiutumien ehkäisystä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

Kliininen turvallisuus

Edellä kuvatuissa ketiapiinilla toteutetuissa lyhyissä pediatriisissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden määrä skitsofreniatutkimuksen aktiivista hoitoa saaneiden hoitohaarassa oli 12,9 % verrattuna 5,3 %:iin lumelääkettä saaneen hoitohaarassa 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 liittyntä tapahtumaa kahdella potilaalla, joista toinen sai tapahtumahetkellä ketiapiinia.

Pitkäaikainen turvallisuus

Lisätietoja turvallisuudesta saatiin 26 viikkoa kestäneestä, avoimesta lyhytaikaistutkimusten jatkotutkimuksesta (n = 380 potilasta), jossa ketiapiinia käytettiin joustavalla annostuksella

400–800 mg/vrk. Lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, ja heillä esiintyi ruokahalun lisääntymistä, ekstrapyramidaalioireita ja seerumin proloaktiinipitoisuuksien nousua useammin kuin aikuispotilailla (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 ja metaboloituu suurimmalta osaltaan suun kautta tapahtuvan annon jälkeen. Ruoka ei merkittävästi vaikuta ketiapiinin biologiseen hyötyosuuteen. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin vakaan tilan huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta.

Ketiapiini ja norketiapiini noudattavat lineaarista farmakokinetiikkaa hyväksytyllä annosalueella.

Jakautuminen

Noin 83 % ketiapiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

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

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

Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin.

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

Eliminaatio

Ketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja vastaavasti norketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Vapaan ketiapiinin ja aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, virtsaan erittyvä keskimääräinen molaarinen annosfraktio on < 5 %.

Erytisryhmät

Sukupuoli

Ketiapiinin kinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Ketiapiinin keskimääräinen puhdistuma plasmasta alenee keskimäärin 25 % henkilöillä, joilla on maksan toiminnan vaje (stabiili alkoholin aiheuttama kirroosi). Koska ketiapiini metaboloituu suurelta osin maksassa, suurempia plasmapitoisuuksia voidaan olettaa olevan henkilöillä, joilla on maksan vajaatoimintaa. Näiden potilaidenannoksen 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. Vakaassa tilassa annoksen suhteen normalisoidut kantayhdisteen, ketiapiinin pitoisuudet plasmassa olivat lapsilla ja nuorilla (ikä 10–17 vuotta) yleensä samaa luokkaa kuin aikuisilla, tosin C_{max}-arvot olivat lapsilla aikuisten vaihteluvälin yläpäästä. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin AUC- ja C_{max}-arvot olivat lapsilla (ikä 10–12 vuotta) noin 62 % ja 49 % ja nuorilla (13–17 vuotta) 28 % ja 14 % suuremmat kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sarjassa *in vitro*- ja *in vivo*-geenitoksisuustutkimuksia ei ollut merkkejä geenitoksisuudesta. Kliinisesti merkityksellisillä altistustasoilla on havaittu koe-eläimissä seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa: rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; cynomolgus-apinoilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvu, plasman T₃-pitoisuuden alenemista ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän pienenemistä; koirilla mykiön 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

Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Povidoni K30
Mikrokiteinen selluloosa (PH102)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

25 mg tabletti
Hypromelloosi 6cP
Titaanidioksidi
Makrogoli 400
Keltainen rautaoksidi
Punainen rautaoksidi

100 mg tabletti
Hypromelloosi 6cP
Titaanidioksidi
Makrogoli 400
Keltainen rautaoksidi

200 mg tabletti
Hypromelloosi E-5
Makrogoli 400
Titaanidioksidi

300 mg tabletti
Hypromelloosi E-5
Makrogoli 400
Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/alumiinifolio-läpipainopakkaukset, joissa on 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 tablettia rasiaa kohden.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Quetiapine Accord 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen: MTnr 27772

Quetiapine Accord 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen: MTnr 27773

Quetiapine Accord 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen: MTnr 27775

Quetiapine Accord 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen: MTnr 27776

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.01.2012/30.03.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.06.2020