

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapin ratiopharm 50 mg depottabletti  
Quetiapin ratiopharm 200 mg depottabletti  
Quetiapin ratiopharm 300 mg depottabletti  
Quetiapin ratiopharm 400 mg depottabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Quetiapin ratiopharm 50 mg depottabletti sisältää 50 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).  
Yksi Quetiapin ratiopharm 200 mg depottabletti sisältää 200 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).  
Yksi Quetiapin ratiopharm 300 mg depottabletti sisältää 300 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).  
Yksi Quetiapin ratiopharm 400 mg depottabletti sisältää 400 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

*Valmisteen kuvaus:*

Quetiapin ratiopharm 50 mg depottabletti on ruskea, kaksoiskupera, pitkulainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”Q50”

Quetiapin ratiopharm 200 mg depottabletti on keltainen, kaksoiskupera, pitkulainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”Q200”

Quetiapin ratiopharm 300 mg depottabletti on vaalean keltainen, kaksoiskupera, pitkulainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”Q300”

Quetiapin ratiopharm 400 mg depottabletti on valkoinen, kaksoiskupera, pitkulainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”Q400”

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Quetiapin ratiopharm 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 Quetiapin ratiopharmin turvallisuusprofiili (ks. kohta 4.4).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

### Aikuiset:

*Skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoito*  
Quetiapin ratiopharm 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 vuorokausiannos 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*

Quetiapin ratiopharm 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 Quetiapin ratiopharmilla, voivat jatkaa samalla annoksella Quetiapin ratiopharm -hoitoa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten, sekamuotoisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estämiseksi nukkumaanmenon aikaan annosteltuna. Potilaan kliinisestä hoitovasteesta ja hoidon siedettävyydestä riippuen Quetiapin ratiopharm -annos voi olla 300 mg - 800 mg vuorokaudessa. Ylläpito-hoidossa on tärkeää käyttää matalinta tehokasta annosta.

### *Vaikean masennuksen hoidossa lisälääkkeenä*

Quetiapin ratiopharm - 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 (amitriptyliinin, bupropionin, sitalopraamin, duloksetiinin, essitalopraamin, fluoksetiinin, paroksetiinin, sertraliinin ja venlafaksiinin 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.

### Tavallisista ketiapiiinitableteista siirtyminen Quetiapin ratiopharm -depottabletteihin:

Paremmen hoitomyöntyvyyden saavuttamiseksi potilaat, joita hoidetaan tavallisilla ketiapiiinitableteilla kahdesti vuorokaudessa, voivat siirtyä käyttämään Quetiapin ratiopharm -depottabletteja samalla vuorokausiannoksella kerran päivässä otettuna. Annosta on tarvittaessa säädettävä.

### *Iäkkäät potilaat:*

Quetiapin ratiopharm -depottablettien, 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. Ketiapiinin keskimääräisen puhdistuman plasmasta on osoitettu vähenevän 30 - 50 % iäkkäillä potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Iäkkäiden potilaiden aloitusannos on 50 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa 50 mg/vrk kerrallaan tehokkaaseen annokseen asti

potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä riippuen.

Iäkkäiden potilaiden vaikeiden masennusjaksojen hoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk hoitopäivinä 1 - 3. Annos voidaan nostaa 100 mg:aan vuorokaudessa neljäntenä hoitopäivänä ja 150 mg:aan kahdeksantena hoitopäivänä. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä ja aloitettava annoksella 50 mg/vrk. Jos annos tarvitsee nostaa 300 mg:aan/vrk, se arvioidaan yksilöllisesti 22. hoitopäivän jälkeen.

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

#### *Pediatriset potilaat:*

Quetiapiin ratiopharm -depotvalmisteen 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 Quetiapiin ratiopharm -depottabletit 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

Ketiapiini otetaan kerran päivässä, ei aterioiden yhteydessä. Tabletit on nieltävä kokonaisina ja niitä ei saa jakaa, pureskella tai murskata.

Depottabletin ulkomuoto säilyy tabletin kulkiessa ruoansulatuskanavan läpi ja vapauttaessa vaikuttavan aineensa. Depottabletin kuori poistuu siis kokonaisena ulosteiden mukana.

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

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

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

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

#### Pediatriset potilaat

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat.

Ketiapiinilla tehtyjen kliinisten ketiapiinitutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) lisäksi tiettyjä haittatapahtumia (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua, oksentelua, riniittia ja pyörtymistä) ilmeni lapsilla ja nuorilla useammin kuin aikuisilla, tai ne saattavat vaikuttaa lapsiin ja nuoriin eri tavalla kuin

aikuisiin (ekstrapyramidaalioireet ja ärtyneisyys). Lisäksi lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, jota ei ole havaittu aikuistutkimuksissa. Lapsilla ja nuorilla todettiin myös muutoksia kilpirauhastoiminnassa.

Ketiapiinin pitkäaikaishoidon turvallisuutta kasvun ja kypsymisen osalta ei ole tutkittu pidemmältä ajalta kuin 26 viikkoa. 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 kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos kyseisiä oireita esiintyy.

Lyhytkestoisemmissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoja sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien riski lisääntyi ketiapiinilla hoidetuilla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (3,0 % vs. 0 %). Kliinisissä tutkimuksissa vaikeaa masennusta sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien esiintyvyyttä oli ketiapiinilla 2,1 % (3/144) ja lumelääkkeellä 1,3 % (1/75). Vaikea-asteista masennusta sairastavien potilaiden ketiapiinihoitoa koskeneessa populaatiopohjaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa osoitettiin, että itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan riski oli suurempi 25–64-vuotiailla potilailla, joilla ei aikaisemmin 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 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 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 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 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 hypotensiolle altistava tila. Annoksen pienentämistä tai asteittaisempaa titraamista täytyy harkita erityisesti, jos ortostaattista hypotensiota ilmenee potilailla, joilla on kardiovaskulaarinen sairaus.

### Uniapneaoireyhtymä

Ketiapiinia käyttävillä potilailla on raportoitu uniapneaoireyhtymätapauksia. Ketapiinin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, jotka samanaikaisesti käyttävät keskushermostoa lamaavia lääkkeitä, joilla on esiintynyt uniapneaa, tai joilla on uniapnean riski (esim. ylipaino/liikalihavuus, miessukupuoli).

### 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, psyykkisen tilan muutos, lihasjäykkyys, autonomiset oireet ja kohonnut kreatiinihappo. 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 Quetiapiin ratiopharm -hoidon aikana. Tällaisille potilaille on tehtävä pikaisesti valkosolulaskenta ja heiltä on tutkittava neutrofiilien absoluuttinen määrä erityisesti silloin, kun muita altistavia tekijöitä ei ole.

#### Antikolinergiset vaikutukset (muskariinin kaltaiset vaikutukset)

Ketiapiinin aktiivinen metaboliitti norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptoreiden alatyyppeihin.

Tämän vuoksi suositusten mukainen ketiapiinin käyttö saattaa johtaa antikolinergisiin haittavaikutuksiin, kun sitä käytetään samanaikaisesti muiden antikolinergisiä vaikutuksia omaavien lääkkeiden kanssa, ja yliannostustapauksissa. Ketiapiinin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät antikolinergisiä (muskariinin kaltaisia) vaikutuksia omaavia lääkkeitä. Ketiapiinia on käytettävä varoen sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on tai on joskus ollut virtsaretentio, kliinisesti merkittävä eturauhasen liikakasvu, suolitukos tai sen kaltainen tila, kohonnut silmänpaine tai ahdaskulmaglaukooma (ks. kohdat 4.5, 4.8, 5.1 ja 4.9).

#### Yhteisvaikutukset

Katso kohta 4.5.

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

#### Paino

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

#### Hyperglykemia

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

### Rasva-aineet

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

### QT-ajan pidentyminen

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

### Kardiomyopatia ja sydänlihastulehdus

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu kardiomyopatiaa ja sydänlihastulehdusta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla epäillään kardiomyopatiaa tai sydänlihastulehdusta, on harkittava ketiapiinihoidon lopettamista.

### Vaikeat ihoreaktiot

Ketiapiinihoidon yhteydessä on hyvin harvoin ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), erythema multiformea (EM) ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla potilaan henkeä uhkavia tai johtaa kuolemaan. Vaikeat ihoreaktiot ilmenevät usein yhtenä tai useampina seuraavista oireista: laaja ihottuma, johon saattaa liittyä kutinaa tai märkärakkuloita, hilseilevä ihottuma, kuume, lymfadenopatia ja mahdollisesti eosinofilia tai neutrofilia. Useimmat näistä reaktioista ilmenivät 4 viikon kuluessa ja jotkin DRESS-reaktiot 6 viikon kuluessa ketiapiinihoidon aloittamisesta. Jos näihin vaikeisiin ihoreaktioihin viittaavia oireita ilmenee, ketiapiinihoito on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava.

### Lääkehoidon lopettaminen

Akuutteja 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-analysissä 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.

### Parkinsonin tautia / parkinsonismia sairastavat iäkkäät potilaat

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

### Dysfagia

Ketiapiinin käytön yhteydessä on raportoitu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketiapiinia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on riski sairastua aspiraatiokeuhkokuumeeseen.

### Ummetus ja suolitukos

Ummetus on suolitukoksen riskitekijä. Ketiapiinin käytön yhteydessä on raportoitu ummetusta ja suolitukoksia (ks. kohta 4.8). Jotkin ilmoitukset koskevat kuolemaan johtaneita tapauksia potilailla, joilla 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 maniavaiheiden 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.

### Virheellinen käyttö ja väärinkäyttö

Sekä virheellistä käyttöä että lääkkeen väärinkäyttöä on raportoitu. Varovaisuuteen voi olla syytä määrättäessä ketiapiinia potilaille, joilla on esiintynyt alkoholin tai lääkkeiden/huumeiden väärinkäyttöä.

### Apuaineet

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depottabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

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

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joilla on antikolinergisia (muskariinin kaltaisia) 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. Ketapiinin ja fenytoiinin (toinen mikrosomaalinen entsyymi-induktori) samanaikainen annostelu lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa, arviolta 450 %. Ketapiinihoito aloitetaan maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla vasta siten, kun lääkäri on harkinnut ketiapiinihoidon hyötyä verrattuna maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuviin riskeihin. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori korvataan ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti) (ks. kohta 4.4).

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

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

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut annettaessa samanaikaisesti simetidiiniä.

Samanaikaisesti annettuna ketiapiini ei vaikuttanut litiumin farmakokinetiikkaan.

Kun kuuden viikon pituisessa, satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin litiumin ja ketiapiinia sisältävän depotvalmisteen yhdistelmää lumelääkkeen ja ketiapiinia sisältävän depotvalmisteen yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa, ekstrapyramidaalioireisiin liittyviä tapahtumia (erityisesti vapinaa), uneliaisuutta ja painon nousua todettiin useammin litiumia sisältävänä saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä sisältävänä 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 neutrophenian 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 elektrolyytihäiriöitä 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 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, päänsärky, suun kuivuminen, lääkehoidon lopettamisoireet, seerumin triglyseridipitoisuuden suureneminen, kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolipitoisuuksien) suureneminen, HDL-kolesterolipitoisuuksien pieneneminen, painon nousu, hemoglobiiniarvojen pieneneminen ja ekstrapyramidaalioireet.

