

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seroquel 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Seroquel 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Seroquel 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Seroquel 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Seroquel 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Seroquel 25 mg tabletti sisältää ketiapiinifumaraattia vastaten 25 mg ketiapiinia.
Seroquel 100 mg tabletti sisältää ketiapiinifumaraattia vastaten 100 mg ketiapiinia.
Seroquel 150 mg tabletti sisältää ketiapiinifumaraattia vastaten 150 mg ketiapiinia.
Seroquel 200 mg tabletti sisältää ketiapiinifumaraattia vastaten 200 mg ketiapiinia.
Seroquel 300 mg tabletti sisältää ketiapiinifumaraattia vastaten 300 mg ketiapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Seroquel 25 mg tabletti sisältää 18 mg laktoosia (vedettömänä).
Seroquel 100 mg tabletti sisältää 20 mg laktoosia (vedettömänä).
Seroquel 150 mg tabletti sisältää 29 mg laktoosia (vedettömänä).
Seroquel 200 mg tabletti sisältää 39 mg laktoosia (vedettömänä).
Seroquel 300 mg tabletti sisältää 59 mg laktoosia (vedettömänä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Seroquel 25 mg tabletit ovat persikanvärisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia ja toiselle puolelle on kaiverrettu SEROQUEL 25.

Seroquel 100 mg tabletit ovat keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia ja toiselle puolelle on kaiverrettu SEROQUEL 100.

Seroquel 150 mg tabletit ovat vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia ja toiselle puolelle on kaiverrettu SEROQUEL 150.

Seroquel 200 mg tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia ja toiselle puolelle on kaiverrettu SEROQUEL 200.

Seroquel 300 mg tabletit ovat valkoisia, kapselinmuotoisia ja toiselle puolelle on kaiverrettu SEROQUEL ja toiselle 300.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Seroquel 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.

4.2. Annostus ja antotapa

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

Seroquel otetaan kaksi kertaa päivässä joko ruokailun yhteydessä tai ilman.

Aikuiset

Skitsofrenian hoito

Skitsofrenian hoidossa Seroquel otetaan kahdesti päivässä. Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on 50 mg (1. päivä), 100 mg (2. päivä), 200 mg (3. päivä) ja 300 mg (4. päivä). Neljännessä päivästä eteenpäin annos titrataan 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 maniavaikkeiden hoito

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaiheen hoidossa Seroquel otetaan kahdesti päivässä. Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on 100 mg (1. päivä), 200 mg (2. päivä), 300 mg (3. päivä) ja 400 mg (4. päivä). Tämän jälkeen annosta saa suurentaa korkeintaan 200 mg:lla vuorokaudessa kuudenteen hoitopäivään asti, korkeintaan 800 mg:aan vuorokaudessa.

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

Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän vakavan masennustilan hoito

Seroquel otetaan kerran päivässä 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 perehtyneiden lääkäreiden 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 ketiapiinilla, voivat jatkaa hoitoa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten, sekamuotoisten tai depressiivisten oireiden uusiutumisen estämiseksi samalla annoksella. Potilaan kliinisestä hoitovasteesta ja hoidon siedettävyydestä riippuen annos voi olla 300-800 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen. Ylläpito­hoidossa on tärkeää käyttää pienintä tehokasta annosta.

Äkkäät

Seroquelin kuten muidenkin psykoosilääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta erityisesti hoidon alussa hoidettaessa äkkäitä potilaita. Annoksen säätämiseen vaadittava aika saattaa olla pidempi ja päivittäinen hoitoannos pienempi kuin nuoremmilla potilailla, ja riippuu potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä. Ketapiinin keskimääräisen puhdistuman plasmasta on osoitettu vähenevän 30-50 % iäkkäillä verrattuna nuorempiin potilaisiin.

