

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapin Sandoz 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg ketiapiinia (fumaraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 16,05 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Lohenpunaiset, pyöreät (halkaisija noin 6,0 mm) kalvopäällysteiset tabletit.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

Quetiapin Sandoz on tarkoitettu käytettäväksi:

- Skitsofrenian hoitoon
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon:
  - kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten tai 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

#### **Annostus**

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

#### Aikuiset

##### *Skitsofrenian hoito:*

Skitsofrenian hoidossa Quetiapin Sandoz otetaan kahdesti päivässä. Aloitusvaiheen vuorokausiannos on ensimmäisenä hoitopäivänä 50 mg, toisena hoitopäivänä 100 mg, kolmantena hoitopäivänä 200 mg ja neljäntenä hoitopäivänä 300 mg. Neljännestä päivästä eteenpäin annos tulee titrata tavanomaiselle tehokkaalle annosalueelle 300-450 mg vuorokaudessa. Annos voidaan muuttaa kunkin potilaan hoitovasteen ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annokseksi 150-750 mg vuorokaudessa.

##### *Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoito:*

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheen hoidossa Quetiapin Sandoz otetaan kahdesti päivässä. Aloitusvaiheen vuorokausiannos on ensimmäisenä hoitopäivänä 100 mg, toisena hoitopäivänä 200 mg, kolmantena hoitopäivänä 300 mg ja neljäntenä hoitopäivänä 400 mg. 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 annokseksi 200-800 mg vuorokaudessa. Useimmiten tehokas annos on 400- 800 mg vuorokaudessa.

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

Quetiapin Sandoz otetaan kerran päivässä nukkumaanmenon aikaan. Aloitusvaiheen vuorokausiannos on ensimmäisenä hoitopäivänä 50 mg, toisena hoitopäivänä 100 mg, kolmantena hoitopäivänä 200 mg ja neljäntenä hoitopäivänä 300 mg. Suositeltu vuorokausiannos on 300 mg.

Kliinisissä tutkimuksissa ei 600 mg:n annoksella hoidetussa potilasryhmässä ole havaittu suurempaa tehoa kuin 300 mg:lla hoidetussa ryhmässä (ks. kohta 5.1). Yksittäiset potilaat saattavat hyötyä 600 mg:n annoksesta.

Yli 300 mg:n annoksia käytettäessä hoito tulee aloittaa 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 ketiapiinillä, 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 mg-800 mg vuorokaudessa, tarvittaessa jaettuna kahteen annokseen. Ylläpito-hoidossa on tärkeää käyttää matalinta tehokasta annosta.

#### Iäkkäät

Quetiapin Sandoz -valmisteen, kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta erityisesti hoidon alussa hoidettaessa iäkkäitä potilaita. Annoksen säätämiseen vaadittava aika saattaa olla pidempi ja päivittäinen hoitoannos pienempi kuin nuoremmilla potilailla riippuen potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä. Ketapiiniin 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.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen sovittamista ei tarvita.

#### Maksan vajaatoiminta

Ketiapiini metaboloituu valtaosin maksassa. Tämän vuoksi Quetiapin Sandozia on annettava varoen potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta erityisesti hoidon alussa. Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, aloitetaan annoksella 25 mg/vrk. Annosta on lisättävä 25-50 mg vrk kerrallaan tehokkaan annoksen saavuttamiseksi riippuen potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä.

#### Pediatriset potilaat

Quetiapin Sandoz -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Lumekontrolloidusta kliinisistä ketiapiini - tutkimuksista saadut tiedot on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

#### Huom.

Jos tämä lääkevalmiste ei sovi tiettyjen annosten annosteluun, voidaan käyttää muita ketiapiini-valmisteita, joiden vahvuus on suurempi.

#### **Antotapa**

Quetiapin Sandoz voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Quetiapin Sandoz -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. Kliinisten ketiapiinitutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) lisäksi tiettyjä haittatapahtumia (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua, oksentelua, nuhaa ja pyörtymistä) esiintyi 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.

Ketiapiinihoidon pitkäaikaisturvallisuutta 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 skitsofrenian sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania- ja masennusvaiheen vuoksi hoidossa olleita lapsia ja nuoria. (ks. kohta 4.8).

##### Itsemurha/itsetuhoiset ajatukset tai kliinisen tilan heikkeneminen

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

Hoidettavan sairauden yleisesti tunnetuista riskitekijöistä johtuen 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 psykkisiä 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 tulee 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 kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos kyseisiä oireita esiintyy.

Lyhytkestoisemmissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoja sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien riski lisääntyi

ketiapiinilla hoidetuilla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (3,0 % vs. 0 %). Vaikea-asteista masennusta sairastavien potilaiden ketiapiinihoitoa koskeneessa populaatiopohjaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa osoitettiin, että itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan riski oli suurempi 25–64-vuotiailla potilailla, joilla ei ollut ilmennyt itsensä vahingoittamista ketiapiinin ja muiden masennuslääkkeiden samanaikaisen käytön aikana.

#### Metabolinen riski

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

#### Ekstrapyramidaalioireet

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

Ketiapiinin käytön yhteydessä on esiintynyt akatisiaa, jonka piirteitä ovat subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava levottomuus ja tarve liikkua jatkuvasti kykenemättä istumaan tai pysyttelemään paikoillaan. Tämän todennäköisyys on suurin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Annoksen suurentaminen saattaa olla haitallista potilaille, joille kehittyy 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 masennusvaihepotilaita, sedaatio-oireet tulivat esiin yleensä kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana ja olivat intensiivisyydeltään lähinnä lieviä tai kohtalaisia. Potilaat, joilla on voimakasta uneliaisuutta, saattavat tarvita säännöllisempää seurantaa vähintään 2 viikon ajan oireiden alkamisesta tai kunnes uneliaisuusoireet helpottavat. Myös mahdollista hoidon lopettamista tulee harkita.

#### Ortostaattinen hypotensio

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

Ketiapiinia käytetään varoen potilaille, joilla tiedetään olevan jokin kardiovaskulaarinen sairaus, aivoverenkierron sairaus tai muu hypotonialle altistava tila. Annoksen pienentämistä tai asteittaisempaa titraamista täytyy harkita erityisesti, jos ortostaattista hypotensiota ilmenee potilailla, joilla on kardiovaskulaarinen sairaus.

#### Uniapneaoireyhtymä

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

#### Kouristuskohtaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu eroa kouristusten yleisyydessä potilailla, joita hoidettiin ketiapiinilla tai lumelääkkeellä. Kouristuskohtausten ilmaantuvuudesta potilailla, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia, ei ole tietoa. Kuten muidenkin antipsykoottien yhteydessä suositellaan varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ollut kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8).

### Maligni neuroleptioireyhtymä

Ketiapiinin, kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden, käytön yhteydessä voi ilmetä maligni neuroleptioireyhtymä, jolle on ominaista; kuume, psyykkisen tilan muutos, lihasjäykkyys, autonomiset oireet ja kohonnut kreatiinikinaasi (ks. kohta 4.8). Tällaisissa tapauksissa ketiapiinin käyttö tulee keskeyttää ja aloittaa 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 veren 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  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Potilailta 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. 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 plasmapitoisuudet merkittävästi. On huomattava, että tällä voi olla vaikutusta ketiapiinihoidon tehoon. Ketapiinihoito tulee aloittaa 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 tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti).

### Paino

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

### Hyperglykemia

Hyperglykemiaa ja sokeritaudin puhkeamista tai pahenemista, johon joskus liittyy ketoasidoosi tai kooma, on raportoitu harvoin, mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Muutamissa tapauksissa on raportoitu edeltävästä painonnoususta, mikä saattaa olla altistava tekijä. Antipsykoottisten lääkkeiden hoito-ohjeistuksen mukainen seuranta on aiheellista. Antipsykoottisilla lääkkeillä, myös ketiapiinilla, hoidettuja potilaita tulee seurata hyperglykemian oireiden varalta (kuten

polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikkous). Potilaita, joilla on diabetes mellitus tai sen riskitekijöitä, seurataan säännöllisesti verensokeritasapainon heikkenemisen varalta. Painoa seurataan säännöllisesti.

### Rasva-aineet

Ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu kohonneita triglyseridi-, LDL- ja kokonaiskolesterolipitoisuuksia ja vähentynyttä HDL-kolesterolipitoisuutta (ks. kohta 4.8). Muuttuneita rasva-ainepitoisuuksia tulee 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 antipsykoottisten lääkkeiden kanssa, erityisesti iäkkäillä potilailla sekä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkän QT:n oireyhtymä, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, sydämen hypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia (ks. kohta 4.5).