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

#### **Taulukko 1. Ketapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset.**

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>

<i>Veri ja imukudos</i>	hemoglobiiniarvojen pieneminen <sup>22</sup>	leukopenia <sup>1,28</sup> , neutrofiiliarvojen pieneminen, eosinofiiliarvojen	neutropenia <sup>1</sup> , trombositopenia, anemia, trombosyytti- arvojen pieneminen <sup>13</sup>	agranulosytoosi <sup>26</sup>		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot)		anafylaktinen reaktio <sup>5</sup>	
<i>Umpieritys</i>		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	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	seerumin triglyseridipitoisuuksien nousu <sup>10,30</sup> kokonaiskolesteroli-pitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolin) nousu <sup>11,30</sup> HDL-kolesteroli-pitoisuuksien lasku <sup>17,30</sup> , painon nousu <sup>8,30</sup>	lisääntynyt ruokahalu, verensokeriarvojen suureneminen hyperglykemia-tasolle <sup>6,30</sup>	hyponatremia <sup>19</sup> , diabetes <sup>1,5</sup> , diabeteksen paheneminen	metabolinen oireyhtymä <sup>29</sup>		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		epänormaalit unet ja painajaiset itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhokäyttäytyminen <sup>20</sup>		unissakävely ja muut samantyyppiset reaktiot, esim. unissa puhuminen ja syöminen		

<i>Hermosto</i>	huimaus <sup>4,16</sup> , uneliaisuus <sup>2,16</sup> , pänsärky, ekstrapyramidaali- oireet <sup>1,21</sup>	dysartria	kouristukset <sup>1</sup> , levottomat jalat – syndrooma, tardiivi dyskinesia <sup>1,5</sup> , pyörtymien <sup>4,16</sup> , sekavuustila			
<i>Sydän</i>		takykardia <sup>4</sup> , sydämen- tykytys <sup>23</sup>	QT-ajan pite- neminen <sup>1,12,18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			kardiomyopatia sydänlihastulehdus
<i>Silmät</i>		näköhäiriöt				
<i>Verisuonisto</i>		ortostaat- tinen hypo- tensio <sup>4,16</sup>		laskimo- tukos <sup>1</sup>		aivohalvaus <sup>33</sup>
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		hengenahdis- tus <sup>23</sup>	riniitti			
<i>Ruoansula- tuselimistö</i>	suun kuivumi- nen	ummetus, dyspepsia, oksentelu <sup>25</sup>	dysfagia <sup>7</sup>	haimatuleh- dus <sup>1</sup> , suolitukos/ ileus		
<i>Maksa ja sappi</i>		seerumin alaniiniami- notransferaa- siarvojen (ALAT) nousu <sup>3</sup> gamma-GT- pitoisuuksien suurenemi- nen <sup>3</sup>	seerumin aspartaatti- transaminaa- siarvojen (ASAT) nousu <sup>3</sup>	keltatauti <sup>5</sup> , maksatuleh- dus		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>					angioedee- ma <sup>5</sup> , Stevens- Johnsonin oireyhtymä <sup>5</sup>	toksinen epidermaali- nen nekrolyysi, erythema multiforme, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					rabdomyo- lyysi	

<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			virtsaumpi			
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät</i>						vastasynyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä <sup>31</sup>
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			seksuaalinen toimintahäiriö	priapismi, galaktorrea, rintojen turpoaminen, kuukautishäiriöt		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	lääkehoidon lopettamisoireet <sup>1,9</sup>	lievä voimattomuus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume		maligni neuroleptioireyhtymä <sup>1</sup> , hypotermia		
<i>Tutkimukset</i>				lisääntynyt veren kreatiinifosfokinaasi <sup>14</sup>		

- Katso kohta 4.4
- Uneliaisuutta saattaa esiintyä erityisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mikä kuitenkin yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.
- Muutamilla ketiapiinia saavilla potilailla on havaittu oireettomia seerumin transaminaasi- (ALAT, ASAT) tai gamma-GT-arvojen nousuja (muutos normaaliarvoista tasolle > 3 x viitearvojen yläraja milloin tahansa). Nämä arvot ovat yleensä korjautuneet ketiapiinihoidon jatkuessa.
- Kuten muutkin adrenergisia alfa 1-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi indusoida ortostaattista hypotoniaa, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillain potilailla pyörtymistä, varsinkin alkuvaiheen annostitusjakson aikana (ks. kohta 4.4).
- Haittavaikutusten esiintyvyyksiluvut perustuvat ketiapiinitabletin markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.
- Verensokerin paasto-arvo  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl tai verensokeriarvo ilman paastoa  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) ainakin yhdessä tapauksessa.
- Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen -tutkimuksissa.
- Painon nousu lähtötasoon verrattuna > 7 %. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
- Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa, lumekontrolloiduissa, mono- terapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden esiintyminen vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
- 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.
- 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  $\geq 1,07$  mmol/l ( $\geq 41,7$  mg/dl).
12. Katso teksti alapuolelta.
  13. Trombosyytit  $\leq 100 \times 10^9/l$  ainakin yhden kerran.
  14. Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiinifosfokinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligniin neuroleptioireyhtymään.
  15. Prolaktiiniarvot (potilaat  $> 18$  vuotta):  $> 20$  mikrog/l ( $> 869,56$  pmol/l) miehillä;  $> 30$  mikrog/l ( $> 1\,304,34$  pmol/l) naisilla, mihin aikaan tahansa.
  16. Voi johtaa kaatumiseen.
  17. HDL-kolesteroli: miehet  $< 1,025$  mmol/l (40 mg/dl), naiset  $< 1,282$  mmol/l (50 mg/dl) mihin aikaan tahansa.
  18. Potilaat, joilla korjattu QT-aika muuttui  $< 450$  ms:sta  $\geq 450$  ms:iin ja pidentyminen oli  $\geq 30$  ms. 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-T4- ja kokonais-T3-pitoisuuksien sekä vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuuksien muutosten määritelmänä oli  $< 0,8$  x viitearvojen alaraja (pmol/l) ja TSH-arvon muutoksen määritelmänä  $> 5$  mIU/l milloin tahansa.
  25. Perustuu oksentelun suurempaan esiintymistiheyteen iäkkäillä ( $\geq 65$ -vuotiailla) potilailla.
  26. Perustuu neutrofiiliarvojen muutokseen lähtötasolta  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  tasolle  $< 0,5 \times 10^9/l$  milloin tahansa hoidon aikana ja potilaisiin, joilla oli vaikea neutropenia ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) ja infektio kaikkien kliinisten ketiapiinitutkimusten aikana (ks. kohta 4.4).
  27. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväksi, milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Eosinofiiliarvojen muutoksen määritelmänä on  $> 1 \times 10^9/l$  milloin tahansa.
  28. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväksi, milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Valkosoluarvojen muutoksen määritelmänä on  $\leq 3 \times 10^9/l$  milloin tahansa.
  29. Perustuu metabolista oireyhtymää koskeviin haittatahtumaraportteihin 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. Saattaa ilmetä hoitoa aloitettaessa tai pian sen jälkeen. Siihen saattaa liittyä matala verenpaine tai pyörtymistä. Esiintymistiheys perustuu kaikissa ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettuihin bradykardiaa ja siihen liittyviä tapahtumia koskeviin haittavaikutuksiin.
  33. Perustuu yhteen retrospektiiviseen ei-satunnaistettuun epidemiologiseen tutkimukseen.

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

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

1. Prolaktiiniarvot (alle 18-vuotiaat potilaat): miehet > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l); naiset > 26 µg/l (> 1 130,428 pmol/l) ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni tasolle > 100 µg/l.
2. Perustuu kliinisesti merkitsevät kynnyksarvot ylittäviin muutoksiin (Yhdysvaltojen Kansallisen terveystieteiden tutkimuskeskuksen [NIH] kriteerien mukaan) tai systolisen (> 20 mmHg) tai diastolisen (> 10 mmHg) verenpaineen kohoamiseen ajankohdasta riippumatta kahdessa 3 - 6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa lyhytaikaistutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.
3. Huom. Esiintymistiheys on samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta lapsille ja nuorille voi olla eri kliininen merkitys kuin aikuisille.
4. Ks. kohta 5.1.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](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, rabdomyolyysin, hengityslaman, virtsaummen, sekavuutta, deliriumin, agitaatiota, kooman tai kuoleman. Potilailla, joilla on vakava kardiovaskulaarinen sairaus, yliannostuksen vaikutusten riski saattaa olla tavallista suurempi (ks. kohta 4.4 Ortostaattinen hypotensio).

## Yliannostuksen hoito

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

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

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

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

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa on jatkettava potilaan toipumiseen asti.

Hitaasti vapautuvan ketiapiinin yliannostukseen liittyy sedaation huipun ja sydämen sykkeen nopeutumisen ilmeneminen viiveellä ja pitkittynyt toipuminen verrattuna välittömästi vapautuvan ketiapiinin yliannostukseen.

Hitaasti vapautuvan ketiapiinin yliannostuksen yhteydessä on ilmoitettu besoaarin muodostusta mahalaukussa, ja asianmukaista diagnostista kuvantamista suositellaan potilaan jatkohoidon suunnittelemiseksi. Tavanomainen mahahuuhtelu ei välttämättä ole tehokas besoaarin poistamiseksi massan kumimaisen tahmean koostumuksen takia. Joissakin tapauksissa lääkityksen aiheuttama besoaari on onnistuttu poistamaan endoskooppisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1. Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet; Diatsepiinit, oksatsepiinit ja tiatsepiinit 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 antipsykooteihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat merkityksettömässä määrin bentsodiatsepiinireseptoreihin, mutta voimakkaasti histaminergisiin ja alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja kohtalaisesti alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Ketiapiini myös sitoutuu vähäisessä määrin tai ei sitoudu lainkaan muskariinireseptoreihin. Norketiapiini sen sijaan sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useaan eri muskariinireseptoriin, mikä saattaa selittää lääkkeen antikolinergiset (muskariinin kaltaiset) vaikutukset. Noradrenaliinitransportterin (NET) estäminen ja norketiapiinin osittainen agonistinen vaikutus 5HT<sub>1A</sub>-reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa ketiapiinin tehoon depressoiläkkeenä.

#### 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 nigrostriataalineuroneissa. Ketiapiini aiheuttaa häviävän vähän dystonia-aiheutumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömällä kapusiinapinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen (ks. kohta 4.8).

#### Kliininen teho

##### *Skitsofrenia*

Ketiapiinia sisältävien depottablettien teho skitsofrenian hoidossa osoitettiin 6 viikon lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui skitsofrenian DSM-IV kriteerit täyttäviä potilaita ja yhdessä aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa kliinisesti tasapainossa oleville avohoitopotilaille, jossa tavallinen ketiapiinitabletti vaihdettiin ketiapiinia sisältävään depottablettiin.

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

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

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

##### *Kaksisuuntainen mielialahäiriö*

Kahdessa monoterapiatutkimuksessa kohtalaisen tai vaikean maniaivaiheen hoitoon ketiapiinin

osoitettiin olevan teholtaan lumelääkettä parempi mitattaessa maniaoireiden vähenemistä 3. ja 12. hoitoviikon jälkeen. Ketiapiinia sisältävä depotvalmiste osoittautui 3 viikkoa kestäneessä jatkotutkimuksessa merkittävästi lumelääkettä tehokkaammaksi. Ketiapiinia sisältävän depotvalmisteen annos oli 400 - 800 mg/vrk, keskimäärin 600 mg/vrk. Ketiapiinin yhteiskäytöstä natriumdivalproaatin tai litiumin kanssa akuuttien kohtalaisten tai vaikeiden maniavaiheiden hoidossa on saatavilla vain vähän tietoa. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty. Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen 3. hoitoviikolla. Toinen tutkimus ei osoittanut additiivista vaikutusta 6. hoitoviikolla.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui I tai II tyypin kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavia potilaita, ketiapiinia sisältävä depotvalmiste 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, tavallisilla ketiapiinitableteilla toteutetut 300 mg:n ja 600 mg:n annokset olivat merkittävästi lumelääkettä tehokkaampia olennaisilla tulosmittareilla arvioituna keskimääräisenä paranemisena MADRS-asteikolla ja hoitovasteena, joka määriteltiin vähintään 50 %:n MADRS-kokonaispisteiden paranemisena lähtötasosta. Vaikutuksen voimakkuudessa ei ollut eroa 300 mg tai 600 mg ketiapiiniannosta käyttäneiden potilasryhmien välillä.

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

Ketiapiinin yhteiskäyttöä mielialantasajien kanssa taudin uusiutumisen ehkäisemisessä tutkittiin kahdessa tutkimuksessa potilailla, joilla oli maanisia, depressiivisiä tai sekamuotoisia vaiheita. Ketiapiiniyhdistelmähoito verrattuna monoterapiahoitoon mielialantasajilla oli parempi lisäten mielialatapahtumien (mania-, sekamuotoiset ja depressio-oireet) uusiutumiseen kuluva aika. Ketiapiiniannos oli 400 mg - 800 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen, yhdistettynä litium- tai valproaattihoitoon.

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

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

#### *Vaikeiden masennusjaksojen hoito*

Kahteen lyhytkestoiseen (6 viikon) tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut heikko vaste vähintään yhteen masennuslääkkeeseen. Ketiapiiniannokset 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 ketiapiinia sisältävän depotvalmisteen monoterapialla, mutta ketiapiinia sisältävät depotvalmisteet on tarkoitettu pelkästään käytettäväksi lisähoitona:

Kolmessa neljästä lyhytkestoisesta (korkeintaan 8 viikkoa) monoterapiatutkimuksesta vaikeaa masennusta sairastaville potilaille ketiapiinia 50 mg, 150 mg ja 300 mg/vrk depotvalmisteen muodossa 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, ketiapiinia sisältävällä depotvalmisteella toteutetun monoterapian jälkeen, satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa ketiapiinia sisältävää depotvalmistetta tai lumelääkettä korkeintaan 52 viikon ajan. Keskimääräinen annos ketiapiinia sisältävää depotvalmistetta satunnaistamisvaiheen aikana oli 177 mg/vrk. Uusiutumisen esiintyvyys oli 14,2 % ketiapiinia sisältävää depotvalmistetta saaneilla ja 34,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

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

#### Kliininen turvallisuus

Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania vaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli lumelääkkeeseen verrattuna samanlainen (skitsofrenia: 7,8 % ketiapiinilla ja 8,0 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla; kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania vaihe: 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 ketiapiinin depotvalmisteella oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %. Lyhytkestoisessa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksessa vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys 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 ketiapiinia sisältävän depotvalmisteen yhdistelmää lumelääkkeen ja ketiapiinia sisältävän depotvalmisteen yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa osoitti, että ketiapiinia sisältävän depotvalmisteen ja litiumin yhdistelmä aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (63 %) verrattuna ketiapiinia sisältävän depotvalmisteen ja lumelääkkeen yhdistelmään (48 %). Turvallisuutta koskeneet tulokset osoittivat, että ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli suurempi litumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (16,8 %) kuin lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (6,6 %). Suurin osa ilmoituksista koski vapinaa, jota ilmoitettiin 15,6 %:lla litumia lisälääkkeenä saaneen ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla lumelääkettä lisälääkkeenä saaneen ryhmän potilaista. Uneliaisuutta ilmeni enemmän ketiapiinia sisältävää depotvalmistetta ja litumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (12,7 %) kuin ketiapiinia sisältävää depotvalmistetta ja lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (5,5 %). Lisäksi suuremmalla osalla litumia lisälääkkeenä saaneista potilaista (8,0 %) todettiin tutkimuksen päättyessä painon nousua ( $\geq 7\%$ ) kuin lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (4,7 %).