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

Pediatriset potilaat

Seroquel-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen

käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Lumekontrolloiduista 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 Seroquelia on annettava varoen erityisesti hoidon alussa potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta. Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, hoito aloitetaan annoksella 25 mg/vrk. Annosta lisätään 25-50 mg/vrk päivittäin, kunnes saavutetaan tehokas annos, huomioiden potilaan hoitovaste ja sietokyky.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys 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

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

Pediatriset potilaat

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteiden käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Ketapiinilla tehtyjen kliinisten tutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) lisäksi tiettyjä haittatapahtumia (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua, oksentelua, riniittia 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. Valmisteiden 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

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, 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 yhtäaikaaisesti vaikeiden masennusjaksojen kanssa. Samoja varotoimenpiteitä kuin vaikeita masennusjaksoja sairastavia potilaita hoidettaessa pitää 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 lumekontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista, joissa masennuslääkkeitä käytettiin psykiatrisissa häiriöissä aikuisille potilaille, osoitti itsemurhakäyttäytymisen riskin lisääntymistä alle 25-vuotiailla 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 kehoitetaan 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 %). Vaikeasteista 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 ekstrapyramidaali-oireita (EPS) kuin lumelääkkeeseen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

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

Tardiivi dyskinesia

Jos tardiivin dyskinesian merkkejä ja oireita ilmenee, ketiapiinilääkityksen keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä 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, 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 helpottavat. 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 annostitruuksen aikana. Tämä voi lisätä

tapaturmien (kaatumisen) mahdollisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Tästä syystä potilaita pitää neuvoa olemaan varovaisia siihen asti, kunnes he tottuvat lääkityksen 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

Ketiapiinin, 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 ketiapiinin 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. Ketapiinihoito 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 Seroquel-hoidon aikana. Tällaisille potilaille on tehtävä pikaisesti valkosolulaskenta ja heiltä on tutkittava neutrofiilien absoluuttinen määrä erityisesti silloin, kun muita altistavia tekijöitä ei ole.

Antikolinergiset (muskariiniset) vaikutukset

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

Yhteisvaikutukset

Katso 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. Ketapiinihoito 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

Painonousua 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 painonousua, 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 vähentynyttä HDL-kolesterolipitoisuutta (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. 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 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.

Vaikeat ihoreaktiot

Ketiapiinihoidon yhteydessä on hyvin harvoin ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Vaikeat ihoreaktiot ilmenevät usein yhdistelmänä seuraavia oireita: laaja tai hilseilevä ihottuma, kuume, lymfadenopatia ja mahdollisesti eosinofilia. Jos näihin vaikeisiin ihoreaktioihin viittaavia oireita ilmenee, ketiapiinihoito on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava.

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. Ketapiinin 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. Ketapiinin käytön yhteydessä on raportoitu ummetusta ja suolitukoksia (ks. kohta 4.8). Jotkin ilmoitukset koskevat kuolemaan johtaneita tapauksia potilailla, joilla oli suurentunut suolitukoksen riski, kuten potilaat, 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 valproaatin tai litiumin kanssa akuuteissa kohtalaisissa ja vaikeissa mania vaiheissa on saatavilla vain vähän tietoa. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen viikolla 3.

Laktoosi

Seroquel-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos 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 altistusta (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. Ketapiinin ja fenytoiinin (toinen mikrosomaalinen entsyymi-induktori) samanaikainen annostelu lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa, arviolta 450 %. Ketapiinihoito 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 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 ketiapiini ei vaikuttanut litiumin farmakokinetiikkaan.

Kun kuuden viikon pituisessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin litiumin ja Seroquel Prolongin yhdistelmää lumelääkkeen ja Seroquel Prolongin 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 merkitsevästi. 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ensimmäinen raskauskolmannes

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

Kolmas raskauskolmannes

Psykoosilääkkeille (myös ketiapiinille) 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 koskevasta 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 Seroquel-hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 triglyseridipitoisuuksien

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) suosittelmassa 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 esiintyvyyden arviointiin).

