

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kagitz 50 mg depottabletit  
Kagitz 300 mg depottabletit  
Kagitz 400 mg depottabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kagitz 50 mg depottabletti sisältää 50 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).  
Apuaine: Yksi tabletti sisältää 119 mg laktoosimonohydraattia

Kagitz 300 mg depottabletti sisältää 300 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).  
Apuaine: Yksi tabletti sisältää 96 mg laktoosimonohydraattia.

Kagitz 400 mg depottabletti sisältää 400 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).  
Apuaine: Yksi tabletti sisältää 128 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kagitz 50 mg depottabletit ovat persikanvärisiä kaksoiskuperia kapselinmuotoisia päällystettyjä tabletteja, joiden mitat ovat noin 16,5 mm x 8,1 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu ”AI001” ja toinen puoli on sileä.

Kagitz 300 mg depottabletit ovat vaaleankeltaisia kaksoiskuperia kapselinmuotoisia päällystettyjä tabletteja, joiden mitat ovat noin 19,1 mm x 8,1 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu ”AI004” ja toinen puoli on sileä.

Kagitz 400 mg depottabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia kaksoiskuperia kapselinmuotoisia päällystettyjä tabletteja, joiden mitat ovat noin 20,5 mm x 9,3 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu ”AI005” ja toinen puoli on sileä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kagitz on tarkoitettu käytettäväksi:

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

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

### Annostus

#### Aikuiset

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

Kagitz-depottabletit otetaan vähintään 1 tunti ennen ateriaa. Hoidon aloitusvaiheen vuorokausiannos aloituspäivänä on 300 mg ja toisena hoitopäivänä 600 mg. Suositeltava vuorokausiannos on 600 mg. Kliinisesti perustelluissa tapauksissa annos voidaan nostaa 800 mg:aan asti. Vuorokausiannos sovitetaan kunkin potilaan kliinisen vasteen ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annokseen 400–800 mg vuorokaudessa. Skitsofrenian ylläpito-hoidossa annoksen sovittamista ei tarvita.

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

Kagitz-depottabletit otetaan nukkumaanmenon aikaan. Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on 50 mg (1. päivä), 100 mg (2. päivä), 200 mg (3. päivä) ja 300 mg (4. päivä). Suositeltu vuorokausiannos on 300 mg. Kliinisissä tutkimuksissa ei 600 mg:n annoksella hoidetussa potilasryhmässä ole havaittu suurempaa tehoa kuin 300 mg:lla hoidetussa ryhmässä (ks. kohta 5.1). Yksittäiset potilaat saattavat hyötyä 600 mg:n annoksesta. Yli 300 mg:n annoksia käytettäessä hoito aloitetaan kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön perehtyneen lääkärin määräyksellä. Kliinisten tutkimusten perusteella voidaan annosta pienentää 200 mg:aan, jos potilaalla havaitaan siedettävyysoongelmia.

#### *Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen esto*

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

#### *Vaikean masennuksen hoidossa lisälääkkeenä*

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

#### *Siirtyminen lääkeainetta välittömästi vapauttavista ketiapiinitableteista depottabletteihin*

Annostelun helpottamiseksi saavuttamiseksi potilaat, joita hoidetaan useampaan annokseen jaetuilla lääkeainetta välittömästi vapauttavilla ketiapiinitableteilla, voivat siirtyä käyttämään Kagitz-

depottabletteja samalla vuorokausiannoksella kerran päivässä otettuna. Annosta on tarvittaessa säädettävä.

### Iäkkäät

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

Iäkkäiden potilaiden vaikeiden masennusjaksojen hoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk hoitopäivinä 1–3. Annos voidaan nostaa 100 mg:aan vuorokaudessa neljäntenä hoitopäivänä ja 150 mg:aan kahdeksantena hoitopäivänä. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä ja aloitettava annoksella 50 mg/vrk. Jos annos tarvitsee nostaa 300 mg:aan/vrk, se arvioidaan yksilöllisesti 22. hoitopäivän jälkeen. Tehoa ja turvallisuutta kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen hoidossa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole tutkittu.