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

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 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 pieneminen oli suurimmillaan ketiapiinihoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Pitoisuudet eivät pienentyneet enempää pitkäaikaishoidon aikana. Ketapiinihoidon lopettamisen yhteydessä kokonais-T4-pitoisuuksien ja vapaan T4:n pitoisuuksien muutokset kumoutuivat noin kahdessa kolmanneksessa kaikista tapauksista hoidon kestosta riippumatta.

Kaihi / mykiön sameneneminen

Kun kaihin riskiä arvioitiin vertaamalla ketiapiinia (200 - 800 mg/vrk) kliinisessä tutkimuksessa risperidonin (2 - 8 mg/vrk) skitsofreniaa tai skitsoaffektivista häiriötä sairastavilla, mykiön samenumista ei esiintynyt useammin ketiapiiniryhmässä (4 %) 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 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 (ketiapiinia 400 mg/vrk) ja -6,56 (ketiapiinia 600 mg/vrk). Vasteprosentit (YMRS-pistemäärä laski  $\geq$  50 %) olivat 64 % (ketiapiinia 400 mg/vrk), 58 % (ketiapiinia 600 mg/vrk) ja 37 % (lumelääkeryhmä).

Skitsofreniatutkimuksessa PANSS-asteikon pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskimuutos kokonaispistemäärän lähtöarvoista (vaikuttava aine miinus lumelääke) oli -8,16 (ketiapiinia 400 mg/vrk) ja -9,29 (ketiapiinia 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 ketiapiinia sisältävällä depotvalmisteella toteutetussa, lyhyessä lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavilla lapsilla ja nuorilla (10–17-vuotiailla).

Tehon säilymisestä tai relapsien ehkäisystä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

#### Kliininen turvallisuus

Edellä kuvatuissa ketiapiinilla toteutetuissa lyhyissä pediatrisissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden määrä skitsofreniatutkimuksen aktiivista hoitoa saaneiden hoitohaarassa oli 12,9 % verrattuna 5,3 %:iin lumelääkettä saaneeseen hoitohaaraan potilaista, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihetta koskeneessa tutkimuksessa määrä oli vastaavasti 3,6 % ja 1,1 % ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa tutkimuksessa vastaavasti 1,1 % ja 0 %. Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön manista 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. Ketapiinia sisältävällä depotvalmisteella saavutetaan ketiapiinin ja norketiapiinin huippupitoisuudet plasmassa ( $t_{max}$ ) noin 6 tuntia annostelun jälkeen. Aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, vakaan tilan huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta.

Ketiapiini ja norketiapiini noudattavat annoksesta riippuvaa lineaarista farmakokinetiikkaa 800 mg:aan saakka kerran päivässä annosteluna. Ketapiinia sisältävien depottablettien pitoisuus/aika-kuvaajan alle jäävän alueen pinta-ala (AUC) kerran päivässä annosteltuna oli verrattavissa tavallisten ketiapiinitablettien vastaaviin arvoihin annosteltaessa lääkettä samalla kokonaisvuorokausiannoksella kahdesti päivässä, mutta vakaan tilan plasman huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) oli 13 % matalampi. Altistus (AUC) norketiapiinimetaboliitille käytettäessä ketiapiinidepottabletteja on 18 % matalampi kuin käytettäessä tavallisia ketiapiinitabletteja.

Tutkittaessa ruoan vaikutusta ketiapiinin biologiseen hyötyosuuteen havaittiin, että runsaasti rasvaa sisältävä ruoka nostaa ketiapiinia sisältävän depotvalmisteen  $C_{max}$ - arvoa tilastollisesti merkittävästi 50 %:lla ja vastaavasti AUC-arvoa 20 %:lla. Runsasrasvaisen aterian mahdollisesti suurempaakin vaikutusta lääkevalmisteeseen ei voida sulkea pois. Kevyt ateria ei puolestaan vaikuttanut merkittävästi ketiapiinin  $C_{max}$ - tai AUC-arvoihin. Ketapiinia sisältävät depottabletit 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- entsyymien 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 yhtäaikaisten käyttö hidastaisi kliinisesti merkittävästi muiden lääkeaineiden sytokromi P450-välitteistä metaboliaa. Eläintutkimuksissa tuli esiin, että ketiapiini voi indusoida P450-entsyymejä. Kuitenkaan erityisessä yhteisvaikutustutkimuksessa psykoottisilla potilailla ei havaittu sytokromi P450-aktiivisuuden lisääntymistä ketiapiinin annon jälkeen.

### Eliminaatio:

Ketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja vastaavasti norketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin, ja vähemmän kuin 5 % erittyy muuttumattomana lääkeaineena. Vapaan ketiapiinin ja ihmisplasman aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, virtsaan erittyvä keskimääräinen molaarinen

annosfraktio on < 5 %.

### Erityisryhmät

#### *Sukupuoli:*

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

#### *Iäkkäät potilaat:*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

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

#### *Maksan vajaatoiminta:*

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

### Pediatriset potilaat

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

Ketiapiinia sisältävien depotvalmisteiden käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tietoa.

## **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Sarjassa *in vitro* -ja *in vivo*-genotoksisuustutkimuksia ei ollut merkkejä genotoksisuudesta.

Kliinisesti merkittäville altistustasoilla on havaittu koe-eläimissä seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa: rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; makakeilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T3-pitoisuuden alenemista ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän laskua; koirilla linssien sameutta ja kaihia. (Kaihi / mykiön sameneneminen, ks. kohta 5.1.)

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

### **Tabletin ydin**

Hypromelloosi,  
mikrokiteinen selluloosa,  
vedetön natriumsitraatti,  
magnesiumstearaatti.

### **Tabletin päällyste**

Titaanidioksidi (E 171),  
hypromelloosi,  
makrogoli/PEG 400,  
polysorbaatti 80.

*Ja lisäksi 50 mg:n, 200 mg ja 300 mg:n tableteissa:*

keltainen rautaoksidi (E 172)  
punainen rautaoksidi (E 172).

*Sekä 50 mg:n ja 300 mg:n tableteissa:*  
musta rautaoksidi (E 172).

## **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3. Kestoaika**

### Alumiini-läpipainopakkaukset

3 vuotta.

### HDPE-lääkepurkit

2 vuotta.

HDPE-purkin avaamisen jälkeen kesto aika on 60 päivää.

## **6.4. Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

PVC/PVCD-alumiini-läpipainolevyt:

50 mg

- Pakkauskoot: 10, 10x1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 20, 30, 30x1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 50, 50x1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus) (sairaalapakkaus), 56 (kalenteripakkaus), 60, 60x1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 90, 100 tai 100x1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus) tablettia.

200 mg, 300 mg, 400 mg

- Pakkauskoot: 10, 20, 30, 50, 50 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus) (sairaalapakkaus), 56 (kalenteripakkaus), 60, 90, 100 tai 100x1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus) tablettia.

50 ml:n tai 75 ml:n valkoiset, läpinäkymättömät HDPE-lääkepurkit, joissa on valkoiset, läpinäkymättömät, lapsiturvalliset kuivausainetta sisältävät PP korkit.

Kaikki vahvuudet

- Pakkauskoot: 60 tablettia.



Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6. Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

50 mg: 29167  
200 mg: 29172  
300 mg: 29173  
400 mg: 29174

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.1.2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.3.2016

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.7.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Quetiapin ratiopharm 50 mg depottabletter  
Quetiapin ratiopharm 200 mg depottabletter  
Quetiapin ratiopharm 300 mg depottabletter  
Quetiapin ratiopharm 400 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 50 mg depottablett innehåller 50 mg quetiapin (som quetiapinfumarat)  
En 200 mg depottablett innehåller 200 mg quetiapin (som quetiapinfumarat)  
En 300 mg depottablett innehåller 300 mg quetiapin (som quetiapinfumarat)  
En 400 mg depottablett innehåller 400 mg quetiapin (som quetiapinfumarat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

*Depottabletternas utseende:*

Quetiapin ratiopharm 50 mg är bruna, bikonvexa, rektangulära, filmdragerade tabletter, präglade med "Q50" på ena sidan.

Quetiapin ratiopharm 200 mg är gula, bikonvexa, rektangulära, filmdragerade tabletter, präglade med "Q200" på ena sidan.

Quetiapin ratiopharm 300 mg är ljusgula, bikonvexa, rektangulära, filmdragerade tabletter, präglade med "Q300" på ena sidan.

Quetiapin ratiopharm 400 mg är vita, bikonvexa, rektangulära, filmdragerade tabletter, präglade med "Q400" på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Quetiapin ratiopharm är indicerat för:

- behandling av schizofreni
- behandling av bipolär sjukdom:
  - vid behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom
  - vid behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom
  - för att förhindra återfall i maniska eller depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, som tidigare svarat på behandling med quetiapin.
- tilläggsbehandling av depressiva episoder hos patienter med egentlig depression (MDD) som erhållit ett suboptimalt svar på antidepressiv monoterapi (se avsnitt 5.1). Innan behandlingen sätts in skall läkaren beakta säkerhetsprofilen för Quetiapin ratiopharm (se avsnitt 4.4).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

## Dosering

Det finns olika doseringsscheman för varje indikation. Det måste därför garanteras att patienterna får tydlig information om lämplig dosering för deras tillstånd.

### Vuxna:

#### *För behandling av schizofreni och måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom*

Quetiapin ratiopharm depottabletterna ska tas minst 1 timme före måltid. Dygnsdosen vid behandlingsstart är 300 mg dag 1 och 600 mg dag 2. Rekommenderad daglig dos är 600 mg, men dosen kan justeras upp till 800 mg per dag om det är kliniskt motiverat. Dosen ska justeras inom det effektiva dosintervallet 400 mg till 800 mg per dag, beroende på kliniskt svar och patientens tolerans. Vid underhållsbehandling av schizofreni krävs ingen dosjustering.

#### *För behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom*

Quetiapin ratiopharm ska tas till natten. Den totala dygnsdosen för de 4 första dagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4). Rekommenderad daglig dos är 300 mg. I kliniska studier sågs ingen ytterligare behandlingsfördel för gruppen som fick 600 mg jämfört med gruppen som fick 300 mg (se avsnitt 5.1). På individnivå kan dock, för enskilda patienter, ett bättre behandlingsresultat uppnås med 600 mg. Behandling med högre doser än 300 mg ska ordineras av läkare med erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom. Kliniska studier har visat att en dosreduktion till lägst 200 mg kan övervägas vid eventuella toleransproblem på individnivå.

#### *För att förhindra återfall vid bipolär sjukdom*

För att förhindra återfall i maniska, blandade eller depressiva episoder ska patienter, som svarat på behandling med quetiapin vid akut behandling av bipolär sjukdom, fortsätta behandling med samma dos administrerad till natten. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans kan dosen av Quetiapin ratiopharm justeras mellan 300 och 800 mg/dag. Det är viktigt att den lägsta effektiva dosen används för underhållsbehandling.

#### *Som tilläggsbehandling av depressiva episoder vid egentlig depression*

Quetiapin ratiopharm depottabletterna ska tas före sänggående. Dygnsdosen vid behandlingsstart är 50 mg (dag 1 och 2), samt 150 mg (dag 3 och 4). Antidepressiv effekt sågs vid 150 och 300 mg/dag i korttidsstudier vid tilläggsbehandling (tillsammans med amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin och venlafaxin – se avsnitt 5.1) och vid 50 mg/dag i korttidsstudier vid monoterapi. Det föreligger en förhöjd risk för biverkningar vid högre doser. Klinikern måste därför se till att lägsta effektiva dos, med start vid 50 mg/dag, används vid behandlingen. Behovet av att höja dosen från 150 till 300 mg/dag måste baseras på en bedömning av den enskilda patienten.

### Byte från quetiapintabletter till Quetiapin ratiopharm depottabletter:

För en ökad ordinationsföljsamhet kan patienter som står på två uppdelade dagliga doser av vanliga quetiapintabletter byta till Quetiapin ratiopharm depottabletter med samma totala dagliga dos taget en gång dagligen. Individuell dosjustering kan bli nödvändig.