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|--------------------------------------|---|---|--|--------------------------------------|--|------------|
| <i>Veri ja imukudos</i> | hemoglobiiniarvojen pieneneminen ²² | leukopenia ^{1, 28} , neutrofiiliarvojen pieneneminen, eosinofiiliarvojen suureneminen ²⁷ | neutropenia ¹ , trombosytopenia, anemia, trombosyyttiarvojen pieneneminen ¹³ | agranulosytoosi ²⁶ | | |
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | | | yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot) | | anafylaktinen reaktio ⁵ | |
| <i>Umpieritys</i> | | hyperprolaktinemia ¹⁵ , kokonais-T ₄ -pitoisuuksien lasku ²⁴ , vapaan T ₄ :n pitoisuuksien lasku ²⁴ , kokonais-T ₃ -pitoisuuksien lasku ²⁴ , TSH-pitoisuuksien nousu ²⁴ | vapaan T ₃ :n pitoisuuksien lasku ²⁴ , hypotyreoosi ²¹ | | antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys | |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i> | seerumin triglyseridipitoisuuksien nousu ^{10, 30} , kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolin) nousu ^{11, 30} , HDL-kolesterolipitoisuuksien lasku ^{17, 30} , painon nousu ^{8, 30} | lisääntynyt ruokahalu, verensokeriarvojen suureneminen, hyperglykemiatasolle ^{6, 30} | hyponatremia ¹⁹ , diabetes ^{1, 5} , diabeteksen paheneminen | metabolinen oireyhtymä ²⁹ | | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|---|--|---|--|--|--|--|
| <i>Psyykkiset häiriöt</i> | | epänormaalit unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhokäyttäytyminen ²⁰ | | unissakävely ja muut samantyyppiset reaktiot, esim. unissa puhuminen ja syöminen | | |
| <i>Hermosto</i> | huimaus ^{4, 16} , uneliaisuus ^{2, 16} , päänsärky, ekstrapyramidaalioireet ^{1,21} | dysartria | kouristukset ¹ , levottomat jalat -syndrooma, tardiivi dyskinesia ^{1,5} , pyörtyminen ^{4, 16} | | | |
| <i>Sydän</i> | | takykardia ⁴ , sydämentykytys ²³ | QT-ajan piteneminen ^{1, 12, 18} bradykardia ³² | | | |
| <i>Silmät</i> | | näköhäiriöt | | | | |
| <i>Verisuonisto</i> | | ortostaattinen hypotensio ^{4, 16} | | laskimotukos ¹ | | aivohalvaus ³³ |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> | | hengenahdistus ^{2, 3} | riniitti | | | |
| <i>Ruuan sulatuselimistö</i> | suun kuivuminen | ummetus, dyspepsia, oksentelu ²⁵ | dysfagia ⁷ | haimatulehdus ¹ , suolitukos/ileus | | |
| <i>Maksa ja sappi</i> | | seerumin alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) nousu ³ gamma-GT-pitoisuuksien suureneminen ³ | Seerumin aspartaattitransaminaasiarvojen (ASAT) nousu ³ | keltatauti ⁵ , maksatulehdus | | |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i> | | | | | angioedeema ⁵ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁵ | toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> | | | | | rabdomyolyyssi | |
| <i>Muuaiset ja virtsatie</i> | | | virtsaumpi | | | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|---|---|---|-----------------------------|---|-------------------|---|
| Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat | | | | | | vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä ³¹ |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | seksuaalinen toimintahäiriö | priapismi, galaktorrea, rintojen turvotus, kuukautishäiriöt | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | lääkehoidon lopettamisoireet ^{1,9} | lievä voimattomuus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume | | maligni neuroleptioireyhtymä ¹ , hypotermia | | |
| Tutkimukset | | | | lisääntynyt veren kreatiinifosfokinaasi ¹⁴ | | |

- Katso kohta 4.4.
- Uneliaisuutta saattaa esiintyä erityisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mikä kuitenkin yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.
- 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.
- Kuten muutkin adrenergisiä alfa₁-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi indusoida ortostaattista hypotoniaa, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillain potilailla pyörtymistä varsinkin alkuvaiheen annostitusjakson aikana (ks. kohta 4.4).
- Haittavaikutusten esiintyvyyden luvut perustuvat lääkkeen markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.
- Paastoverensokeri ≥ 7,0 mmol/l (≥ 126 mg/dl) tai ei-paastoverensokeri ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) ainakin yhdessä tapauksessa.
- Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen tutkimuksissa.
- Painon nousu lähtötasoon verrattuna > 7 %. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
- 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.
- Triglyseridipitoisuus ≥ 2,258 mmol/l (≥ 200 mg/dl) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai ≥ 1,694 mmol/l (≥ 150 mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran.
- Kolesterolipitoisuus ≥ 6,2064 mmol/l (≥ 240 mg/dl) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai ≥ 5,172 mmol/l (≥ 200 mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran. LDL-kolesterolin lisääntymistä ≥ 0,769 mmol/l (≥ 30 mg/dl) on hyvin yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli 1,07 mmol/l (≥ 41,7 mg/dl).
- Katso teksti alapuolelta.
- Trombosyytit ≤ 100 x 10⁹/l ainakin yhden kerran.
- Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiinifosfokinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligniin neuroleptioireyhtymään.
- Prolaktiiniarvot (potilaat > 18 vuotta): > 20 mikrog/l (> 869,56 pmol/l) miehillä; > 30 mikrog/l (> 1 304,34 pmol/l) naisilla, mihin aikaan tahansa.
- Voi johtaa kaatumiseen.
- 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 ≥ 450 ms:iin ja pidentyminen oli ≥ 30 ms. Ketiapiinin 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 ≤ 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 lasku ≤ 130 g/l (8,07 mmol/l) miehillä ja ≤ 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- T_4 - ja kokonais- T_3 -pitoisuuksien sekä vapaan T_4 :n ja 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. Perustuu neutrofiiliarvojen muutokseen lähtötasolta $\geq 1,5 \times 10^9/l$ tasolle $< 0,5 \times 10^9/l$ milloin tahansa hoidon aikana ja potilaisiin, joilla oli vaikea neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$) ja infektio kaikkien kliinisten ketiapiinitutkimusten aikana (ks. kohta 4.4).
 27. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväksi milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Eosinofiiliarvojen 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.