### Pediatriset potilaat

Ketiapiinin 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 ketiapiinia on annettava varoen erityisesti hoidon alussa potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta. Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, hoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk. Annosta voidaan lisätä 50 mg/vrk kerrallaan, kunnes saavutetaan tehokas annos, huomioiden potilaan hoitovaste ja sietokyky.

### **Antotapa**

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten HIV-proteasain estäjien, atsoli johdannaisiin kuuluvien sieni-infektiolääkkeiden, erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

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

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

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

### **Pediatriset potilaat**

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Ketiapiinilla tehtyjen kliinisten tutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) lisäksi tiettyjä haittatapahtumia (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua, oksentelua, riniittiä ja pyörtymistä) ilmeni lapsilla ja nuorilla useammin kuin aikuisilla, tai ne saattavat vaikuttaa lapsiin ja nuoriin eri tavalla kuin aikuisiin (ekstrapyramidaalioireet ja ärtyneisyys). Lisäksi lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, jota ei ole havaittu aikuistutkimuksissa. Lapsilla ja nuorilla todettiin myös muutoksia kilpirauhastoiminnassa.

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

Lapsilla ja nuorilla esiintyi ekstrapyramidaalioireita ketiapiiniryhmässä lumeryhmää yleisemmin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui skitsofreniaan sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen tai masennusvaiheeseen hoitoa saavia potilaita. (ks. kohta 4.8).

### Itsemurha/itsetuhoiset ajatukset tai kliinisen tilan heikkeneminen

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

Hoidettavan sairauden yleisesti tunnetuista riskitekijöistä johtuen on lisäksi huomioitava mahdollinen itsetuhoisuuden riski ketiapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen.

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

Potilailla, joilla on aiemmin ollut itsetuhoisia tapahtumia tai joilla on merkittävässä määrin itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suurentunut itsemurha-ajatusten ja -yritysten riski. Heitä pitää tarkkailla huolellisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa masennuslääkkeitä käytettiin psykiatrisissa häiriöissä aikuisille potilaille, osoitti itsemurhakäyttäytymisen riskin lisääntymistä alle 25-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 %). Kliinisissä tutkimuksissa vaikeaa masennusta sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien esiintyvyys oli ketiapiinilla 2,1 % (3/144) ja lumelääkkeellä 1,3 % (1/75).

### Metabolinen riski

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

### Ekstrapyramidaalioireet

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

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

### Tardiivi dyskinesia

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

### Uneliaisuus ja huimaus

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

### Ortostaattinen hypotensio

Ketiapiinihoidon yhteydessä on esiintynyt ortostaattista hypotensiota ja siihen liittyvää huimausta (ks. kohta 4.8), joka uneliaisuuden tapaan on alkanut alkuvaiheen annostitruuksen aikana. Tämä voi lisätä tapaturmien (kaatuminen) mahdollisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Tästä syystä potilaita pitää neuvoa olemaan varovaisia siihen asti, kunnes he tottuvat lääkeytymisen 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. Ketiapiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia lääkkeitä, ja joilla on ollut uniapnea tai joilla on uniapnean riski, kuten ylipainoisille/lihaville potilaille tai miehille.

### Kouristuskohtaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 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 (ks. kohta 4.8). Sen kliinisiin oireisiin kuuluvat kuume, psykkisen tilan muutos, lihasjäykkyys, autonomiset oireet ja kohonnut kreatiinifosfokinaasi. 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. Ketiapiinihoito pitää lopettaa potilailta, joilla neutrofiilien määrä on  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Potilaita pitää tarkkailla tulehduksen merkkien ja oireiden varalta ja neutrofiilien määrää on seurattava (kunnes arvo on  $> 1,5 \times 10^9/l$ ) (ks. kohta 5.1).

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

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

### Antikolinergiset (muskariiniset) vaikutukset

Ketiapiinin aktiivinen metaboliitti norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptorin alatyyppeihin. Tämän vuoksi suositusten mukainen ketiapiinin käyttö saattaa johtaa antikolinergisiin haittavaikutuksiin, kun sitä käytetään samanaikaisesti muiden antikolinergisiä vaikutuksia omaavien lääkkeiden kanssa, ja yliannostustapauksissa. Ketiapiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat lääkkeitä, joilla on antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. 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

Ks. myös kohta 4.5.