### *Äldre patienter:*

Liksom andra antipsykotika och antidepressiva bör Quetiapin ratiopharm användas med försiktighet hos äldre, särskilt i början av behandlingen. Titreringshastigheten för quetiapin kan behöva vara långsammare och den dagliga terapeutiska dosen lägre än vad som används till yngre patienter. Medelplasmaclearance för quetiapin var 30 - 50 % lägre hos äldre jämfört med yngre patienter. Äldre patienter bör inleda med 50 mg/dag. Dosen kan ökas med 50 mg/dag upp till en effektiv dos, beroende på kliniskt svar och tolerans hos den enskilda patienten.

Hos äldre patienter med depressiva episoder vid egentlig depression ska doseringen inledas med 50 mg/dag på dagarna 1–3, vilket höjs till 100 mg/dag på dag 4 och 150 mg/dag på dag 8. Den lägsta effektiva dosen, med start vid 50 mg/dag, skall användas. Om det, baserat på bedömningen av den enskilda patienten, krävs en doshöjning till 300 mg/dag, får denna ej ske tidigare än på behandlingsdag 22.

Effekt och säkerhet har inte utvärderats för patienter över 65 år med depressiva episoder vid bipolär sjukdom.

#### *Pediatrisk population:*

Quetiapin ratiopharm depottabletter rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna åldersgrupp. Tillgängliga evidens från placebokontrollerade kliniska studier presenteras i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2.

#### *Nedsatt njurfunktion:*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion:*

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Quetiapin ratiopharm ska därför användas med försiktighet hos patienter med känd leverfunktionsnedsättning, särskilt i början av behandlingen. Patienter med leverfunktionsnedsättning bör inleda behandlingen med 50 mg/dag. Dosen kan ökas med 50 mg/dag upp till en effektiv dos beroende på kliniskt svar och tolerans hos den enskilda patienten.

#### Administreringssätt

Quetiapin ska tas en gång dagligen, utan föda. Tablettorna ska sväljas hela och de får inte delas, krossas eller tuggas.

Depottabletten bibehåller sin yttre form då den passerar genom magtarmkanalen och frisätter den aktiva substansen. Tablett skalet utsöndras i oförändrad form i avföringen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av hämmare av cytokrom P450 3A4, såsom HIV-proteashämmare, azol-antimykotika, erytromycin, klaritromycin och nefazodon är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Eftersom Quetiapin ratiopharm har flera indikationer ska säkerhetsprofilen beaktas med hänsyn till den enskilda patientens diagnos och den administrerade dosen.

Långsiktig effekt och säkerhet hos patienter med egentlig depression har inte utvärderats vid tilläggsbehandling; däremot har långsiktig effekt och säkerhet utvärderats hos vuxna patienter vid monoterapi (se avsnitt 5.1).

#### Pediatrisk population

Quetiapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna åldersgrupp.

Kliniska studier med quetiapin har visat att det utöver den kända säkerhetsprofil som identifierats för vuxna (se avsnitt 4.8) även fanns vissa biverkningar som uppträdde i högre frekvens hos barn och ungdomar jämfört med vuxna (ökad aptit, förhöjt serumprolaktin, kräkningar, rinit och synkope) eller kan få andra konsekvenser för barn och ungdomar (extrapyramidala symtom och irritabilitet), och en biverkning identifierades som ej tidigare hade setts i studierna på vuxna (blodtryckshöjning). Man såg även förändringar i sköldkörtelns funktion i tester hos barn och ungdomar.

Dessutom har man ej studerat de långsiktiga säkerhetseffekterna på tillväxt och mognad av behandling med quetiapin längre än 26 veckor. De långsiktiga effekterna på kognitiv och beteendemässig utveckling är ej kända.

I placebokontrollerade kliniska studier på barn och ungdomar var quetiapin associerat med en förhöjd incidens av extrapyramidala symtom (EPS) jämfört med placebo hos patienter som behandlades för schizofreni, bipolär mani och bipolär depression (se avsnitt 4.8).

#### Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är förknippat med en ökad risk för suicidtankar, självskadebeteende och suicid (självordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första veckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten följas noggrant tills dess att förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen.

Läkare bör även beakta eventuell risk för suicidrelaterat beteende efter abrupt utsättande av quetiapinbehandling, med hänsyn till de kända riskfaktorerna för den behandlade sjukdomen.

Andra psykiatriska tillstånd som quetiapin ordineras för kan också vara förenade med en förhöjd risk för självmordsrelaterade händelser. Dessutom kan depression vara komorbid vid dessa tillstånd. Samma försiktighetsåtgärder som iaktas vid behandling av patienter med depressiva episoder ska därför iaktas vid behandling av andra psykiatriska sjukdomar.

Patienter med självmordsrelaterade händelser i anamnesen, eller som uppvisar en avsevärd grad av suicidtankar innan behandlingen inleds, är kända att löpa större risk för självmordstankar eller självmordsförsök och måste övervakas noggrant under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva medel på vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar visade en förhöjd risk för självmordsbeteende med antidepressiva jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienterna, i synnerhet högriskpatienterna, måste övervakas noggrant under läkemedelsbehandlingen, speciellt i början av behandlingen och efter dosändringar. Patienter (och vårdgivare till patienter) bör informeras om behovet av att vara uppmärksam på klinisk försämring, självmordsbeteende eller självmordstankar och ovanliga beteendeförändringar, och att omedelbart söka läkare om sådana symtom uppträder.

I placebokontrollerade korttidsstudier av patienter med depressiva episoder vid bipolära sjukdomar observerades en ökad risk för självmordsrelaterade händelser hos unga vuxna patienter (yngre än 25 år) som behandlades med quetiapin jämfört med de som behandlades med placebo (3,0 % respektive 0 %). I kliniska studier av patienter med egentlig depression var incidensen av självmordsrelaterade händelser hos unga vuxna patienter (yngre än 25 år) 2,1 % (3/144) för quetiapin och 1,3 % (1/75) för placebo. En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för självskadebeteende och suicid hos patienter i åldern 25–64 år utan tidigare självskadebeteende under användning av quetiapin med andra antidepressiva medel.

#### Metabol risk

Med tanke på den observerade risken för försämrad metabol profil, t.ex. förändringar i vikt, blodglukos (se Hyperglykemi) och lipider, som setts i kliniska studier, ska patienternas metabola parametrar mätas när behandlingen sätts in och förändringar av dessa parametrar ska regelbundet kontrolleras under hela behandlingstiden. Försämring av dessa parametrar ska hanteras enligt klinisk praxis (se avsnitt 4.8).

#### Extrapyramidala symtom

I placebokontrollerade kliniska studier på vuxna patienter sågs en ökad förekomst av extrapyramidala symtom (EPS) vid behandling med quetiapin jämfört med placebo hos patienter med depressiv episod vid bipolär sjukdom och egentlig depression (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Användning av quetiapin har varit förenad med utveckling av akatisi, kännetecknad av en subjektivt obehaglig eller besvärande rastlöshet och ett behov av att röra sig som ofta åtföljs av en oförmåga att

sitta eller stå stilla. Det är mest sannolikt att detta uppträder under de första veckorna av behandlingen. För patienter som utvecklar dessa symtom kan en dosstegring vara skadlig.

#### Tardiv dyskinesi

Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder bör man överväga att reducera dosen eller avbryta behandlingen med quetiapin. Symtom på tardiv dyskinesi kan förvärras eller uppstå även efter avbruten behandling (se avsnitt 4.8).

#### Somnolens och yrsel

Behandling med quetiapin har förknippats med somnolens och liknande symtom, såsom sedering (se avsnitt 4.8). I kliniska studier med behandling av patienter med bipolär depression och egentlig depression kom symtomdebuten vanligtvis inom de tre första dagarnas behandling och var övervägande av mild till måttlig intensitet. Patienter som får en betydande somnolens kan behöva mer frekvent läkarkontakt i minst 2 veckor från tillslag av somnolens eller till dess att symtomen avtar, och utsättning av behandlingen kan behöva övervägas.

#### Ortostatisk hypotension

Quetiapinbehandling har förknippats med ortostatisk hypotension och relaterad yrsel (se avsnitt 4.8) vilka liksom somnolens vanligen sätter in under den initiala dositreringsperioden. Detta skulle kunna öka förekomsten av skador till följd av olycka (fall), speciellt i den äldre populationen. Man ska därför råda patienterna att vara försiktiga tills de känner till de eventuella biverkningarna av medicineringen.

Quetiapin ska användas med försiktighet av patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom och av patienter som är predisponerade för hypotoni. Dosreduktion eller långsammare titreringshastighet bör övervägas om patienten får ortostatisk hypotension, särskilt för patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom.

#### Sömnapné syndrom

Sömnapné syndrom har rapporterats hos patienter som använder quetiapin. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får CNS-depressiva medel och har sömnapné i anamnesen eller löper risk att få sömnapné, såsom de som är överviktiga/feta eller är män.

#### Kramper

I kontrollerade kliniska studier sågs ingen skillnad i incidensen av kramper för patienter behandlade med quetiapin eller placebo. Det finns inga tillgängliga data för incidensen av kramper hos patienter som tidigare har haft krampanfall. Liksom med andra antipsykotika bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med kramper i anamnesen (se avsnitt 4.8).

#### Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

Malignt neuroleptikasyndrom har setts i samband med antipsykotisk behandling, inklusive behandling med quetiapin (se avsnitt 4.8). Kliniska symtom innefattar hypertermi, förändrad mental status, muskelstelhet, autonom instabilitet och stegring av kreatinfosfokinas. I detta fall bör quetiapin sättas ut och lämplig medicinsk behandling ges.

#### Svår neutropeni och agranulocytos

Svår neutropeni (neutrofilantal  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) har rapporterats i kliniska studier med quetiapin. De flesta fallen av svår neutropeni har uppkommit inom de första behandlingsmånaderna. Det fanns inget tydligt dossamband. Vissa av fallen efter marknadsintroduktion har varit fatala. Möjliga riskfaktorer för neutropeni inkluderar befintlig låg halt av vita blodkroppar och tidigare läkemedelsinducerad neutropeni. Vissa fall förekom dock hos patienter utan befintliga riskfaktorer. Behandling med quetiapin ska avbrytas hos patienter med neutrofilantal  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Patienterna ska observeras med avseende på tecken och symtom på infektion, och neutrofilantalet ska följas (tills det överstiger  $1,5 \times 10^9/l$ ) (se avsnitt 5.1).

Neutropeni bör övervägas hos patienter med infektion eller feber, i synnerhet om det inte finns uppenbar(a) predisponerande faktor(er), och bör behandlas enligt klinisk praxis.

Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera uppträdande av tecken och symtom som tyder på agranulocytos eller infektion (t.ex. feber, svaghet, letargi eller halsont) under behandlingen med Quetiapin ratiopharm. Räkning av vita blodkroppar och absolut neutrofilantal (ANC) ska göras omedelbart på dessa patienter, särskilt i frånvaro av predisponerande faktorer.

#### Antikolinerga (muskarina) effekter

Norquetiapin, en aktiv metabolit av quetiapin, har måttlig till stark affinitet för flera subtyper av muskarina receptorer.

Detta bidrar till biverkningar som speglar antikolinerga effekter när quetiapin används i rekommenderade doser, när det används samtidigt som andra läkemedel med antikolinerga effekter och vid överdosering. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter som får läkemedel som har antikolinerga (muskarina) effekter. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med aktuell diagnos eller tidigare anamnes på urinretention, kliniskt signifikant prostatahypertrofi, tarmobstruktion eller relaterade tillstånd, ökat intraokulärt tryck eller trångvinkelglaukom (se avsnitt 4.5, 4.8, 5.1 och 4.9).

#### Interaktioner

Se avsnitt 4.5.

Samtidig administrering av quetiapin och en kraftfull inducerare av leverenzym, såsom karbamazepin eller fenytoin, sänker avsevärt plasmakoncentrationen av quetiapin. Detta kan påverka effekten av quetiapin. Quetiapinbehandling av patienter som använder leverenzyminducerare bör bara initieras om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger riskerna vid ett utsättande av leverenzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen av enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzymer (t ex natriumvalproat).

#### Vikt

Viktuppgång har rapporterats hos patienter som har behandlats med quetiapin och patienterna bör övervakas och hanteras på kliniskt lämpligt sätt i enlighet med använda riktlinjer för antipsykotika (se avsnitt 4.8 och 5.1).

#### Hyperglykemi

Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, ibland förenad med ketoacidosis eller koma, har rapporterats i sällsynta fall, inklusive några fatala fall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en tidigare viktökning rapporterats som kan vara en predisponerande faktor. Adekvat klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med använda riktlinjer för antipsykotika. Patienter som behandlas med någon typ av antipsykotiska medel, inklusive quetiapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och patienter med *diabetes mellitus* eller med riskfaktorer för *diabetes mellitus* ska kontrolleras regelbundet, med avseende på försämrade glukoskontroll. Patientens vikt skall kontrolleras regelbundet.