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

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

Pediatriiset potilaat

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

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

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

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

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 kynnsarvot 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 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 (jatkuvassa 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 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 alfasalpausten yhteydessä.

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa on jatkettava potilaan toipumiseen asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Ketiapiini atyyppinen antipsykoottinen aine. Ketiapiini ja sen ihmisplasman aktiivinen metaboliitti, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat aivojen serotoniini (5HT₂) ja dopamiini D₁- ja D₂-reseptoreihin. Reseptoreihin sitoutumisessa on havaittavissa suurempi selektiivisyys 5HT₂-reseptoreihin verrattuna D₂-reseptoreihin, minkä arvellaan myötävaikuttavan Seroquelin kliinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja vähäiseen 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 Seroquel-valmisteeseen tehon 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 D₂-reseptorien salpauksesta.

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

Kliininen teho *Skitsofrenia*

Kolmessa lumekontrolloidussa skitsofreniapotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, joissa käytettiin erisuuruisia ketiapiiniannoksia, ei saatu eroja Seroquelin ja lumeryhmän välille tarkasteltaessa ekstrapyramidaalihaittavaikutusten esiintyvyyttä tai samanaikaista antikolinergien käyttöä. Lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä ketiapiiniannoksia annosalueella 75-750 mg/vrk, ei havaittu merkkejä ekstrapyramidaalihaittavaikutusten lisääntymisestä tai samanaikaisesta antikolinergien käytöstä. Välittömästi vapautuvan Seroquelin pitkäaikaistehoa skitsofrenian relapsien ehkäisyssä ei ole vahvistettu sokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa. Skitsofreniapotilailla tehdyissä avoimissa tutkimuksissa ketiapiinihoidon jatkaminen ylläpiti tehokkaasti tilan kliinistä kohenemista, jos potilas oli saavuttanut alkuvaiheen hoitovasteen. Tämä tulos viittaa siihen, että ketiapiinilla on jonkin verran pitkäaikaistehoa.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

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

Seroquelin on kahdessa monoterapiatutkimuksissa osoitettu olevan teholtaan lumelääkettä parempi mitattaessa maniaoireiden vähenemistä 3 ja 12 hoitoviikon jälkeen kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoidossa. Tutkimustuloksia ei ole käytettävissä pitkäaikaisseurannasta, jossa olisi osoitettu Seroquelin tehokkuus estää myöhemmät maaniset tai depressiiviset vaiheet. Seroquelin 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 Seroquelin mediaanivuorokausihoitoannos potilailla, jotka saivat hoitovasteen, oli 600 mg/vrk ja noin 85 %:lla hoidolle vasteen saaneista 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 oli sairauden keskivaikea tai vaikea masennusjakso, Seroquel 300 mg ja 600 mg annokset olivat merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampia olennaisilla tulostittareilla 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 Seroquel-annosta käyttäneiden potilasryhmien välillä.