### Kardiomyopatia ja sydänlihastulehdus

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

### Lääkehoidon lopettaminen

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

### Iäkkäiden potilaiden 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 mekanisme ei tunneta. Suurentunutta riskiä ei voida sulkea pois muiden antipsykoottien ja potilasryhmien kohdalla. Ketapiinia tulee käyttää 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 samalla potilasryhmällä (n = 710, keski-ikä 83 vuotta, hajonta 56-99-vuotta) kuolleisuus oli ketiapiinilla hoidetuilla potilailla 5,5 % ja lumeryhmässä 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 analysistä poistettiin Parkinsonin tautia sairastavat potilaat. Ketapiiniin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä määrätään iäkkäille Parkinsonin tautia sairastaville potilaille.

### Dysfagia

Ketiapiinilla on raportoitu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketapiinia tulee 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 Haittavaikutukset). Jotkin ilmoitukset koskevat kuolemaan johtaneita tapauksia potilailla, joilla on ollut suurentunut suolitukoksen riski, kuten potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti useita suoliston motiliteettia vähentäviä lääkkeitä ja/tai eivät välttämättä ole 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 valproaatin tai litiumin kanssa akuuteissa kohtalaisissa ja vaikeissa mania vaiheissa on saatavilla vain rajoitetusti tietoa; yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen viikolla 3.

### Laktoosi

Quetiapin Sandoz kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imemyymishäiriö, 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 tulee käyttää varoen muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden ja alkoholin kanssa.

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

Sytokromi P450 (CYP) 3A4 on ensisijainen entsyymi, joka vastaa ketiapiinin sytokromi P450-välitteisestä metaboliasta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ketiapiinin (annos 25 mg) samanaikainen anto ketokonatsolin (CYP3A4-estäjä) kanssa aiheutti ketiapiinin AUC-arvon suurenemisen 5-8-kertaiseksi. Tästä johtuen ketiapiinin samanaikainen käyttö CYP3A4-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. Ketiapiinin ja fenytoiinin (toinen mikrosomaalinen entsyymi-induktori) samanaikainen annostelu lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa, arviolta 450 %. Ketiapiinihoito tulee aloittaa maksaentsyymi-induktoreja käytävillä

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 tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti) (ks. kohta 4.4).

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei merkittävästi muuttunut annettaessa samanaikaisesti antidepressantti imipramiinia (tunnettu CYP2D6-estäjä) tai fluoksetiinia (tunnettu CYP3A4- ja CYP2D6-estäjä).

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

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut annettaessa samanaikaisesti simetidiiniä.

Samanaikaisesti annettuna ketiapiinin ei vaikuttanut litiumin farmakokinetikkaan.

Kun kuuden viikon pituisessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin litiumin ja depotmuotoisen ketiapiinin yhdistelmää lumelääkkeen ja depotmuotoisen ketiapiinin yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa, ekstrapyramidaalioireisiin liittyviä tapahtumia (erityisesti vapinaa), uneliaisuutta ja painonnousua todettiin useammin litiumia lisähoitona saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä lisähoitona 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 kardiovaskulaarivalmisteiden kanssa ei ole tehty.

Varovaisuutta tulee noudattaa, 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 kolmannes*

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

#### *Kolmas kolmannes*

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



Käytettävissä on erittäin vähän julkaistuihin raportteihin perustuvia tietoja ketiapiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Niiden perusteella ketiapiinin erittyminen terapeuttisilla annoksilla näyttää olevan epäjohdonmukaista. Koska käytettävissä ei ole vahvoja tietoja, päätös imetyksen keskeyttämisestä tai ketiapiinihoidon keskeyttämisestä on tehtävä lapsen imettämisestä saaman hyödyn ja naisen hoidosta saaman hyödyn perusteella.

#### Hedelmällisyys

Ketiapiinin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole arvioitu. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin prolaktiinitason nousuun liittyviä vaikutuksia, mutta niillä ei ole välitöntä merkitystä ihmisten kannalta (ks. kohta 5.3).

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

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ketiapiinilla ( $\geq 10\%$ ) ovat uneliaisuus, huimaus, päänsärky, suun kuivuminen, vieroitusoireet, seerumin triglyseridipitoisuuksien suureneminen, kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolipitoisuuksien) suureneminen, HDL-kolesterolipitoisuuksien pieneminen, painonnousu, hemoglobiiniarvojen pieneminen ja ekstrapyramidaalioireet.

##### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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 yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta:

Hyvin yleinen: ( $\geq 1/10$ )

Yleinen: ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Melko harvinainen: ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ )

Harvinainen: ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ )

Hyvin harvinainen: ( $< 1/10\,000$ )

Tuntematon: (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan</b>		
<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Hemoglobiiniarvojen pieneminen <sup>22</sup>
	<b>Yleinen</b>	Leukopenia <sup>1,28</sup> , neutrofiiliarvojen pieneminen, eosinofiiliarvojen suureneminen <sup>27</sup>
	<b>Melko harvinainen</b>	Neutropenia <sup>1</sup> , trombosytopenia, anemia, trombosyyttiarvojen pieneminen <sup>13</sup>
	<b>Harvinainen</b>	Agranulosytoosi <sup>26</sup>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<b>Melko harvinainen</b>	Yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot)

	<b>Hyvin harvinainen</b>	Anafylaktinen reaktio <sup>3</sup>
<b>Umpieritys</b>	<b>Yleinen</b>	Hyperprolaktinemia <sup>15</sup> , kokonais-T <sub>4</sub> -pitoisuuksien pieneneminen <sup>24</sup> , vapaan T <sub>4</sub> :n pitoisuuksien pieneneminen <sup>24</sup> , kokonais-T <sub>3</sub> -pitoisuuksien pieneneminen <sup>24</sup> , TSH -pitoisuuksien suureneminen <sup>24</sup>
	<b>Melko harvinainen</b>	Vapaan T <sub>3</sub> :n pitoisuuksien pieneneminen <sup>24</sup> , hypotyreoosi <sup>21</sup>
	<b>Hyvin harvinainen</b>	Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Seerumin triglyseridipitoisuuksien suureneminen <sup>10, 30</sup> , kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolipitoisuuksien) suureneminen <sup>11, 30</sup> , HDL-kolesterolipitoisuuksien pieneneminen <sup>17, 30</sup> , painonnousu <sup>8, 30</sup>
	<b>Yleinen</b>	Lisääntynyt ruokahalu, veren glukoosipitoisuuksien suureneminen hyperglykemia-tilalle <sup>6, 30</sup>
	<b>Melko harvinainen</b>	Hyponatremia <sup>19</sup> , diabetes <sup>1,5</sup> , diabeteksen paheneminen
	<b>Harvinainen</b>	Metabolinen oireyhtymä <sup>29</sup>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<b>Yleinen</b>	Epänormaalit unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhokäyttäytyminen <sup>20</sup>
	<b>Harvinainen</b>	Unissakävely ja muut samantyyppiset reaktiot, esim. unissa puhuminen ja syöminen
<b>Hermosto</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Huimaus <sup>4, 16</sup> , uneliaisuus <sup>2, 16</sup> , päänsärky, ekstrapyramidaalioireet <sup>1, 21</sup>
	<b>Yleinen</b>	Dysartria
	<b>Melko harvinainen</b>	Kouristukset <sup>1</sup> , levottomat jalat -syndrooma, tardiivi dyskinesia <sup>1, 5</sup> , pyörtyminen <sup>4, 16</sup>
<b>Silmät</b>	<b>Yleinen</b>	Näön sumentuminen
<b>Sydän</b>	<b>Yleinen</b>	Takykardia <sup>4</sup> , sydämentykytyks <sup>23</sup>
	<b>Melko harvinainen</b>	QT-ajan piteneminen <sup>1, 12, 18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>
<b>Verisuonisto</b>	<b>Yleinen</b>	Ortostaattinen hypotensio <sup>4, 16</sup>
	<b>Harvinainen</b>	Laskimotukos <sup>1</sup>
	<b>Tunte maton</b>	Aivohalvaus <sup>33</sup>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<b>Yleinen</b>	Hengenahdistus <sup>23</sup>
	<b>Melko harvinainen</b>	Nuha
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Suun kuivuminen
	<b>Yleinen</b>	Ummetus, dyspepsia, oksentelu <sup>25</sup>
	<b>Melko harvinainen</b>	Dysfagia <sup>7</sup>