#### Lipider

Förhöjda nivåer av triglycerider, LDL- och total kolesterol, samt sänkta nivåer av HDL-kolesterol har observerats i kliniska prövningar med quetiapin (se avsnitt 4.8). Förändrade lipidnivåer ska hanteras enligt klinisk praxis.

#### QT-förlängning

I kliniska studier och vid användning i enlighet med produktresumén förknippades inte quetiapin med en bestående ökning av absoluta QT-intervall. Efter marknadsintroduktion har förlängt QT-intervall rapporterats för quetiapin i terapeutiska doser (se avsnitt 4.8) och vid överdosering (se avsnitt 4.9). I likhet med andra antipsykotiska läkemedel bör man vara försiktig då quetiapin förskrivs till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller med QT-förlängning i familjehistoriken. Försiktighet bör också iaktas när quetiapin antingen förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända att förlänga QT-intervall, eller vid samtidig administrering av neuroleptika, särskilt hos

äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, kongestiv hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

#### Kardiomyopati och myokardit

Kardiomyopati och myokardit har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Hos patienter med misstänkt kardiomyopati eller myokardit ska utsättning av quetiapin övervägas.

#### Svåra hudreaktioner

Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), *erythema multiforme* (EM) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med quetiapinbehandling. SCAR uppträder vanligen som ett eller flera av följande symtom: omfattande hudutslag som kan vara förknippade med klåda eller pustler, exfoliativ dermatit, feber, lymfadenopati och möjlig eosinofili eller neutrofil. De flesta av dessa reaktioner inträffade inom 4 veckor efter påbörjad quetiapinbehandling; vissa DRESS-reaktioner inträffade inom 6 veckor efter påbörjad quetiapinbehandling. Om tecken och symtom som tyder på dessa svåra hudreaktioner uppstår ska behandlingen med quetiapin omedelbart avbrytas och alternativ behandling övervägas.

#### Utsättning

Akuta utsättningssymtom såsom sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och irritabilitet har beskrivits efter abrupt utsättning av quetiapin. En gradvis utsättning under en period på minst en till två veckor rekommenderas (se avsnitt 4.8).

#### Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Quetiapin är inte godkänt för behandling av patienter med demensrelaterad psykos.

I randomiserade placebokontrollerade studier har man för några atypiska antipsykotika sett en cirka trefaldigt ökad risk för cerebrovasculära biverkningar bland demenspatienter. Verkningsmekanismen för denna ökade risk är okänd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller för andra patientgrupper. Quetiapin bör användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

I en meta-analys med atypiska antipsykotika har det rapporterats att äldre patienter med demensrelaterad psykos löper högre risk att dö jämfört med placebo. I två 10-veckors placebokontrollerade quetiapinstudier med samma patientgrupp (n = 710; medelålder: 83 år; intervall: 56 - 99 år) var incidensen för mortalitet bland patienter behandlade med quetiapin 5,5 % jämfört med 3,2 % i placebogruppen. Patienterna i dessa studier dog av en mängd olika skäl, i enlighet med vad som kunde förväntas för denna grupp.

#### Äldre patienter med Parkinsons sjukdom/parkinsonism

En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för dödsfall under användning av quetiapin hos patienter med en ålder på > 65 år. Detta förhållande förekom inte när patienter med Parkinsons sjukdom togs ur analysen. Försiktighet bör iaktas om quetiapin förskrivs till äldre patienter med Parkinsons sjukdom.

#### Dysfagi

Dysfagi (se avsnitt 4.8) har rapporterats vid användning av quetiapin. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med risk för aspirationspneumoni.

#### Förstoppning och tarmobstruktion

Förstoppning är en riskfaktor för tarmobstruktion. Förstoppning och tarmobstruktion har rapporterats med quetiapin (se avsnitt 4.8). Detta inkluderar rapporterade dödsfall hos patienter som löpte ökad risk för tarmobstruktion, inklusive sådana som fått få flera läkemedel samtidigt vilka minskar tarmmotiliteten och/eller kanske inte rapporterat symtom på förstoppning. Patienter med tarmobstruktion/ileus ska behandlas akut och övervakas noga.



### Venös tromboembolism (VTE)

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats under behandling med antipsykotika. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla eventuella riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med quetiapin, och förebyggande åtgärder vidtas.

### Pankreatit

Pankreatit har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen. Även om inte samtliga fall i rapporterna efter marknadsintroduktionen uppvisade riskfaktorer, hade många patienter faktorer som är kända att vara förknippade med pankreatit, såsom förhöjda triglyceridnivåer (se avsnitt 4.4), gallsten och alkoholkonsumtion.

### Ytterligare information

Det finns endast begränsade data för quetiapin i kombination med valproat eller litium vid behandling av akuta maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl (se avsnitt 4.8 och 5.1). Additiv effekt visades i 3:e behandlingsveckan.

### Felaktig användning och missbruk

Fall av felaktig användning och missbruk har rapporterats. Försiktighet kan behöva iakttas vid förskrivning av quetiapin till patienter med en historia av alkohol- eller drogmisbruk.

### Hjälpämnen

#### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs är nästintill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av quetiapins primära effekter på centrala nervsystemet, bör quetiapin användas med försiktighet i kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som får andra läkemedel som har antikolinerga (muskarina) effekter (se avsnitt 4.4).

Cytokrom P450 (CYP) 3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. I en interaktionsstudie på friska frivilliga sågs en 5- till 8-faldig ökning av AUC för quetiapin vid samtidig administrering av quetiapin (25 mg) och ketokonazol, en hämmare av CYP3A4. Samtidig användning av quetiapin och hämmare av CYP3A4 är därför kontraindicerat. Det är inte heller rekommenderat att konsumera grapefruktjuice under pågående terapi med quetiapin.

En multipeldos-studie på patienter utfördes med syfte att fastställa farmakokinetiken för quetiapin givet före och under behandling med karbamazepin, en känd inducerare av leverenzym. Studien visade att samtidig administrering av karbamazepin signifikant ökar clearance för quetiapin. Denna ökning av clearance minskade systemisk exponering för quetiapin (mätt som AUC) till i genomsnitt 13 % av den exponering som ses vid administrering av enbart quetiapin, och en ännu kraftigare minskning sågs hos vissa patienter. Denna interaktion kan leda till lägre plasmakoncentrationer, vilket kan påverka effekten av quetiapin. Samtidig användning av quetiapin och fenytoin (en annan mikrosomal enzyminducerare) gav kraftigt ökat clearance för quetiapin med cirka 450 %. Quetiapinbehandling av patienter som använder leverenzyminducerare, bör bara inledas om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger risken vid utsättande av behandlingen med leverenzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t.ex. natriumvalproat) (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av de antidepressiva läkemedlen imipramin (en känd CYP2D6-hämmare) eller fluoxetin (en känd CYP3A4- och CYP2D6-hämmare).

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av risperidon eller haloperidol. Vid samtidig användning av quetiapin och tioridazin sågs däremot en ökning i quetiapin-clearance med ca 70 %.

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte vid samtidig administrering med cimetidin.

Litiums farmakokinetik påverkades inte av samtidig administrering av quetiapin.

I en 6-veckors randomiserad studie av litium och quetiapin jämfört med placebo och quetiapin hos vuxna patienter med akut mani observerades en högre incidens av extrapyramidalt relaterade händelser (särskilt tremor), somnolens och viktökning i gruppen med litium som tillägg jämfört med gruppen med placebo som tillägg (se avsnitt 5.1).

Farmakokinetiken för natriumvalproat och quetiapin påverkades inte i någon kliniskt relevant utsträckning vid samtidig administrering. En retrospektiv studie på barn och ungdomar som fick valproat, quetiapin eller båda fann en högre incidens av leukopeni och neutropeni i kombinationsgruppen jämfört med monoterapigrupperna.

Formella interaktionsstudier med ofta använda kardiovaskulära läkemedel har inte genomförts.

Försiktighet bör iaktas när quetiapin används tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka elektrolytrubbningar eller öka QT-intervallet.

Det har förekommit rapporter om falskt positiva resultat i enzymimmunanalyser för metadon och tricykliska antidepressiva hos patienter som behandlats med quetiapin. Vid tveksamma resultat från immunanalysscreening rekommenderas att man bekräftar analysen med lämplig kromatografisk metod.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

#### *Första trimestern*

Den måttliga mängd publicerade data som finns om exponering under graviditet (d.v.s. 300–1 000 graviditetsutfall), inklusive individuella rapporter och några observationsstudier, tyder inte på någon ökad risk för missbildningar orsakade av behandlingen. Någon definitiv slutsats grundad på samtliga tillgängliga data kan emellertid inte dras. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Quetiapin ska därför endast ges under graviditet om nytan överväger de potentiella riskerna.

#### *Tredje trimestern*

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive quetiapin) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar, inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

### Amning

Baserat på mycket begränsade data i publicerade rapporter om quetiapinutsöndring i bröstmjolk tycks utsöndringen av quetiapin vid terapeutiska doser variera. På grund av avsaknad av tillförlitliga data måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med quetiapin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Effekterna av quetiapin på fertiliteten hos människa har inte undersökts. Effekter relaterade till förhöjda prolaktinnivåer har observerats hos råtta, men dessa resultat har ingen direkt relevans för människa (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av den primära CNS-effekten kan quetiapin påverka reaktionsförmågan. Patienten bör därför uppmanas att inte köra bil eller använda maskiner, förrän det är klarlagt hur han eller hon påverkas.

#### 4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna för quetiapin ( $\geq 10\%$ ) är somnolens, yrsel, huvudvärk, muntorrhet, utsättningssymtom, förhöjda serumtriglyceridnivåer, ökat totalkolesterol (främst LDL-kolesterol), sänkt HDL-kolesterol, viktökning, sänkt hemoglobinvärde och extrapyramidala symtom.

Frekvensen för de biverkningar som förknippas med quetiapinbehandling är givna i tabellform nedan (tabell 1) i enlighet med det format som rekommenderas av Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

**Tabell 1 Biverkningar förknippade med quetiapinbehandling**

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Sänkt hemoglobinnivå <sup>22</sup>	Leukopeni <sup>1,28</sup> , minskat neutrofilantal, ökat eosinofilantal <sup>27</sup>	Neutropeni <sup>1</sup> , trombocytopeni, anemi, minskat trombocytantal <sup>13</sup>	Agranulocytos <sup>26</sup>		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet (inklusive allergiska hudreaktioner)		Anafylaktisk reaktion <sup>5</sup>	
<i>Endokrina systemet</i>		Hyperprolaktinemi <sup>15</sup> , minskning av totalt T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , minskning av fritt T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , minskning av totalt T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , ökning av TSH <sup>24</sup>	Minskning av fritt T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hypotyreodism <sup>21</sup>		Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Förhöjda triglyceridnivåer i serum <sup>10,30</sup> , förhöjt totalkolesterol (främst LDL-kolesterol) <sup>11,30</sup> , sänkt HDL-kolesterol <sup>17,30</sup> , viktökning <sup>8,30</sup>	Ökad aptit, blodglukosnivå förhöjd till hyperglykemi <sup>6,30</sup>	Hyponatremi <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup> , försämring av befintlig diabetes	Metabolt syndrom <sup>29</sup>		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Psykiska störningar</i>		Abnorma drömmar och mardrömmar, suicidtankar och suicidbeteende <sup>20</sup>		Somnambulism och relaterade reaktioner som att tala i sömnen och sömnrelaterade ätstörningar		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel <sup>4, 16</sup> , sommolens <sup>2,16</sup> , huvudvärk, extrapyramidala symtom <sup>1, 21</sup>	Dysartri	Kramper <sup>1</sup> , restless legs (RLS), tardiv dyskinesi <sup>1,5</sup> , synkope <sup>4,16</sup> , förvirrings-tillstånd			
<i>Hjärtat</i>		Takykardi <sup>4</sup> , palpitationer <sup>23</sup>	QT-förlängning <sup>1,12, 18</sup> , bradykardi <sup>32</sup>			Kardiomyopati, myokardit
<i>Ögon</i>		Dimsyn				
<i>Blodkärl</i>		Ortostatisk hypotension <sup>4,16</sup>		Venös tromboembolism <sup>1</sup>		Stroke <sup>33</sup>
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Dyspné <sup>23</sup>	Rinit			
<i>Magtarmkanalen</i>	Muntorrhet	Förstoppning, dyspepsi, kräkningar <sup>25</sup>	Dysfagi <sup>7</sup>	Pankreatit <sup>1</sup> , tarmobstruktion/ileus		
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) i serum <sup>3</sup> , förhöjt gamma-GT <sup>3</sup>	Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) i serum <sup>3</sup>	Gulsot <sup>5</sup> , hepatit		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					Angioödem <sup>5</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>5</sup>	Toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedels-utlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>					Rabdomyolys	
<i>Njurar och urinvägar</i>			Urinretention			

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Graviditet, puerperium och perinatalperiod						Neonatalt utsättnings-syndrom <sup>31</sup>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Sexuell dysfunktion	Priapism, galaktorré, bröst-svullnad, menstruations-rubbning		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Utsättnings-symtom <sup>1,9</sup>	Mild asteni, perifert ödem, irritabilitet, feber		Malignt neuroleptika-syndrom <sup>1</sup> , hypotermi		
Undersökningar				Förhöjt kreatin-fosfokinas i blod <sup>14</sup>		