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

Ketiapiinin yhteiskäyttöä mielialantasaajien kanssa taudin uusiutumisen ehkäisemisessä tutkittiin kahdessa tutkimuksessa potilailla, joilla oli maanisia, depressiivisiä tai sekamuotoisia vaiheita. Ketapiiniyhdistelmähoito verrattuna monoterapiahoitoon mielialantasaajilla oli parempi lisäten mielialatapahtumien (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 Seroquel Prolongin yhdistelmää lumelääkkeen ja Seroquel Prolongin 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 (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 kuluva aikaa tyypin 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.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Seroquel 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

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 Seroquel Prolongilla oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %. Lyhytkestoisessa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksessa vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys Seroquel Prolongilla 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 annoksin (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 Seroquel Prolongin yhdistelmää lumelääkkeen ja Seroquel Prolongin yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa osoitti, että Seroquel Prolongin ja litiumin yhdistelmä aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (63 %) verrattuna Seroquel Prolongin 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 saaneiden ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmän potilaista. Uneliaisuutta ilmeni enemmän Seroquel Prolongia ja litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (12,7 %) kuin Seroquel Prolongia ja lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (5,5 %). Lisäksi suuremmalla osalla litiumia lisälääkkeenä saaneista potilaista (8,0 %) todettiin tutkimuksen päättyessä painon nousua (≥ 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. Ketiapiinihoitoon 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.

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

Kaikissa lyhytkestoisissa lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksissa, joihin on osallistunut potilaita, 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. Neutrofiiliarvojen laskua tasolle $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ esiintyi yhtä usein (0,2 %) sekä ketiapiini- että lumeryhmien potilailla. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (lumelääkekontrolloidut, avoimet, aktiivista vertailuvalmistetta käyttäneet) potilailla, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, neutrofiilien määrän laskua ainakin kerran $< 1,5 \times 10^9/l$ 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 T_3 - tai T_4 - ja TSH-arvojen muutoksia esiintyi harvinaisena näissä tutkimuksissa, eikä kilpirauhashormoneissa havaittuihin muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita aiheuttavaa hypotyreoosia. Kokonais- T_4 -pitoisuuksien ja vapaan T_4 :n pitoisuuksien pieneneminen oli suurimmillaan ketiapiinihoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Pitoisuudet eivät pienentyneet enempää pitkäaikaishoidon aikana. Ketiapiinihoidon lopettamisen yhteydessä kokonais- T_4 -pitoisuuksien ja vapaan T_4 :n pitoisuuksien muutokset kumoutuivat noin kahdessa kolmanneksessa kaikista tapauksista hoidon kestosta riippumatta.

Kaihi / mykiön sameneneminen

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

Pediatriset potilaat

Kliininen teho

Seroquelin 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 Seroquel-hoitoon. Seroquel-hoidon 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 (Seroquel 400 mg/vrk) ja -6,56 (Seroquel 600 mg/vrk). Vasteprosentit (YMRS-pistemäärä laski ≥ 50 %) olivat 64 % (Seroquel 400 mg/vrk), 58 % (Seroquel 600 mg/vrk) ja 37 % (lumelääkeryhmä).

Skitsofreniatutkimuksessa PANSS-asteikon pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskimuutos kokonaispistemäärän lähtöarvoista (vaikuttava aine miinus lumelääke) oli -8,16 (Seroquel

400 mg/vrk) ja -9,29 (Seroquel 800 mg/vrk). Pieniannoksella (400 mg/vrk) tai suuriannoksella (800 mg/vrk) ketiapiinihoidolla ei saavutettu parempaa vaste prosenttia kuin lumelääkkeellä, kun se määriteltiin ≥ 30 % PANSS-kokonaispistemäärän pienenemisenä lähtötasosta. Sekä maniaassa että skitsofreniassa suuremmat annokset johtivat numeerisesti pienempään vaste prosenttiin.

Tehoa ei osoitettu kolmannessa Seroquel Prolongilla toteutetussa, lyhyessä lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa kaksisuuntaista 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 saaneen hoitohaaran potilaista, kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania vaihetta koskeneessa tutkimuksessa määrä oli vastaavasti 3,6 % ja 1,1 % ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa tutkimuksessa vastaavasti 1,1 % ja 0 %. Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön 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 mania vaihetta koskeneessa tutkimuksessa määrät olivat 1,0 % ja 0 %, ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa tutkimuksessa 1,1 % ja 0 %. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa hoitovaiheen jälkeen toteutetussa pidennetyssä seurantavaiheessa todettiin lisäksi kaksi itsemurhaan liittyntä tapahtumaa kahdella potilaalla, joista toinen sai tapahtumahetkellä ketiapiinia.