	<b>Harvinainen</b>	Haimatulehdus <sup>1</sup> , suolitukos/ileus
<b>Maksa ja sappi</b>	<b>Yleinen</b>	Seerumin ALAT-arvojen suureneminen <sup>3</sup> , gamma-GT - pitoisuuksien suureneminen <sup>3</sup>
	<b>Melko harvinainen</b>	Seerumin ASAT-arvojen suureneminen <sup>3</sup>
	<b>Harvinainen</b>	Keltatauti <sup>3</sup> , maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	Angioedeema <sup>3</sup> , Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>3</sup>
	<b>Tunte maton</b>	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	Rabdomyolyysi
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<b>Melko harvinainen</b>	Virtsau m pi
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>	<b>Tunte maton</b>	Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä <sup>31</sup>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<b>Melko harvinainen</b>	Seksuaalinen toimintahäiriö
	<b>Harvinainen</b>	Priapismi, galaktorrea, rintojen turvotus, kuukautishäiriöt
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Hoidon lopettamisoireet <sup>1,9</sup>
	<b>Yleinen</b>	Lievä voimattomuus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume
	<b>Harvinainen</b>	Maligni neuroleptioireyhtymä <sup>1</sup> , hypotermia
<b>Tutkimukset</b>	<b>Harvinainen</b>	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 > 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 esiintyvyyshluvut perustuvat lääkkeen markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.
- (6) Paastoverensokeri 7,0 mmol/l (126 mg/dl) tai ei-paastoverensokeri 11,1 mmol/l (200 mg/dl) ainakin yhdessä tapauksessa.
- (7) Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen -tutkimuksissa.
- (8) Painonnousu lähtötasoon verrattuna > 7 %. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
- (9) Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa, lumekontrolloidussa, 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 (2,258 mmol/l (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 6,2064 mmol/l (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 0,769 mmol/l (30 mg/dl) on hyvin yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli 1,07 mmol/l (41,7 mg/dl).
  - (12) Katso teksti alapuolelta.
  - (13) Trombosyytit  $100 \times 10^9/l$  ainakin yhden kerran.
  - (14) Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiinifosfokinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligniin neuroleptioireyhtymään.
  - (15) Prolaktiinitasot (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) Niiden potilaiden ilmaantuvuus, joilla korjattu QT-aika muuttui 450 ms:sta 450 ms:iin ja pidentyminen oli yli 30 ms. Ketiapiinin lumekontroloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja niiden potilaiden ilmaantuvuus, joiden arvot muuttuivat kliinisesti merkitsevälle tasolle, 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 prosentilla 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 ( $\geq$  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 merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Eosinofiiliarvojen muutoksen määritelmänä on  $>$   $1 \times 10^9/l$  milloin tahansa.
  - (28) Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle 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 aineenvaihdunta-parametrin (paino, verensokeri ja lipidiarvot) muuttumista (ks. kohta 4.4).
  - (31) Ks. kohta 4.6.
  - (32) Voi esiintyä hoidon alkuvaiheessa ja voi liittyä hypotensioon ja/tai synkopeehen. Esiintyvyys perustuu bradykardiaan ja vastaaviin tapahtumiin liittyviin haittavaikutuksiin, jotka on ilmoitettu kaikissa ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa.
  - (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 vakavia 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 (Taulukko 2) esitetään ne haittavaikutukset, joita ilmoitettiin (10-17-vuotiailla) lapsilla ja nuorilla yleisemmin kuin aikuisilla tai joita ei ole todettu aikuispotilailla.

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

Haittapahtumien esiintymistiheys annetaan seuraavasti:

<i>Hyvin yleinen:</i>	( $\geq 1/10$ )
<i>Yleinen:</i>	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
<i>Melko harvinainen:</i>	( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
<i>Harvinainen:</i>	( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )
<i>Hyvin harvinainen:</i>	( $\geq 1/10\ 000$ )
<i>Tuntematon:</i>	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan		
Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyys	Haittavaikutukset
<b>Umpieritys</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Suurentuneet prolaktiiniarvot <sup>1</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Ruokahalun lisääntyminen
<b>Hermosto</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Ekstrapyramidaalioireet <sup>3,4</sup>
	<b>Yleinen</b>	Pyörtyminen
<b>Verisuonisto</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Kohonnut verenpaine <sup>2</sup>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<b>Yleinen</b>	Nuha
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Oksentelu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<b>Yleinen</b>	Ärtyisyys <sup>3</sup>