- (1) Se avsnitt 4.4.
- (2) Somnolens kan inträffa, företrädesvis under de första två behandlingsveckorna och försvinner vanligen vid fortsatt administrering av quetiapin.
- (3) Asymtomatisk förhöjning (förändring från normal nivå till >3 x ULN vid någon tidpunkt) av serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT har observerats hos vissa patienter som behandlats med quetiapin. Dessa förhöjningar var i de flesta fall reversibla under fortsatt quetiapinbehandling.
- (4) Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan quetiapin ofta inducera ortostatisk hypotension, förknippad med yrsel, takykardi och hos vissa patienter synkope. Detta inträffar framförallt under den initiala dositeringsperioden (se avsnitt 4.4)
- (5) Beräkning av frekvens för dessa biverkningar bygger endast på data som erhållits efter marknadsintroduktion av quetiapintabletter med omedelbar frisättning.
- (6) Fasteblodglukos på  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) eller icke fastande blodglukos på  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) vid åtminstone ett tillfälle.
- (7) Ökad förekomst av dysfagi vid behandling med quetiapin jämfört med placebo har endast observerats i kliniska studier av bipolär depression.
- (8) Baserat på > 7 % ökning i kroppsvikt från baseline. Uppkommer främst under behandlingens första veckor hos vuxna.
- (9) Följande utsättningsymtom sågs mest frekvent i akuta placebokontrollerade kliniska prövningar vid monoterapi, som utvärderade utsättningsymtom: sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och irritabilitet. Incidensen av dessa reaktioner hade minskat signifikant 1 vecka efter utsättning.
- (10) Triglycerider  $\geq 2,258$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (patienter  $\geq 18$  år) eller  $\geq 1,694$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl) (patienter < 18 år) vid åtminstone ett tillfälle.
- (11) Kolesterol  $\geq 6,2064$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl) (patienter  $\geq 18$  år) eller  $\geq 5,172$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (patienter < 18 år) vid åtminstone ett tillfälle. En ökning av LDL-kolesterolvärdet på  $\geq 0,769$  mmol/l ( $\geq 30$  mg/dl) har varit en mycket vanlig observation. Genomsnittlig förändring hos patienter med denna förhöjning var  $\geq 1,07$  mmol/l (41,7 mg/dl).
- (12) Se nedanstående text
- (13) Trombocytantal  $\leq 100 \times 10^9/l$  vid åtminstone ett tillfälle.
- (14) Baserat på biverkningsrapporter från kliniska studier av förhöjt kreatinfosfokinas i blodet som inte var associerat till malignt neuroleptikasyndrom
- (15) Prolaktinnivåer (patienter >18 år): > 20  $\mu g/l$  (> 869,56 pmol/l) män; > 30  $\mu g/l$  (> 1 304,34 pmol/l) kvinnor oberoende av tidpunkt
- (16) Kan leda till fall
- (17) HDL-kolesterol: < 1,025 mmol/l (< 40 mg/dl) för män; < 1,282 mmol/l (< 50 mg/dl) för kvinnor oberoende av tidpunkt.

- (18) Förekomst av patienter som fått QTc-förändring från  $< 450$  ms till  $\geq 450$  ms med en  $\geq 30$  ms förlängning. I placebokontrollerade kliniska studier med quetiapin är den genomsnittliga förändringen och incidensen av patienter med en förändring till en kliniskt signifikant nivå jämförbar med placebo.
- (19) Förändring från  $> 132$  mmol/l till  $\leq 132$  mmol/l vid minst ett tillfälle.
- (20) Fall av suicidtankar och suicidbeteende har rapporterats under behandling med quetiapin eller kort tid efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4 och 5.1).
- (21) Se avsnitt 5.1
- (22) En sänkning av hemoglobinvärdet till  $\leq 130$  g/l (8,07 mmol/l) hos män,  $\leq 120$  g/l (7,45 mmol/l) hos kvinnor vid minst ett tillfälle förekom hos 11 % av quetiapinpatienterna i samtliga studier inklusive öppna uppföljningsstudier. För dessa patienter var den genomsnittliga maximala sänkningen av hemoglobinvärdet vid någon tidpunkt -15,0 g/l.
- (23) Dessa rapporter förekom ofta vid takykardi, yrsel, ortostatisk hypotension och/eller bakomliggande hjärt-/luftvägssjukdom.
- (24) Baserat på förändringar från normalt baseline-värde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar av totalt  $T_4$ , fritt  $T_4$ , totalt  $T_3$  och fritt  $T_3$  definieras som  $< 0,8 \times LLN$  (pmol/l) och förändring av TSH är  $> 5$  mIU/l vid någon tidpunkt.
- (25) Baserat på den ökade frekvensen av kräkningar hos äldre patienter ( $\geq 65$  år).
- (26) Baserat på förändring av antal neutrofiler från ett baseline-värde på  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  till  $< 0,5 \times 10^9/l$  vid någon tidpunkt under behandlingen och baserat på patienter med svår neutropeni ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) och infektion under alla kliniska prövningar med quetiapin (se avsnitt 4.4).
- (27) Baserat på förändringar från normalt baseline-värde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar i eosinofiltal definieras som  $> 1 \times 10^9$  celler/l vid någon tidpunkt.
- (28) Baserat på förändringar från normalt baseline-värde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar i Lkc definieras som  $\leq 3 \times 10^9$  celler/l vid någon tidpunkt.
- (29) Baserat på biverkningsrapporter om metabolt syndrom från alla kliniska prövningar med quetiapin.
- (30) Hos vissa patienter observerades en försämring av mer än en av de metabola faktorerna vikt, blodglukos och lipider i kliniska studier (se avsnitt 4.4).
- (31) Se avsnitt 4.6.
- (32) Kan förekomma vid eller nära initiering av behandling och vara förknippad med hypotoni och/eller synkope. Frekvensen baseras på biverkningsrapporter om bradykardi och relaterade händelser i alla kliniska studier med quetiapin.
- (33) Baserat på en retrospektiv icke-randomiserad epidemiologisk studie.

Fall med QT-förlängning, ventrikulär arytm, plötslig oförklarlig död, hjärtstillestånd och torsades de pointes har rapporterats vid användning av neuroleptika och är att betrakta som klasseffekter.

Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med quetiapinbehandling.

#### Pediatrik population

Samma biverkningar som beskrivits ovan för vuxna kan förekomma också hos barn och ungdomar. Nedanstående tabell sammanfattar biverkningar som uppträder i en högre frekvenskategori hos barn och ungdomar (10 - 17 år) än i den vuxna populationen eller biverkningar som ej har identifierats i den vuxna populationen.

**Tabell 2 Biverkningar hos barn och ungdomar förknippade med quetiapinbehandling, vilka förekommer i högre frekvens än hos vuxna eller inte har identifierats i den vuxna populationen**

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande: mycket vanliga (> 1/10), vanliga (> 1/100, < 1/10), mindre vanliga (> 1/1 000, < 1/100); sällsynta (> 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Endokrina systemet	Förhöjda prolaktinvärden <sup>1</sup>	
Metabolism och nutrition	Ökad aptit	
Centrala och perifera nervsystemet	Extrapyramidala symtom <sup>3, 4</sup>	Synkope
Blodkärl	Blodtryckshöjning <sup>2</sup>	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Rinit
Magtarmkanalen	Kräkningar	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Irritabilitet <sup>3</sup>

1. Prolaktinnivåer (patienter < 18 år): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) pojkar; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) flickor vid valfri tidpunkt. Mindre än 1 % av patienterna fick en höjning till en prolaktinnivå > 100 µg/l.
2. Baserat på förändringar över kliniskt signifikanta tröskelvärden (anpassade från kriterierna från amerikanska National Institutes of Health, NIH) eller höjningar på > 20 mm Hg för systoliskt eller > 10 mm Hg för diastoliskt blodtryck vid valfri tidpunkt i två akuta (3 - 6 veckor långa) placebokontrollerade studier på barn och ungdomar.
3. OBS! Frekvensen överensstämmer med den som observerats hos vuxna, men kan vara förenad med andra kliniska implikationer hos barn och ungdomar än hos vuxna.
4. Se avsnitt 5.1

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Rapporterade tecken och symtom har i allmänhet varit förstärkningar av den aktiva substansens kända farmakologiska effekter, dvs. dåsighet och sedering, takykardi, hypotoni och antikolinerga effekter.

En överdos kan leda till förlängt QT-intervall, kramper, *status epilepticus*, rabdomyolys, andningsdepression, urinretention, förvirring, delirium och/eller agitation, koma och död. Patienter med befintlig svår kardiovaskulär sjukdom kan löpa högre risk för effekter av överdosering (se avsnitt 4.4: Ortostatisk hypotension).

### Behandling av överdosering

Det finns ingen specifik antidot för quetiapin. Vid svåra symtom bör möjligheten att flera läkemedel är involverade utredas. Intensivvårdsbehandling rekommenderas (säkrade luftvägar, säkrad syretillförsel och andning, övervakning samt stöd till kardiovaskulära system).

Baserat på publicerad litteratur kan patienter med delirium och agitation och tydligt antikolinergt syndrom behandlas med fysostigmin 1 - 2 mg (under kontinuerlig EKG-övervakning). Detta rekommenderas inte som standardbehandling på grund av en potentiell negativ effekt av fysostigmin på hjärtats fortledning. Fysostigmin kan användas om det inte finns några EKG-avvikelser. Använd inte fysostigmin vid arytmier, någon grad av hjärtblock eller QRS-breddning.

Förhindrande av absorption vid överdos har inte studerats, men magsköljning kan vara indicerat vid svårare fall av förgiftning och ska om möjligt utföras inom 1 timme efter intag. Administrering av aktivt kol bör övervägas.

Vid överdosering av quetiapin ska refraktär hypotoni behandlas med lämpliga åtgärder såsom intravenös vätska och/eller sympatomimetika. Adrenalin och dopamin ska undvikas, eftersom beta-stimulering kan ge förvärrad hypotoni vid quetiapininducerad alfa-blockad.

Noggrann medicinsk övervakning ska fortgå tills patienten återhämtat sig.

Vid fall av överdosering med quetiapin med långvarig frisättning ses en fördröjd maximal sedering och maximal puls och förlängd återhämtning jämfört med överdosering av quetiapin med omedelbar frisättning.

Vid fall av överdosering av quetiapin med långvarig frisättning har bildande av gastriska besöarer rapporterats och lämplig diagnostisk avbildning rekommenderas för att ytterligare vägleda patientbehandling. Rutinmässig magsköljning kan vara ineffektivt för att avlägsna besöarer p.g.a. massans gummiliknande, klibbiga konsistens. Endoskopiskt avlägsnande av farmakobesöarer har utförts med framgång i en del fall.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika; dibensodiazepiner, dibensoxazepiner och dibensotiazepiner  
ATC-kod: N05AH04

#### Verkningsmekanism

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotikum. Quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin interagerar med ett flertal neurotransmittor-receptorer. Quetiapin och norquetiapin har affinitet till serotonin (5HT<sub>2</sub>)-, dopamin D<sub>1</sub>- och D<sub>2</sub>-receptorer i hjärnan. Denna kombination av receptorantagonism, med en högre affinitet för 5HT<sub>2</sub>- än D<sub>2</sub>-receptorer, förmodas medverka till quetiapins kliniska antipsykotiska egenskaper och låga benägenhet för extrapyramidala biverkningar (EPS) jämfört med typiska antipsykotika. Quetiapin och norquetiapin har ingen märkbar affinitet till bensodiazepinreceptorer men hög affinitet till histaminerga och adrenerga alfa<sub>1</sub>-receptorer och måttlig affinitet till adrenerga alfa<sub>2</sub>-receptorer. Quetiapin har också låg eller ingen affinitet för muskarina receptorer, medan norquetiapin har måttlig till hög affinitet till flera olika muskarina receptorer, vilket kan förklara dess antikolinerga (muskarina) effekter. Norquetiapins hämning av NET (the norepinephrine transporter; neuronalt NET-protein) och partiella agonisteffekt på 5HT<sub>1A</sub>-receptorer kan bidra till den terapeutiska effekten hos quetiapin som ett antidepressivum.

#### Farmakodynamisk effekt

Quetiapin har visat effekt i antipsykotiska aktivitetstest, såsom ”betingat undvikande” (conditioned avoidance, CAR). Quetiapin motverkar också effekten av dopaminagonister, studerat antingen med avseende på beteende eller elektrofysiologi och ökar koncentrationen av dopaminmetaboliter, ett neurokemiskt index för D<sub>2</sub>-receptorblockad.