Käytettäessä ketiapiinia samanaikaisesti voimakkaasti maksaentsyymejä indusoivien lääkkeiden kuten karbamatsapiinin tai fenytoinin 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. natriumvalproaatilla).

### Paino

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

### Hyperglykemia

Hyperglykemiaa ja diabeteksen puhkeamista tai pahenemista, johon joskus liittyy ketoasidoosi tai kooma, on raportoitu harvoin, myös joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Muutamissa tapauksissa on raportoitu edeltävää painonnousua, mikä saattaa olla altistava tekijä. Psykoosilääkkeiden hoito-ohjeistuksen mukainen seuranta on aiheellista. Psykoosilääkkeitä, myös ketiapiinia käyttäviä potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (kuten polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikkous) havaitsemiseksi. Potilaita, joilla on diabetes mellitus tai sen riskitekijöitä, seurataan säännöllisesti verensokeritasapainon heikkenemisen varalta. Painoa seurataan säännöllisesti.

### Rasva-aineet

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

### QT-ajan pidentyminen

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

### Kardiomyopatia ja sydänlihastulehdus

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

### Lääkehoidon lopettaminen

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

## Iäkkäiden dementiaan liittyvä psykoosi

Ketiapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

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

## 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 oli suurentunut suolitukoksen riski, kuten potilailla, jotka saivat samanaikaisesti useita suoliston motiliteettia vähentäviä lääkkeitä tai eivät välttämättä ilmoittaneet ummetusoireista. Potilaita, joilla on suolitukos/ileus, pitää seurata tarkoin ja hoitaa kiireellisesti.

## Laskimotukos

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

## Haimatulehdus

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

## Muuta tietoa

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

## Laktoosi



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

#### Väärinkäyttö ja päihdekäyttö

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

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

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

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

Sytokromi P450 (CYP) 3A4 on ensisijainen entsyymi, joka vastaa ketiapiinin sytokromi P450-

välitteisestä metaboliasta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ketiapiinin (annos 25 mg/vrk) samanaikainen anto ketokonatsolin (CYP3A4:n estäjä) kanssa aiheutti ketiapiinin AUC-arvon suurenemisen 5–8-kertaiseksi. Tästä johtuen ketiapiinin samanaikainen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa on vasta-aiheinen. Greippimehua ei myöskään suositella käytettäväksi ketiapiinihoidon aikana.

Farmakokineettisessä moniannostutkimuksessa havaittiin, että karbamatsepiinin (tunnettu maksaentsyymi-induktori) anto ketiapiinihoidon aikana lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa. Puhdistuman lisääntyminen pienentää ketiapiinin systeemistä altistumista (mitattuna AUC-arvona) keskimäärin 13 % :iin siitä mitä pelkästään ketiapiinia saaneilla, vaikka joillakin potilailla vaikutus onkin tätä suurempi. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena pitoisuudet plasmassa voivat olla matalampia, millä voi olla vaikutusta ketiapiinihoidon tehoon. Ketapiiinin 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 CYP 2D6:n estäjä) tai antidepressantti fluoksetiinia (tunnettu CYP 3A4:n ja CYP 2D6:n estäjä).

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei merkittävästi muuttunut annettaessa samanaikaisesti risperidonia tai haloperidolia (antipsykootteja). Ketapiiinin ja tiordatsiinin 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 ketiapiinifumaraatin yhdistelmää lumelääkkeen ja ketiapiinifumaraatin yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten

hoidossa, ekstrapyramidaalioireisiin liittyviä tapahtumia (erityisesti vapinaa), uneliaisuutta ja painon nousua todettiin useammin litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä lisälääkkeenä saaneeseen ryhmään (ks. kohta 5.1)

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

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaarilääkkeiden kanssa ei ole tehty.