- (1) Prolaktiiniarvot (alle 18-vuotiaat potilaat): miehet  $> 20\ \mu\text{g/l}$  ( $> 869,56\ \text{pmol/l}$ ); naiset  $> 26\ \mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428\ \text{pmol/l}$ ) ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiiniarvo suuren tasolle  $> 100\ \mu\text{g/l}$ .
- (2) Perustuu kliinisesti merkitseviin kynnyksarvot ylittäviin muutoksiin (Yhdysvaltojen Kansallisen terveysviraston [NIH] kriteerien mukaan) tai systolisen ( $> 20\ \text{mmHg}$ ) tai diastolisen ( $> 10\ \text{mmHg}$ ) verenpaineen kohoamiseen ajankohdasta riippumatta kahdessa 3-6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa lyhytaikaistutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.
- (3) Huom. Esiintymistiheys on samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta lasten ja nuorten voi olla eri kliininen merkitys kuin aikuisilla.
- (4) Ks. kohta 5.1.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-fime.fi](http://www.fimea.fi) sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

Yliannostus saattaa pidentää QT-aikaa ja aiheuttaa kouristuskohtauksia, status epilepticuksen, rabdomyolysin, 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).

### Hoito

Ketiapiinille ei ole erityistä vasta-ainetta. Vaikeissa tapauksissa on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta. Tehohoito on suositeltavaa: potilaan hengitystiet tulee pitää 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: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 (intuboinnin jälkeen, jos potilas on tajuton) voidaan harkita vaikeissa tapauksissa, jos se voidaan toteuttaa tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Lääkehiilen antamista tulee harkita.

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

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

### Vaikutusmekanismi

Ketiapiini on atyyppinen antipsykoottinen aine. Ketapiini ja sen ihmisplasman aktiivinen metaboliitti, 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 alhaiseen alttiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) haittavaikutuksia verrattuna tavanomaisiin antipsykooteihin. Ketapiini ja norketiapiini eivät sitoudu juurikaan bentsodiatsepiinireseptoreihin,

mutta ne sitoutuvat voimakkaasti histaminergisiin ja adrenergisiin alfa-1-reseptoreihin ja keskivoimakkaasti adrenergisiin alfa-2 -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<sub>1A</sub>-reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa ketiapiinin tehoon masennuslääkkeenä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, ketiapiinilla on tavanomaisista antipsykooteista poikkeava profiili. Ketiapiini ei aiheuta dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen annostuksen jälkeen. Ketiapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorit tehokkaasti. Ketiapiinin vaikutus kohdistuu selektiivisesti limbiseen järjestelmään, koska pitkäaikaisen annostelun jälkeen saavutetaan depolarisaation salpaus mesolimbisissä, mutta ei dopamiinia sisältävissä nigrostriataalneuroneissa. Ketiapiini aiheuttaa häviävän vähän dystoniataipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömällä kapusiiniapinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen. (ks. kohta 4.8).

#### Kliininen teho

##### *Skitsofrenia*

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

##### *Kaksisuuntainen mielialahäiriö*

Neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa käytettiin ketiapiiniä maksimissaan 800 mg/vrk kohtalaisten tai vaikeiden mania vaiheiden hoidossa (kahdessa tutkimuksessa hoito annettiin monoterapiana ja kahdessa yhdistettynä litiumiin tai valproaattiin), ei ketiapiini- ja lumeryhmän välillä ollut eroa ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuuden eikä samanaikaisen antikolinergien käytössä.

Ketiapiinin on kahdessa monoterapiatutkimuksissa osoitettu olevan teholtaan lumelääkettä parempi mitattaessa maniaoireiden vähenemistä 3 ja 12 hoitoviikon jälkeen kohtalaisen tai vaikean mania vaiheiden hoidossa. Tutkimustuloksia ei ole käytettävissä pitkäaikaisseurannasta, jossa olisi osoitettu ketiapiinin tehokkuus estää myöhemmät maanis tai depressiiviset vaiheet. Ketiapiinin yhteiskäytöstä valproaatin tai litiumin kanssa akuuteissa kohtalaisissa tai vaikeissa mania vaiheissa 3 tai 6 hoitoviikon jälkeen on saatavilla vain rajoitetusti tietoa; yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty. Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen 3. hoitoviikolla. Toinen tutkimus ei osoittanut additiivista vaikutusta 6. hoitoviikolla.

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

Neljässä 8 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui I tai II tyyppin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita, joilla oli sairauden keskivaikea tai vaikea

masennusjakso, ketiapiini 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 ketiapiini-annosta käyttäneiden potilasryhmien välillä.