I prekliniska test, med syfte att undersöka risk för EPS, liknar quetiapin inte typiska antipsykotika utan uppvisar en atypisk profil. Quetiapin ger inte upphov till dopamin D<sub>2</sub>-receptor-hypersensitivitet



vid kronisk administrering och ger endast svag katalepsi vid effektiva D<sub>2</sub>-receptor-blockerande doser. Quetiapin uppvisar selektivitet för det limbiska systemet genom depolariserande blockad av mesolimbiska men inte nigrostriatala dopamininnehållande neuroner vid kronisk administrering. Quetiapin orsakar minimal dystoni hos haloperidolsensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebus-apor efter både akut och kronisk administrering (se avsnitt 4.8).

### Klinisk effekt

#### *Schizofreni*

Effekten av quetiapin depottabletter för behandling av schizofreni har visats i en 6-veckors placebokontrollerad studie på patienter som uppfyllde DSM-IV kriteriet för schizofreni och i en aktivt kontrollerad switchstudie från quetiapintablett till quetiapin depottablett på kliniskt stabila patienter med schizofreni.

Den primära variabeln i den placebokontrollerade studien var förändring i PANSS totalpoäng från start till slutgiltig undersökning. Quetiapin depottablett 400 mg/dag, 600 mg/dag och 800 mg/dag förknippades med statistiskt signifikant förbättring av psykotiska symtom jämfört med placebo. Storleken på effekten var större för 600 mg och 800 mg än för 400 mg.

I den 6 veckor långa, aktivt kontrollerade switchstudien var primär variabel andelen patienter som saknade effekt, dvs. som avbröt behandlingen på grund av bristande effekt eller vars PANSS totalpoäng ökade med 20 % eller mer från randomisering till något besök. Hos patienter som varit stabila på quetiapintabletter (400 mg till 800 mg), kvarstod effekten när de bytte till motsvarande daglig dos av quetiapin depottabletter givet en gång per dag.

Quetiapin depottabletter var mer effektivt än placebo vad gäller att förhindra återfall i en långtidsstudie på stabila schizofrenipatienter som stått på quetiapin depottabletter i 16 veckor. Uppskattad risk för återfall efter 6 månaders behandling var 14,3 % för quetiapin depottabletter jämfört med 68,2 % för placebo. Medeldosen var 669 mg. Det fanns inga ytterligare säkerhetsobservationer associerade med behandling med quetiapin depottabletter upp till 9 månader (median 7 månader). Framförallt ökade inte rapporterna av biverkningar relaterade till EPS-symtom och viktökning vid långtidsbehandling med quetiapin depottabletter.

#### *Bipolär sjukdom*

Vid behandling av maniska episoder av måttlig till grav svårighetsgrad i två monoterapistudier, visade sig quetiapin vara effektivare än placebo med avseende på reduktion av maniska symtom vid behandlingsvecka 3 och 12. Vidare visade quetiapin depottabletter signifikant effekt jämfört med placebo i en ytterligare 3-veckors studie. Quetiapin depottabletter användes i doser mellan 400 och 800 mg/dag och medeldosen var ungefär 600 mg/dag. Data från kombinationsbehandling med quetiapin och valproat eller litium vid akuta maniska episoder av måttlig till grav svårighetsgrad (vid behandlingsvecka 3 och 6) är begränsad. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl. Additiv effekt visades i 3:e behandlingsveckan. En andra studie visade inte någon additiv effekt i 6:e behandlingsveckan.

I en klinisk studie av patienter med depressiva episoder vid bipolär I eller bipolär II visade quetiapin depottabletter 300 mg/dag överlägsen effekt jämfört med placebo i reduktion av MADRS-skalans poängvärde.

I ytterligare fyra quetiapinstudier, med 8 veckors behandling av patienter med måttliga till svåra depressiva episoder vid bipolär I och bipolär II var quetiapintabletter 300 mg och 600 mg signifikant överlägsna placebo för de relevanta effektmåten: genomsnittlig förbättring enligt MADRS och för behandlingsvar definierat som minst 50 % förbättring i MADRS-skalans poängvärde från baseline. Det var ingen skillnad i effektstyrka mellan patienter som fick 300 mg quetiapintabletter och de som fick 600 mg.

I fortsättningsstudier till två av dessa studier visade det sig att långtidsbehandling av patienter som svarat på quetiapintabletter 300 mg eller 600 mg (med direkt frisättning från preparaten) var

effektivare än placebo med avseende på depressiva symtom, men inte med avseende på maniska symtom.

I två studier av återfallsprevention då quetiapin har utvärderats i kombination med andra stämningsstabiliserare hos patienter med maniska, depressiva eller blandade episoder, visade sig kombinationsbehandling med quetiapin vara överlägsen monoterapi med stämningsstabiliserare avseende ökad tid till återfall av någon stämningsepisod (maniska, depressiva eller blandade episoder).

Quetiapin administrerades två gånger dagligen med en total dos på 400 till 800 mg per dag i kombination med litium eller valproat.

I en 6-veckors, randomiserad studie av litium och quetiapin depottabletter jämfört med placebo och quetiapin depottabletter hos vuxna patienter med akut mani var skillnaden i genomsnittlig förbättring av YMRS mellan gruppen med litium som tillägg och gruppen med placebo som tillägg 2,8 poäng och skillnaden i % som svarade (definierad som 50 % förbättring från baseline på YMRS) var 11 % (79 % i gruppen med litium som tillägg mot 68 % i gruppen med placebo som tillägg).

I en långtidsstudie (upp till två års behandling) där återfallsprofylax utvärderades för patienter med maniska, depressiva eller blandade stämningsepisoder var quetiapin överlägsen placebo avseende ökad tid till återfall i skov (maniska, depressiva eller blandade episoder) hos patienter med bipolär sjukdom typ I. Antalet patienter med skov var 91 (22,5 %) i quetiapingruppen, 208 (51,1 %) i placebogruppen respektive 95 (26,1 %) i litiumgruppen. När man jämförde behandlingsresultaten av fortsatt quetiapinbehandling med behandlingsresultaten vid preparatbyte till litium för patienter som svarat på quetiapin, visade sig byte till litium inte leda till ökad tid till återfall i skov.

#### *Depressiva episoder vid egentlig depression*

I två korttidsstudier (6 veckor) rekryterades patienter som hade uppvisat ett otillräckligt svar på minst ett antidepressivum. Quetiapin 150 mg och 300 mg/dag, givet som tilläggsbehandling till kontinuerlig behandling med antidepressivum (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin eller venlafaxin) var signifikant bättre jämfört med behandling med enbart antidepressivum vad gäller reduktion av depressiva symtom, mätt såsom förbättring av totalpoängen på MADRS-skalan (minsta kvadratmedelvärde för förändringen gentemot placebo på 2–3,3 poäng).

Långsiktig effekt och säkerhet hos patienter med egentlig depression har inte utvärderats som tilläggsbehandling, däremot har långsiktig effekt och säkerhet utvärderats hos vuxna patienter som monoterapi (se nedan).

Följande studier genomfördes med quetiapin depottabletter som monoterapibehandling (quetiapin depottabletter är dock endast indicerade för användning som tilläggsbehandling):

I tre av fyra korttidsstudier (upp till 8 veckor) med monoterapi på patienter med egentlig depression uppvisade quetiapin depottabletter 50 mg, 150 mg och 300 mg/dag signifikant bättre effekt jämfört med placebo vad gäller reduktion av depressiva symtom, mätt såsom förbättring av totalpoängen på Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (minsta kvadratmedelvärde för förändringen gentemot placebo på 2–4 poäng).

I en monoterapistudie vid förebyggande av återfall randomiserades patienter med depressiva episoder som stabiliserats genom öppen behandling med quetiapin depottabletter under minst 12 veckor till antingen quetiapin depottabletter en gång dagligen eller placebo under upp till 52 veckor. Medeldosen av quetiapin depottabletter under den randomiserade fasen var 177 mg/dag. Återfallsincidensen var 14,2 % för quetiapin depottabletter och 34,4 % för placebobehandlade patienter.

I en korttidsstudie (9 veckor) på icke-dementa äldre patienter (66–89 år) med egentlig depression uppvisade quetiapin depottabletter doserat flexibelt i området 50 mg till 300 mg/dag signifikant

bättre effekt jämfört med placebo vad gäller reduktion av depressiva symtom, mätt såsom förbättring av totalpoängen på MADRS-skalan (minsta kvadratmedelvärde för förändringen gentemot placebo -7,54). I denna studie erhöll de patienter som randomiserats till quetiapin depottabletter 50 mg/dag, dag 1–3. Dosen kunde höjas till 100 mg/dag på dag 4, 150 mg/dag på dag 8 och allra högst upp till 300 mg/dag beroende på kliniskt svar och tolerabilitet. Medeldosen av quetiapin depottabletter var 160 mg/dag. Bortsett från incidensen av extrapyramidala symtom (se avsnitt 4.8 och ”Klinisk säkerhet” nedan) var tolerabiliteten för quetiapin depottabletter en gång dagligen hos äldre patienter jämförbar med den som ses hos vuxna (18-65 år). Andelen av de randomiserade patienterna som var över 75 år var 19 %.

#### Klinisk säkerhet

I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier av schizofreni och bipolär mani var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom jämförbar med placebo (schizofreni: 7,8 % för quetiapin och 8,0 % för placebo; bipolär mani: 11,2 % för quetiapin och 11,4 % för placebo). I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier på egentlig depression och bipolär depression sågs högre frekvens av extrapyramidala symtom hos quetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 8,9 % för quetiapin jämfört med 3,8 % för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 5,4 % för quetiapin depottabletter och 3,2 % för placebo. I en placebokontrollerad korttidsstudie med monoterapi på äldre patienter med egentlig depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 9,0 % för quetiapin depottabletter och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression översteg incidensen av de individuella oönskade effekterna (t.ex. akatisi, extrapyramidala symtom, tremor, dyskinesi, dystoni, rastlöshet, ofrivilliga muskelsammandragningar, psykomotorisk hyperaktivitet och muskelstelhet) inte 4 % i någon behandlingsgrupp.

I placebokontrollerade korttidsstudier (i intervall på 3–8 veckor) med fast dos (50 mg/dag till 800 mg/dag) varierade den genomsnittliga viktökningen för quetiapinbehandlade patienter mellan 0,8 kg för dosen om 50 mg/dag till 1,4 kg för dosen om 600 mg/dag (med lägre ökning för dosen om 800 mg/dag), jämfört med 0,2 kg för de placebobehandlade patienterna. Procentandelen quetiapinbehandlade patienter som gick upp  $\geq 7$  % kroppsvikt varierade mellan 5,3 % för dosen om 50 mg/dag till 15,5 % för dosen om 400 mg/dag (med lägre ökning för doserna om 600 och 800 mg/dag), jämfört med 3,7 % för placebobehandlade patienter.

En 6-veckors, randomiserad studie av litium och quetiapin depottabletter jämfört med placebo och quetiapin depottabletter hos vuxna patienter med akut mani indikerade att kombinationen av quetiapin depottabletter och litium leder till fler biverkningar (63 % mot 48 % för quetiapin depottabletter i kombination med placebo). Säkerhetsresultaten visade en högre incidens av extrapyramidala symtom, som rapporterades hos 16,8 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 6,6 % i gruppen med placebo som tillägg, varav de flesta bestod av tremor som rapporterades hos 15,6 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 4,9 % i gruppen med placebo som tillägg. Incidensen av somnolens var högre i gruppen med quetiapin depottabletter med litium som tillägg (12,7 %) jämfört med gruppen med quetiapin depottabletter med placebo som tillägg (5,5 %). Dessutom hade en högre procentuell andel av de patienter som behandlades i gruppen med litium som tillägg (8,0 %) en viktökning ( $\geq 7$  %) i slutet av behandlingen jämfört med patienter i gruppen med placebo som tillägg (4,7 %).

I långtidsstudier av förebyggande av återfall ingick en öppen period (mellan 4 och 36 veckor) under vilken patienterna behandlades med quetiapin, följt av en randomiserad utsättningsperiod under vilken patienterna randomiserades till quetiapin eller placebo. För patienter som randomiserades till quetiapin var den genomsnittliga viktökningen under den öppna perioden 2,56 kg och vid vecka 48 av den randomiserade perioden var den genomsnittliga viktökningen 3,22 kg, jämfört med baseline för den öppna perioden. För patienter som randomiserades till placebo var den genomsnittliga viktökningen under den öppna perioden 2,39 kg och vid vecka 48 av den randomiserade perioden var den genomsnittliga viktökningen 0,89 kg, jämfört med baseline för den öppna perioden.

I placebokontrollerade studier av äldre patienter med demensrelaterad psykos var incidensen av cerebrovaskulära biverkningar per 100 patientår inte högre för quetiapinbehandlade patienter än för placebobehandlade patienter.

Incidensen av åtminstone en förändring till neutrofilantal  $< 1,5 \times 10^9/l$  var 1,9 % hos patienter behandlade med quetiapin jämfört med 1,5 % hos patienter behandlade med placebo i alla placebokontrollerade korttidsstudier med monoterapi hos patienter med ett neutrofilantal  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  vid baseline. Incidensen av förändringar till  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  var densamma (0,2 %) hos patienter som behandlades med quetiapin som hos placebobehandlade patienter. I alla kliniska studier (placebokontrollerade studier, öppna studier, studier med aktiv jämförelsearm) på patienter med ett neutrofilantal  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  vid baseline var incidensen 2,9 % av åtminstone en förändring till neutrofilantal  $< 1,5 \times 10^9/l$  och för en förändring till  $< 0,5 \times 10^9/l$  var den 0,21 % hos patienter behandlade med quetiapin.