Pitkäaikainen turvallisuus

Akuuttien tutkimusten (n = 380) 26 viikon pituisesta avoimesta jatkovaiheesta, jossa Seroquelia annettiin joustavina annoksina 400-800 mg/vrk, saatiin lisää turvallisuustietoa. Verenpaineen nousua ilmoitettiin lapsilla ja nuorilla ja lisäksi lisääntyntä 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 painoindeksiin (BMI) vähintään 0,5 SD:n suurentumaa lähtötilanteesta; ketiapiinia vähintään 26 viikkoa saaneista potilaista 18,3 % täytti tämän kriteerin.

5.2. Farmakokineetiikka

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. Ketapiini ja norketiapiini noudattavat lineaarista farmakokineetiikkaa hyväksytyllä annosalueella.

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 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 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. Vapaan ketiapiinin ja aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, virtsaan erittyvä keskimääräinen molaarinen annosfraktio on <5 %.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Ketiapiinin kinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Ketiapiinin keskimääräinen puhdistuma plasmasta alenee keskimäärin 25 % henkilöillä, joilla on maksan toiminnan 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_{max}-arvot olivat lapsilla aikuisten pitoisuusalueen ylärajalla. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin AUC- ja C_{max}-arvot olivat lapsilla noin 62 % ja 49 % (ikä 10-12 vuotta) ja nuorilla 28 % ja 14 % (ikä 13-17 vuotta) suuremmat kuin aikuisilla.

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; makakiapinoilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T3-pitoisuuden alenemista ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän laskua; koirilla linssien sameutta ja kaihia. (Kaihi / mykiön sameneneminen, ks. kohta 5.1.)

Kaneille tehdyssä sikiö- ja alkiotoksisuutta koskevassa tutkimuksessa karpmaalisten/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

Povidoni
Kalsiumvetyfosfaattihydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi 2910
Makrogoli 400
Titaanidioksidi E171
Keltainen rautaoksidi E172 (25 mg ja 100 mg ja 150 mg tabletit)
Punainen rautaoksidi E172 (25 mg tabletit)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle +30 °C.

6.5. Pakkaustyypit ja pakkaus koot

PVC/aluminium-läpipainopakkaus

Pakkaus koot

Läpipainopakkaukset:

| <i>Tabletin vahvuus</i> | <i>Pakkauksen sisältö</i> | <i>Liiska/tabletit</i> |
|-------------------------|---|---|
| 25 mg tabletit | 6 tablettia 20 tablettia 30 tablettia | 1 läpipainopakkaus, jossa 6 tablettia 2 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia 3 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia |

| | | |
|--|--|---|
| | 50 tablettia 50 tablettia 60 tablettia 100 tablettia | 10 läpipainopakkausta, joissa 5 tablettia 5 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia 6 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia 12 läpipainopakkausta, joissa 5 tablettia 10 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia |
| 100 mg, 150 mg, 200 mg ja 300 mg tabletit | 10 tablettia 20 tablettia 30 tablettia 50 tablettia 50 tablettia 60 tablettia 90 tablettia 100 tablettia 120 tablettia 180 tablettia 240 tablettia | 1 läpipainopakkaus, jossa 10 tablettia 2 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia 3 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia 10 läpipainopakkausta, joissa 5 tablettia 5 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia 6 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia 9 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia 10 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia 12 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia (vain 150 mg ja 300 mg tabletit) 18 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia (vain 150 mg ja 300 mg tabletit) 24 läpipainopakkausta, joissa 10 tablettia (vain 150 mg ja 300 mg tabletit) |

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca Oy
Itsehallintokuja 4
02600 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Seroquel 25 mg: 14757
Seroquel 100mg: 14758
Seroquel 200 mg: 14759
Seroquel 300 mg: 16559
Seroquel 150mg: 16558

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Seroquel 25 mg: 20.12.1999
Seroquel 100mg: 20.12.1999
Seroquel 200 mg: 20.12.1999
Seroquel 300 mg: 10.9.2001
Seroquel 150mg: 10.9.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

Seroquel 25 mg: 23.11.2015
Seroquel 100mg: 23.11.2015
Seroquel 200 mg: 23.11.2015
Seroquel 300 mg: 23.11.2015
Seroquel 150mg: 23.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.05.2020