Kahden em. tutkimuksen jatkovaiheessa osoitettiin, että niillä potilailla, jotka saivat vasteen ketiapiinin 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 kuluva aikaa. Ketapiinin annos oli 400 mg-800 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen, yhdistettynä litiumtai 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 keskimääräisen paranemisen ero litiumia ja lumelääkettä lisähoitona saaneiden välillä oli 2,8 pistettä, ja vasteen saaneiden (YMRS-pisteiden 50 %:n paraneminen lähtötalanteesta) prosentuaalinen ero oli 11 % (79 % litiumia lisähoitona saaneiden ryhmässä ja 68 % lumelääkettä lisähoitona 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 tyyppi I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla. Potilaiden, joilla esiintyi mielialatapahtumia, määrä oli ketiapiiniyryhmässä 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 ketiapiini on tehokas skitsofreniassa ja maniassa 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 5HT<sub>2</sub>- ja D<sub>2</sub>-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 hättävaiikutusten 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 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 ketiapiini depottabletilla oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %. Lyhytkestoisessa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksessa vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiini depottabletilla oli 9,0 % ja lumelääkkeellä 2,3 %. Sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennuksessa että vaikeassa masennuksessa yksittäisten hättävaiikutusten (kuten akatisia, ekstrapyramidaalioireet, vapina, dyskinesia, dystonia, levottomuus, tahattomat lihassupistukset, psykomotorinen yliaktiivisuus ja lihaskäykyys) ilmaantuvuus ei ylittänyt 4 %:a missään hoitoryhmässä.



Lyhytkestoisissa kiinteän annoksen (50 mg/vrk – 800 mg/vrk) lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (kesto 3–8 viikkoa) keskimääräinen painonnousu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla vaihteli 0,8 kg:sta vuorokausiannoksella 50 mg 1,4 kg:aan vuorokausiannoksella 600 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksella 800 mg) verrattuna 0,2 kg:n nousuun lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. 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 haittatapahtumia (63 %) verrattuna depotmuotoisen ketiapiinin ja lumelääkkeen yhdistelmään (48 %). Turvallisuutta koskeneet tulokset osoittivat, että ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli suurempi litiumia lisähoitona saaneiden ryhmässä (16,8 %) verrattuna lumelääkettä lisähoitona saaneiden ryhmään (6,6 %). Suurin osa ilmoituksista koski vapinaa, jota ilmoitettiin 15,6 %:lla litiumia lisähoitona saaneen ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla lumelääkettä lisähoitona saaneen ryhmän potilaista. Uneliaisuutta ilmeni enemmän depotmuotoista ketiapiinia ja litiumia lisähoitona saaneiden ryhmässä (12,7 %) verrattuna depotmuotoista ketiapiinia ja lumelääkettä lisähoitona saaneiden ryhmään (5,5 %). Lisäksi suuremmalla osalla litiumia lisähoitona saaneista potilaista (8,0 %) todettiin hoidon päättyessä painonnousua ( $\geq 7\%$ ) verrattuna lumelääkettä lisähoitona saaneiden ryhmään (4,7 %).

Pitkäkestoisempien relapsien ehkäisy tutkimusten avointen, 4–36 viikon pituisten jaksojen aikana potilaita hoidettiin ketiapiinilla; tätä seurasi satunnaistettu hoidon lopetusjakso, jolloin potilaat satunnaistettiin saamaan 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 sairastavilla iäkkäillä potilailla aivoverisuoniin kohdistuvien haittavaikutusten esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden ei ollut ketiapiinilla hoidetuilla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kaikissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa, joihin on osallistunut potilaita, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle  $1,5 \times 10^9/l$  havaittiin 1,9 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja 1,5 %:lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista. Neutrofiiliarvojen alenemista 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 pienenemistä ainakin kerran tasolle  $< 1,5 \times 10^9/l$  havaittiin 2,9 %:lla ja tasolle alle  $0,5 \times 10^9/l$  taas 0,21 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista.

Ketiapiinihoidon yhteydessä esiintyi kilpirauhashormoniarvojen annosriippuvaista pienenemistä. TSH-arvojen muutosten ilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 3,2 % ja lumeryhmässä 2,7 %. Samanaikaisten, mahdollisesti kliinisesti merkittävien T3- tai T4- ja TSH-arvojen muutoksia esiintyi harvinaisena näissä tutkimuksissa, eikä kilpirauhashormoneissa havaittuihin muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita aiheuttavaa hypotyreoosia. Kokonais-T4-pitoisuuksien ja vapaan T4:n pitoisuuksien pieneneminen oli suurimmillaan ketiapiinihoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Pitoisuudet eivät pienentyneet enempää pitkäaikaishoidon aikana. Ketapiinihoidon lopettamisen yhteydessä kokonais-T4-pitoisuuksien ja vapaan T4:n pitoisuuksien muutokset kumoutuivat noin kahdessa kolmanneksesta kaikista tapauksista hoidon kestosta riippumatta.