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

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

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

### **Hedelmällisyys**

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

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

#### Taulukko 1. Ketiapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset.

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	hemoglobiiniarvojen pieneneminen <sup>2</sup>	leukopenia <sup>1,28</sup> , neutrofiiliarvojen pieneneminen, eosinofiiliarvojen pieneneminen <sup>27</sup>	neutropenia <sup>1</sup> , trombositopenia, anemia, trombosyyttiarvojen pieneneminen <sup>13</sup>	agranulosytoosi <sup>26</sup>		
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot)		anafylaktinen reaktio <sup>5</sup>	
Umpieritys		hyperprolaktinemia <sup>15</sup> , kokonais-T <sub>4</sub> -pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , vapaan T <sub>4</sub> :n pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , kokonais-T <sub>3</sub> -pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , TSH-pitoisuuksien nousu <sup>24</sup>	vapaan T <sub>3</sub> :n pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , hypotyreoosi <sup>21</sup>		antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys	

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	seerumin triglyseridipitoisuuksien nousu <sup>10,30</sup> kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolin) nousu <sup>11,30</sup> HDL-kolesterolipitoisuuksien lasku <sup>17,30</sup> , painon nousu <sup>8,30</sup>	lisääntynyt ruokahalu, verensokeriarvojen suureneminen hyperglykemiata soile <sup>6, 30</sup>	hyponatremia <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup> diabeteksen paheneminen	metabolinen oireyhtymä <sup>29</sup>		
Psyykkiset häiriöt		epänormaalit unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhokäyttäytyminen <sup>20</sup>		unissakävely ja muut samantyyppiset reaktiot, esim. unissa puhuminen ja syöminen		
Hermosto	huimaus <sup>4, 16</sup> , uneliaisuus <sup>2,16</sup> , päänsärky, extrapyramidaalioireet <sup>1, 21</sup>	dysartria	kouristukset <sup>1</sup> , levottomat jalat -syndrooma, tardiivi dyskinesia <sup>1, 5</sup> , pyörtyminen <sup>4,16</sup>			
Sydän		takykardia <sup>4</sup> , sydämentykytyk <sup>23</sup>	QT-ajan piteneminen <sup>1,12, 18</sup> bradykardia <sup>32</sup>			
Silmät		näköhäiriöt				
Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio <sup>4,16</sup>		laskimotukos <sup>1</sup>		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus <sup>2,3</sup>	riniitti			
Ruoansulatuselimistö	suun kuivuminen	ummetus, dyspepsia, oksentelu <sup>25</sup>	dysfagia <sup>7</sup>	haimatulehdus <sup>1</sup> , suolitukos/ileus		
Maksa ja sappi		seerumin alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) nousu <sup>3</sup> , gamma-GT-pitoisuuksien suureneminen <sup>3</sup>	seerumin aspartaattitransaminaasiarvojen (ASAT) nousu <sup>3</sup>	keltatauti <sup>5</sup> maksatulehdus		
Iho ja ihonalainen kudokset				angioedeema <sup>5</sup> , Stevens-Johnsonin	toksinen epidermaalinen nekrolyysi,	

					oireyhtymä <sup>5</sup>	erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos					rabdomyolyyysi	
Munuaiset ja virtsatiet			virtsaumpi			
raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat						vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä <sup>31</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat			seksuaalinen toimintahäiriö	priapismi, galaktorrea, rintojen turpoaminen, kuukautishäiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	lääkehoidon lopettamisoireet <sup>1,9</sup>	lievä voimattomuus perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume		maligni neuroleptioireyhtymä <sup>1</sup> , hypotermia		
Tutkimukset				lisääntynyt veren kreatiinifosfokinaasi <sup>14</sup>		

1. Katso kohta 4.4.
2. Uneliaisuutta saattaa esiintyä erityisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mikä kuitenkin yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.
3. Muutamilla ketiapiinia saavilla potilailla on havaittu oireettomia seerumin transaminaasi- (ALAT, ASAT) tai gamma-GT-arvojen nousuja (muutos normaaliarvoista tasolle  $\geq 3$  x viitearvojen yläraja milloin tahansa). Nämä arvot ovat yleensä korjautuneet ketiapiinihoidon jatkuessa.
4. Kuten muutkin adrenergisia alfa<sub>1</sub>-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi indusoida ortostaattista hypotoniaa, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillain potilailla pyörtymistä, varsinkin alkuvaiheen annostitusjakson aikana (ks. kohta 4.4).
5. Haittavaikutusten esiintyvyyksiluvut perustuvat vain ketiapiinia välittömästi vapauttavan lääkemuodon markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.
6. Paastoverensokeri  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) tai ei-paastoverensokeri  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) ainakin yhdessä tapauksessa.
7. Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen tutkimuksissa.