Quetiapinbehandling medförde en dosrelaterad reduktion av tyreoidhormon. Incidenserna av förändringar av TSH var 3,2 % för quetiapin mot 2,7 % för placebo. Incidensen av motsvarande, potentiellt kliniskt signifikanta förändringar av både  $T_3$  eller  $T_4$  och TSH i dessa studier var sällsynta och de observerade förändringarna av nivåerna av tyreoidhormon var inte förknippade med kliniskt symtomatisk hypotyreoidism. Reduktionen av totalt och fritt  $T_4$  var som störst under de första sex veckorna av quetiapinbehandlingen och ingen ytterligare sänkning sågs under långtidsbehandling. I omkring 2/3 av samtliga fall har avbruten quetiapinbehandling medfört att effekterna på totalt och fritt  $T_4$  gått tillbaka, oavsett behandlingens längd.

#### Katarakter/linsgrumlingar

I en klinisk studie för att utvärdera den eventuellt kataraktogena effekten av quetiapin (200–800 mg/dygn) vs. risperidon (2–8 mg/dygn) hos patienter med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom var den procentuella andelen patienter med ökad grad av linsgrumling inte högre för quetiapin (4 %) än för risperidon (10 %), för patienter med minst 21 månaders exponering.

#### Pediatrisk population

##### Klinisk effekt

Effekt och säkerhet för quetiapin utvärderades i en 3-veckors placebokontrollerad studie med behandling av mani (n = 284 patienter från USA, i åldern 10 - 17 år). Cirka 45 % av patientpopulationen hade dessutom diagnosen ADHD. Dessutom genomfördes en 6-veckors placebokontrollerad studie med behandling av schizofreni (n = 222 patienter, i åldern 13 - 17 år). I båda studierna uteslöts patienter med känd frånvaro av behandlingssvar på quetiapin. Behandlingen med quetiapin inleddes med 50 mg/dag och ökades på dag 2 till 100 mg/dag; därefter titrerades dosen till måldosen (mani 400 - 600 mg/dag; schizofreni 400 - 800 mg/dag) i steg på 100 mg/dag administrerat två eller tre gånger dagligen.

I manistudien var skillnaden i minsta kvadratmedelvärdet för förändringen från baseline av totalpoängen på YMRS (aktiv minus placebo) -5,21 för quetiapin 400 mg/dag och -6,56 för quetiapin 600 mg/dag. Svarsfrekvenserna (YMRS-förbättring  $\geq 50$  %) var 64 % för quetiapin 400 mg/dag, 58 % för 600 mg/dag och 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var skillnaden i minsta kvadratmedelvärdet för förändringen från baseline av totalpoängen på PANSS (aktiv minus placebo) -8,16 för quetiapin 400 mg/dag och -9,29 för quetiapin 800 mg/dag. Varken lågdos- (400 mg/dag) eller högdosregim (800 mg/dag) av quetiapin var överlägset placebo vad gäller andel patienter som uppnådde svar, definierat som  $\geq 30$  % sänkning från baseline av totalpoängen på PANSS. Både vid mani och vid schizofreni ledde högre doser till numeriskt lägre svarsfrekvenser.

I en tredje placebokontrollerad korttidsstudie med quetiapin depottabletter som monoterapi hos barn och ungdomar (10 - 17 år) med bipolär depression visades ingen effekt. Det finns inga data angående bibehållande av effekt eller prevention av återfall i denna åldersgrupp.

### Klinisk säkerhet

I de pediatrika korttidsstudier med quetiapin som beskrivs ovan var frekvenserna av EPS i den aktiva armen jämfört med placebo 12,9 % mot 5,3 % i studien av schizofreni, 3,6 % mot 1,1 % i studien av bipolär mani och 1,1 % mot 0 % i studien av bipolär depression. Viktökningsfrekvenser på  $\geq 7$  % av baselinevikten i den aktiva armen jämfört med placebo var 17 % mot 2,5 % i studierna av schizofreni och bipolär mani, och 13,7 % mot 6,8 % i studien av bipolär depression. Frekvenserna av självmordsrelaterade händelser i den aktiva armen jämfört med placebo var 1,4 % mot 1,3 % i studien av schizofreni, 1,0 % mot 0 % i studien av bipolär mani och 1,1 % mot 0 % i studien av bipolär depression. Under en förlängd uppföljningsfas efter behandling i studien av bipolär depression förekom ytterligare två självmordsrelaterade händelser hos två patienter; en av dessa patienter fick quetiapin vid tidpunkten för händelsen.

### Långsiktig säkerhet

En 26-veckors öppen förlängning av akutstudierna ( $n = 380$  patienter) med flexibel dos på 400 - 800 mg/dag av quetiapin gav ytterligare säkerhetsdata. Ökningar av blodtrycket rapporterades hos barn och ungdomar och ökad aptit, extrapyramidala symtom och förhöjt serumprolaktin rapporterades i högre frekvens hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8). Beträffande viktökning, med justering för normal tillväxt under längre tid, användes en ökning på minst 0,5 standardavvikelse från baseline för kroppsmasseindex (BMI) som ett mått på en kliniskt signifikant förändring; 18,3 % av de patienter som behandlades med quetiapin i minst 26 veckor uppfyllde detta kriterium.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Quetiapin absorberas väl efter peroral administrering. Quetiapin depottabletter ger maximala plasmanivåer av quetiapin och norquetiapin ca 6 timmar efter administrering ( $T_{max}$ ). Den maximala molära koncentrationen av den aktiva metaboliten norquetiapin är vid steady-state 35 % av värdet för quetiapin.

Farmakokinetiken för quetiapin och norquetiapin är linjär och dosproportionell för doser upp till 800 mg givna en gång per dag. När quetiapin depottabletter (en gång per dag) jämförs med samma totala dygnsdos av quetiapintabletter (två gånger per dag) är AUC ekvivalent, men  $C_{max}$  är 13 % lägre vid steady-state. När quetiapin depottabletter jämförs med quetiapintabletter är AUC för metaboliten norquetiapin 18 % lägre med vanliga tabletter.

I en studie som undersökte effekten av föda på biotillgängligheten av quetiapin, gav en fettrik måltid signifikant ökning av  $C_{max}$  och AUC för quetiapin depottabletter på ca 50 % respektive 20 %. Det kan inte uteslutas att effekten av fettrik mat är större. Som jämförelse gav en lätt måltid inga signifikanta effekter på  $C_{max}$  eller AUC av quetiapin. Det rekommenderas att quetiapin depottabletter tas en gång dagligen utan föda.

### Distribution

Quetiapin binds till ca 83 % till plasmaproteiner.

### Metabolism

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Tillförsel av radioaktivt märkt quetiapin visar att moderföreningen står för mindre än 5 % av oförändrat läkemedelsrelaterat material i urin och faeces.

*In vitro*-studier har visat att CYP3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. Norquetiapin bildas och utsöndras huvudsakligen via CYP3A4.

Quetiapin och flera av dess metaboliter (inklusive norquetiapin) har visats vara svaga hämmare av cytokrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- och 3A4-enzymernas effekter *in vitro*. CYP-hämning *in vitro* observeras endast vid koncentrationer på cirka 5 till 50 gånger högre än de som observeras vid ett dosintervall på 300 till 800 mg/dag hos människa. Dessa *in vitro*-resultat tyder på att det är

osannolikt att samtidig administrering av quetiapin och andra läkemedel skulle resultera i kliniskt signifikant hämning av cytokrom P450-metabolism av andra läkemedel. Djurstudier tyder på att quetiapin kan inducera cytokrom P450-enzym. En specifik interaktionsstudie på psykotiska patienter visade dock ingen ökning av cytokrom P450-aktivitet efter administrering av quetiapin.

#### Eliminering

Halveringstiden för quetiapin och norquetiapin är ca 7 respektive 12 timmar.

Ca 73 % av radioaktivt märkt quetiapin utsöndras i urin och 21 % i faeces. Mindre än 5 % av den totala radioaktiviteten kom från oförändrat läkemedel. Den genomsnittliga molära dosfraktionen av fritt quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin som utsöndras i urinen är < 5 %.

#### Särskilda populationer

##### *Kön:*

Farmakokinetiken för quetiapin skiljer sig inte mellan män och kvinnor.

##### *Äldre patienter:*

Medelclearance för quetiapin hos äldre är ca 30 - 50 % lägre än hos personer i åldern 18 - 65 år.

##### *Nedsatt njurfunktion:*

Medelplasmaclearance för quetiapin reducerades med ca 25 % hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mindre än 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Individuella clearancevärden för dessa patienter låg dock inom intervallet för patienter med normal njurfunktion.

##### *Nedsatt leverfunktion:*

Medelplasmaclearance minskar med ca 25 % hos personer med känd leverfunktionsnedsättning (stabil alkoholcirros). Förhöjda plasmanivåer förväntas hos personer med leverfunktionsnedsättning eftersom quetiapin till stor del metaboliseras via levern. Dosjustering kan vara nödvändig för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

#### Pediatrik population

Man tog prov på farmakokinetiska data från 9 barn i åldern 10-12 år och 12 ungdomar som stod på behandling med 400 mg quetiapin två gånger dagligen. Vid steady-state var de dosnormaliserade plasmanivåerna av quetiapin hos barn och ungdomar (10 - 17 år) generellt sett jämförbara med den hos vuxna, även om C<sub>max</sub> hos barn låg i den övre delen av det intervall som observerats hos vuxna. AUC och C<sub>max</sub> för den aktiva metaboliten, norquetiapin, var högre, cirka 62 % respektive 49 % hos barn (10 - 12 år) och 28 % respektive 14 % hos ungdomar (13 - 17 år), jämfört med vuxna.

Det finns ingen tillgänglig information angående quetiapin depottabletter till barn och ungdomar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga tecken på gentoxicitet sågs i en serie *in vitro*- och *in vivo*-gentoxicitetsstudier. Vid kliniskt relevant exponering har följande avvikelser (vilka ännu inte bekräftats i kliniska långtidsstudier) setts hos försöksdjur. Råtta: pigmentfällning i tyreoidea; apa: tyreoidal follikulär cellhypertrofi, reduktion av T<sub>3</sub>-nivåer i plasma, minskad hemoglobinkoncentration och en minskning av röda och vita blodkroppar; hund: grumling av linsen och katarakter. (För katarakter/linsgrumlingar se avsnitt 5.1).

I en embryofetal toxicitetsstudie på kanin ökade den fetala incidensen av karpal-/tarsalkrökning. Denna effekt inträffade i närvaro av uppenbara effekter hos moderdjuren såsom minskad viktökning. Dessa effekter var uppenbara vid exponeringsnivåer hos moderdjuren som var likartade eller något högre än nivåerna hos människa vid den högsta terapeutiska dosen. Relevansen av dessa fynd för människa är okänd.

I en fertilitetsstudie på råtta sågs marginellt minskad fertilitet hos hanar och pseudodräktighet, utdragna diöstrusperioder, ökade prekoitala intervall och minskad dräktighetsfrekvens. Dessa

effekter har samband med förhöjda prolaktinnivåer och är inte direkt relevanta för människa på grund av artskillnader i hormonell reglering av reproduktion.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna**

Hypromellos  
Mikrokristallin cellulosa  
Vattenfritt natriumcitrat  
Magnesiumstearat

#### **Dragering**

Titandioxid (E171)  
Hypromellos  
Makrogol/PEG 400  
Polysorbat 80

*och dessutom i tablettorna på 50 mg, 200 mg och 300 mg:*

Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

*samt i tablettorna på 50 mg och 300 mg:*

Svart järnoxid (E172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Aluminiumblister  
3 år

HDPE-burk  
2 år  
Öppnad HDPE-burk ska användas inom 60 dagar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Inga särskilda temperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC-aluminiumblister:

50 mg

- Förpackningsstorlekar: 10, 10x1 (perforerade endosblister), 20, 30, 30x1 (perforerade endosblister), 50, 50x1 (perforerade endosblister) (sjukhusförpackning), 56 (kalenderförpackning), 60, 60x1 (perforerade endosblister), 90, 100 eller 100x1 (perforerade endosblister) tabletter.

200 mg, 300 mg, 400 mg

- Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 50, 50x1 (perforerade endosblister) (sjukhusförpackning), 56 (kalenderförpackning), 60, 90, 100 eller 100x1 (perforerade endosblister) tabletter.

50 ml eller 75 ml vita, ogenomskinliga HDPE-burkar med vita, ogenomskinliga barnsäkra polypropenlock med torkmedel.

Alla styrkor

- Förpackningsstorlekar: 60 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

50 mg: 29167  
200 mg: 29172  
300 mg: 29173  
400 mg: 29174

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 31.1.2012  
Datum för den senaste förnyelsen: 24.3.2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.7.2022