#### *Kaihi / mykiön sameneneminen*

Kun kaihin riskiä arvioitiin vertaamalla ketiapiinia (200–800 mg/vrk) kliinisessä tutkimuksessa risperidoniini (2–8 mg/vrk) skitsofreniaa tai skitsoaffectiivista häiriötä sairastavilla, mykiön

samenemistä ketiapiini-ryhmässä (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-vuotiaasta 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 ketiapiini-hoitoon. Ketapiinihoidon aloitusannos oli 50 mg/vrk, ja annos suurennettiin 2. päivänä tasolle 100 mg/vrk. Tämän jälkeen annos titrattiin tavoiteannostasolle (mania 400–600 mg/vrk; skitsofrenia 400-800 mg/vrk) suurentamalla annosta kerrallaan 100 mg/vrk 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, lyhytaikaisessa, 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 lyhytaikaisissa pediatrisissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden määrä skitsofreniatutkimuksen aktiivihoidon saaneiden hoitoryhmässä oli 12,9 % verrattuna 5,3 %:iin lumelääkettä saaneen hoitoryhmän potilaista, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniovaihetta 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 manian vaihetta koskeneissa tutkimuksissa vähintään 7 % painonnousua lähtötilanteesta todettiin aktiivihoidon saaneiden hoitoryhmässä 17 %:lla potilaista ja lumelääkettä saaneiden hoitoryhmässä 2,5 %:lla potilaista, ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneissa tutkimuksissa määrät olivat 13,7 % ja 6,8 %. Itsemurhiin liittyvien tapahtumien määrä skitsofreniatutkimuksessa aktiivihoidon saaneiden ryhmässä oli 1,4 % ja lumelääkettä saaneiden hoitoryhmässä 1,3 %. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniovaihetta 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.

#### *Pitkäaikaisturvallisuus*

Lisätietoa turvallisuudesta saatiin 26 viikkoa kestäneestä, avoimesta lyhytaikaistutkimusten jatkotutkimuksesta (n = 380 potilasta), jossa ketiapiinia käytettiin joustavalla annostuksella 400-800 mg/vrk. Lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, ja heillä esiintyi ruokahalun lisääntymistä,

ekstrapyramidaalioireita ja seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua useammin kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Kun painonnousu suhteutettiin pitkän aikavälin normaalikasvuun, kliinisesti merkittäväksi muutokseksi katsottiin vähintään 0,5 SD:n suurentuma lähtötilanteen painoindexistä (BMI). 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 annostuksen jälkeen. Ruoka ei merkittävästi vaikuta ketiapiinin biologiseen hyötyosuuteen. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin vakaan tilan huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta. Ketiapiini 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-entsyymillä välityksellä.

Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin.

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

### Eliminaatio

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

### 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 m<sup>2</sup>), mutta yksilölliset puhdistuma-arvot ovat normaalialueella.

#### Maksan vajaatoiminta

Ketiapiinin keskimääräinen puhdistuma plasmasta alenee keskimäärin 25 % henkilöillä, joilla on maksan toiminnan vaje (stabili alkoholin aiheuttama kirroosi). Koska ketiapiini metaboloituu

suurelta osin maksassa, suurempia plasma-pitoisuuksia 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 sameneminen, ks. kohta 5.1.)

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

Kalsiumvetyfosfaattihydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Povidoni (K 29/32)  
Kolloidinen hydratoitu piidioksidi  
Natriumtärkkelysglykolaatti, tyyppi A

#### *Tabletin päällyste:*

Hypromelloosi  
Laktoosimonohydraatti  
Makrogoli 4000  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

Kestoaika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC-/COC-/PVDC-/alumiini-, PVC-/PVDC-/alumiini- tai PVC-/PE-/PVDC-/alumiini –läpipainopakkauksiin, jotka ovat pahvirasiassa tai HDPE-muovipurkkeihin, joissa on PP kierrekorkki ja kuivausainetta.

### Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus: 6, 10, 14, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 (perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus) tai 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Purkki: 50, 60, 100, 250 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

24786

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.09.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.03.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.04.2019