8. Painon nousu lähtötasoon verrattuna  $> 7\%$ . Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
9. Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa, lumekontrolloiduissa, monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden esiintyminen vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
10. Triglyseridipitoisuus  $\geq 2,258$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (potilaat, ikä  $\geq 18$  vuotta) tai  $\geq 1,694$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran.
11. Kolesterolipitoisuus  $\geq 6,2064$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl) (potilaat, ikä  $\geq 18$  vuotta) tai  $\geq 5,172$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran. LDL-kolesterolin lisääntymistä  $\geq 0,769$  mmol/l ( $\geq 30$  mg/dl) on hyvin yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli 1,07 mmol/l ( $\geq 41,7$  mg/dl).
12. Katso teksti alapuolelta.
13. Trombosyytit  $\leq 100 \times 10^9/l$  ainakin yhden kerran.
14. Perustuu kliinisen tutkimuksen hättävaikeusraportteihin veren kreatiinifosfokinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligniin neuroleptioireyhtymään.
15. Prolaktiiniarvot (potilaat  $> 18$  vuotta):  $> 20$  mikrog/l ( $> 869,56$  pmol/l) miehillä;  $> 30$  mikrog/l ( $> 1\,304,34$  pmol/l) naisilla, mihin aikaan tahansa.
16. Voi johtaa kaatumiseen.
17. HDL-kolesteroli: miehet  $< 1,025$  mmol/l (40 mg/dl), naiset  $< 1,282$  mmol/l (50 mg/dl) mihin aikaan tahansa.
18. Potilaat, joilla korjattu QT-aika muuttui  $< 450$  ms:sta  $\geq 450$  ms:iin ja pidentyminen oli  $\geq 30$  ms. 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  $\leq 132$  mmol/l:aan vähintään kerran.
20. Tapauksia itsetuhoisista ajatuksista ja itsetuhokäyttäytymisestä on raportoitu ketiapiinihoidon aikana tai heti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4. ja 5.1).
21. Ks. kohta 5.1.
22. Hemoglobiiniarvojen laskua tasolle  $\leq 130$  g/l (8,07 mmol/l) miehillä ja  $\leq 120$  g/l (7,45 mmol/l) naisilla vähintään yhdellä mittauskerralla esiintyi 11 %:lla ketiapiiniryhmien potilaista kaikissa tutkimuksissa, myös avoimissa jatkotutkimuksissa. Näillä potilailla hemoglobiiniarvojen suurin lasku minään ajankohtana oli keskimäärin 15,0 g/l.
23. Nämä raportit koskivat usein potilaita, joilla oli takykardiaa, huimausta, ortostaattista hypotensiota tai perussairautena sydäntauti tai hengityselimistön sairaus.

24. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Kokonais-T<sub>4</sub>- ja kokonais-T<sub>3</sub>-pitoisuuksien sekä vapaan T<sub>4</sub>:n ja vapaan T<sub>3</sub>: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 ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l tasolle < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l milloin tahansa hoidon aikana ja potilaisiin, joilla oli vaikea neutropenia (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) ja infektio kaikkien kliinisten ketiapiinitutkimusten aikana (ks. kohta 4.4).
27. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväksi milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Eosinofiiliarvojen muutoksen määritelmänä on > 1 x 10<sup>9</sup>/l milloin tahansa.
28. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväksi milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Valkosoluarvojen muutoksen määritelmänä on ≤ 3 x 10<sup>9</sup>/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.

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

### **Pediatriset potilaat**

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

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

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>
<i>Umpieritys</i>	suurentuneet prolaktiiniarvot <sup>1</sup>	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	ruokahalun lisääntyminen	
<i>Hermosto</i>	ekstrapyramidaalioireet <sup>3, 4</sup>	pyörtäminen

<i>Verisuonisto</i>	kohonnut verenpaine <sup>2</sup>	
<i>Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina</i>		riniitti
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	oksentelu	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		ärtyisyys <sup>3</sup>

1. Prolaktiiniarvot (alle 18-vuotiaat potilaat): miehet > 20 µ g/l (> 869,56 pmol/l); naiset > 26 µ g/l (> 1130,428 pmol/l) ajankohdasta riippumatta. Alle 1 % :lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni tasolle > 100 µ g/l.
2. Perustuu kliinisesti merkitsevät kynnyksarvot ylittäviin muutoksiin (Yhdysvaltojen Kansallisen terveysviraston [NIH] kriteerien mukaan) tai systolisen (> 20 mmHg) tai diastolisen (> 10 mmHg) verenpaineen kohoamiseen ajankohdasta riippumatta kahdessa 3–6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa lyhytaikaistutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.
3. Huom. Esintymistiheys 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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### **Oireet**

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

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

### **Yliannostuksen hoito**

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



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

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

Ketiapiiniyliannostuksen yhteydessä vaikeahoitoista hypotensiota on hoidettava asianmukaisin toimin, esim. antamalla laskimoon nesteitä ja sympatomimeettejä. Adrenaliinin ja dopamiinin käyttöä on vältettävä, sillä beetareseptorien stimulaatio saattaa pahentaa hypotensiota ketiapiinin aiheuttaman 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 on atyyppinen antipsykoottinen aine. Ketapiini ja sen aktiivinen metaboliitti ihmisen plasmassa, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. Ketapiini ja norketiapiini sitoutuvat aivojen serotoniini (5HT<sub>2</sub>) ja dopamiini D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Reseptoreihin sitoutumisessa on havaittavissa suurempi selektiivisyys 5HT<sub>2</sub>-reseptoreihin verrattuna D<sub>2</sub>-reseptoreihin, minkä arvellaan myötävaikuttavan ketiapiinin kliinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja vähäiseen alttiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) haittavaikutuksia verrattuna tavanomaisiin antipsykootteihin. Ketapiini ja norketiapiini sitoutuvat merkityksettömässä määrin bentsodiatsepiinireseptoreihin, mutta voimakkaasti histaminergisiin ja alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja kohtalaisesti alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Ketapiini sitoutuu myös vähäisessä määrin tai ei sitoudu lainkaan muskariinireseptoreihin. Sen sijaan norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptoreihin, mikä saattaa selittää sen antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. Noradrenaliinitransportterin (NET) estäminen ja norketiapiinin osittainen agonistinen vaikutus 5HT<sub>1A</sub>-reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa ketiapiinifumaraatin tehoon depressiolääkkeenä.

#### **Farmakodynaamiset vaikutukset**

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

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, ketiapiinilla on tavanomaisista antipsykootteista poikkeava profiili. Ketapiini ei aiheuta dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen annostuksen jälkeen. Ketapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorit tehokkaasti. Ketapiinin vaikutus kohdistuu selektiivisesti

limbiseen järjestelmään, koska pitkäaikaisen annostelun jälkeen saavutetaan depolarisaation salpaus mesolimbisissä, mutta ei dopamiinia sisältävissä nigrostriataalineuroneissa. Ketiapiini aiheuttaa häviävän vähän dystoniaaipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömillä kapusiiniapinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen (ks. kohta 4.8).

## **Kliininen teho ja turvallisuus**

### Skitsofrenia

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

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

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

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa stabiileilla skitsofreniapotilailla, joiden ylläpitohoitona käytettiin depotmuotoista ketiapiinia 16 viikon ajan, depotmuotoinen ketiapiini osoittautui tehokkaammaksi relapsien ehkäisyssä kuin lumelääke. Arvioitu riski relapseille 6 kuukauden hoidon jälkeen oli depotmuotoiselle ketiapiinille 14,3 % ja lumelääkkeelle 68,2 %. Keskimääräinen annos oli 669 mg. Uusia turvallisuuslöydöksiä ei havaittu 9 kuukauden (mediaani 7 kuukautta) depotmuotoisen ketiapiinin käytön aikana. Erityisesti EPS-oireisiin ja painon nousuun liittyvissä haittavaikutusraporteissa ei havaittu lisääntymistä depotmuotoisen ketiapiinin pitkäaikaiskäytön yhteydessä.

### Kaksisuuntainen mielialahäiriö

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

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

Neljässä 8 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui I tai II tyypin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita, joilla oli sairauden keskivaikea tai vaikea masennusjakso, välittömästi vapautuvan ketiapiinin 300 mg ja 600 mg annokset olivat merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampia olennaisilla tulosmittareilla arvoituna keskimääräisenä paranemisena MADRS-asteikolla ja hoitovasteena, joka määriteltiin vähintään 50 % :n MADRS-kokonaispisteiden paranemisena

lähtötasosta. Vaikutuksen voimakkuudessa ei ollut eroa välittömästi vapautuvan ketiapiinin 300 mg:n tai 600 mg:n annosta käyttäneiden potilasryhmien välillä.

Kahden em. tutkimuksen jatkovaiheessa osoitettiin, että niillä potilailla, jotka saivat vasteen välittömästi vapautuvan ketiapiinin 300 mg:n tai 600 mg:n annoksille, 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 vaiheita. Ketapiiniyhdistelmähoito verrattuna monoterapiahoitoon mielialantasaaajilla oli parempi lisäen mielialatapahtumien (mania-, sekamuotoiset ja depressio-oireet) uusiutumiseen kuluva aikaa. Ketapiinin annos oli 400 mg – 800 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen, yhdistettynä litium- tai valproaattihoitoon.

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

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

#### Vaikeiden masennusjaksojen hoito

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

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

Seuraavat tutkimukset suoritettiin monoterapiana annetulla depotmuotoisella ketiapiinilla, mutta depotmuotoinen ketiapiini on tarkoitettu pelkästään käytettäväksi lisähoitona:

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

Uusiutumisen estotutkimuksessa masennusvaiheita sairastavat potilaat, joiden tila oli vakiintunut vähintään 12 viikon avoimen monoterapiana annetun depotmuotoisen ketiapiinihoidon jälkeen, satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa depotmuotoista ketiapiinia tai lumelääkettä korkeintaan 52 viikon ajan. Depotmuotoisen ketiapiinin keskimääräinen annos satunnaistamisvaiheen aikana oli 177 mg/vrk. Uusiutumisen esiintyvyys oli 14,2 % depotmuotoista ketiapiinia ja 34,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

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

### Kliininen turvallisuus

Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli lumelääkkeeseen verrattuna samanlainen (skitsofrenia: 7,8 % ketiapiinilla ja 8,0 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla; kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaihe: 11,2 % ketiapiinilla ja 11,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla). Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusta ja vakavaa masennusta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyys ketiapiinilla oli suurempi lumelääkkeeseen verrattuna. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusta koskevissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinilla oli 8,9 % ja lumelääkkeellä 3,8 %. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa vaikeassa masennuksessa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys depotmuotoisella ketiapiinilla oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %. Lyhytkestoisessa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksessa vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys depotmuotoisella ketiapiinilla 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 depotmuotoisen ketiapiinin yhdistelmää lumelääkkeen ja depotmuotoisen ketiapiinin yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa osoitti, että depotmuotoisen ketiapiinin ja litiumin yhdistelmä aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (63 %) verrattuna depotmuotoisen ketiapiinin 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 depotmuotoista ketiapiinia ja litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (12,7 %) kuin depotmuotoista ketiapiinia 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 %).

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

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

Kaikissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa potilailla, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , neutrofiilien määrän laskua ainakin kerran  $< 1,5 \times 10^9/l$  havaittiin 1,9 % :lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja 1,5 % :lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista. 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. Ketapiinihoidon 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 ketiapiinia (200–800 mg/vrk) kliinisessä tutkimuksessa risperidoniin (2–8 mg/vrk) skitsofreniaa tai skitsoaffektivista häiriötä sairastavilla, mykiön samenenemistä ketiapiiniryhmässä (4 %) ei esiintynyt useammin kuin risperidoniryhmässä (10 %), kun altistuksen kesto oli vähintään 21 kk.

## **Pediatriset potilaat**

### Kliininen teho

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta manian hoidossa arvioitiin 3 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 284 10–17-vuotiasta potilasta Yhdysvalloissa). Noin 45 % :lla potilaista oli todettu

myös ADHD. Valmistetta tutkittiin myös skitsofrenian hoidossa 6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 222 13–17-vuotiaasta potilasta). Molemmista tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joista tiedettiin, etteivät he reagoi ketiapiinihoitoon. Ketapiinihoidon aloitusannos oli 50 mg/vrk, ja annos suurennettiin 2. päivänä tasolle 100 mg/vrk. Tämän jälkeen annos titrattiin tavoiteannokseen (mania 400–600 mg/vrk; skitsofrenia 400–800 mg/vrk) suurentamalla annosta kerrallaan 100 mg/vrk jakaen kahteen tai kolmeen annokseen vuorokaudessa.

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

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

Tehoa ei osoitettu kolmannessa depotmuotoisella ketiapiinilla toteutetussa, lyhyessä lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetasairastavilla lapsilla ja nuorilla (10–17-vuotiailla).

Tehon säilymisestä tai relapsien 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 saaneeseen hoitoharaan 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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Ketiapiini imeytyy hyvin suun kautta tapahtuvan annon jälkeen. Depotmuotoista ketiapiinia käytettäessä ketiapiinin ja norketiapiinin huippupitoisuudet plasmassa ( $T_{max}$ ) saavutetaan noin 6 tuntia annostelun jälkeen. Aktiivisen metabolitin norketiapiinin vakaan tilan huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta.

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

Tutkittaessa ruoan vaikutusta ketiapiinin biologiseen hyötyosuuteen havaittiin runsaasti rasvaa sisältävän ruoan nostavan depotmuotoisen ketiapiinin  $C_{max}$ -arvoa tilastollisesti merkitsevästi 50 %:lla ja vastaavasti AUC-arvoa 20 %:lla. Runsasrasvaisen aterian mahdollisesti suurempaakin vaikutusta lääkevalmisteeseen ei voida sulkea pois. Kevyt ateria ei puolestaan vaikuttanut merkitsevästi ketiapiinin  $C_{max}$ - tai AUC-arvoihin. Depotmuotoinen ketiapiini on suositeltavaa ottaa kerran vuorokaudessa ilman aterioita.

### Jakautuminen

Noin 83 % ketiapiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

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

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

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

### Eliminaatio

Ketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja vastaavasti norketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin, ja

vähemmän kuin 5 % erittyy muuttumattomana lääkeaineena. Vapaan ketiapiinin ja ihmisplasman aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, virtsaan erittyvä keskimääräinen molaarinen annosfraktio on <5 %.

## **Erityisryhmät**

### Sukupuoli

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

### Iäkkäät

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tiedot saatiin antamalla vakaassa hoitotasapainossa olevalle 9 lapselle (ikä 10–12 vuotta) ja 12 nuorelle ketiapiinia 400 mg/vrk kahdesti vuorokaudessa. Annokseen suhteutettuna lähtöaineen eli ketiapiinin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa olivat lapsilla ja nuorilla (ikä 10–17 vuotta) yleensä samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta C<sub>max</sub>-arvot olivat lapsilla aikuisten pitoisuusalueen ylärajalla. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin AUC- ja C<sub>max</sub>-arvot olivat lapsilla noin 62 % ja 49 % (ikä 10–12 vuotta) ja nuorilla 28 % ja 14 % (ikä 13–17 vuotta) suuremmat kuin aikuisilla.

Depotmuotoisen ketiapiinin käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tietoa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Sarjassa *in vitro*- ja *in vivo* -genotoksisuustutkimuksia ei ollut merkkejä genotoksisuudesta. Kliinisesti merkittävillä altistustasoilla on havaittu koe-eläimissä seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa:

rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; makakeilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T<sub>3</sub>-pitoisuuden alenemista ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän laskua; koirilla linsien sameutta ja kaihia. (Kaihi / mykiön samenuminen, 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:

Selluloosa, mikrokiteinen  
Laktoosimonohydraatti  
Natriumsitraatti  
Hypromelloosi  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Makrogoli 400  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172) (50 ja 300 mg tabletit)  
Punainen rautaoksidi (E172) (50 mg tabletit).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus (PVC-Aclar/alumiini) kotelossa, joissa on 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 tai 100 tablettia.

Valkoinen HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeeninen kierrekorkki ja joka sisältää 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Amneal Pharma Europe Limited  
70 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

50 mg: 33938  
300 mg: 33941  
400 mg: 33942

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.02.2017