

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg, 100 mg, 200 mg tai 300 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

25 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14 mg laktoosia ja 0,031 mg paraoranssi alumiinilakkaa (E110).

100 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 57 mg laktoosia ja 0,124 mg paraoranssi alumiinilakkaa (E110).

200 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 113 mg laktoosia.

300 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 170 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

25 mg: Vaaleanoranssi, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”25”, toinen puoli on merkitsemätön.

100 mg: Vaaleanoranssi, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”100”, toinen puoli on merkitsemätön.

200 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”200”, toinen puoli on merkitsemätön.

300 mg: Vaaleankeltainen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”300”, toinen puoli on merkitsemätön.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Quetiapine Teva on tarkoitettu käytettäväksi:

- Skitsofrenian hoitoon.
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon:
  - Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden manivaiheiden hoitoon
  - Kaksisuuntaisen mielialahäiriön vakavien masennustilojen hoitoon.
  - Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estoon potilailla, jotka ovat aiemmin reagoineet ketiapiinihoidolle.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

### **Aikuiset**

#### Skitsofrenian hoito

Skitsofrenian hoidossa Quetiapine Teva -tabletteja otetaan kahdesti päivässä.

Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on 50 mg (1. päivä), 100 mg (2. päivä), 200 mg (3. päivä) ja 300 mg (4. päivä).

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

#### Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoito

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheiden hoidossa Quetiapine Teva -tabletteja otetaan kahdesti päivässä. Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on 100 mg (1. päivä), 200 mg (2. päivä), 300 mg (3. päivä) ja 400 mg (4. päivä). Tämän jälkeen annosta saa suurentaa korkeintaan 200 mg:lla vuorokaudessa kuudenteen hoitopäivään asti, korkeintaan 800 mg:aan vuorokaudessa. Annos voidaan muuttaa kunkin potilaan hoitovasteen ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annokseksi 200–800 mg vuorokaudessa. Useimmiten tehokas annos on 400–800 mg vuorokaudessa.

#### Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän vakavan masennustilan hoito

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

#### Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen esto

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

### *Iäkkäät*

Ketiapiiniin, kuten muidenkin psykoosilääkkeiden, käytössä on noudatettava varovaisuutta erityisesti hoidon alussa hoidettaessa iäkkäitä potilaita. Annoksen säätämiseen vaadittava aika saattaa olla pidempi ja päivittäinen hoitoannos pienempi kuin nuoremmilla potilailla riippuen potilaan hoitovasteesta ja sietokyvystä. Ketapiiniin keskimääräisen puhdistuman on osoitettu vähenevän 30–50 % iäkkäillä potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin.

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

### *Pediatriset potilaat*

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. 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 pääosin maksassa. Tämän vuoksi ketiapiinia on annettava varoen erityisesti hoidon alussa potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta.

Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, hoito aloitetaan annoksella 25 mg/vrk. Annosta lisätään 25–50 mg päivittäin, kunnes saavutetaan tehokas annos. Annosta lisättäessä huomioidaan potilaan hoitovaste sekä sietokyky.

#### Antotapa

Suun kautta.

Quetiapine Teva –tabletit otetaan ruoan kanssa tai ilman.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4-estäjien, kuten HIV-proteaasin estäjien, atsolijohdannaisiin kuuluvien sienilääkkeiden, erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin, kanssa on vasta-aiheinen. (Ks. kohta 4.5.)

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

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

#### Pediatriset potilaat

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Ketiapiinilla tehtyjen kliinisten tutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) mukaisten lisäksi tiettyjä haittatapahtumia (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua, oksentelua, riniittia ja pyörtymistä) esiintyi lapsilla ja nuorilla useammin kuin aikuisilla, tai ne saattavat vaikuttaa lapsiin ja nuoriin eri tavalla kuin aikuisiin (ekstrapyramidaalioireet ja ärtyneisyys). Lisäksi lapsilla ja nuorilla havaittiin haittavaikutus (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, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen vaiheeseen ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheeseen hoitoa saavia lapsia ja nuoria (ks. kohta 4.8).

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

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

Hoidettavan sairauden yleisesti tunnetuista riskitekijöistä johtuen on lisäksi huomioitava mahdollinen itsetuhoisuuden riski ketiapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen. Itsemurhariski voi lisääntyä myös muissa psykiatrisissa tiloissa, joihin ketiapiinia määrätään. Nämä tilat saattavat esiintyä yhtäaikaaisesti vaikeiden masennusjaksojen kanssa. Samoja varotoimenpiteitä kuin vaikeita masennusjaksoja sairastavia potilaita hoidettaessa pitää siksi noudattaa hoidettaessa myös muita psyykkisiä häiriötä sairastavia potilaita.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut itsetuhoisia tapahtumia tai joilla on merkittävässä määrin itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suurempi itsemurha-ajatusten ja yritysten riski. Heitä tulee tarkkailla huolellisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa masennuslääkkeitä käytettiin psykiatrisissa häiriöissä aikuisille potilaille, osoitti itsemurhakäyttäytymisen riskin lisääntymistä alle 25-vuotiailla masennuslääkettä saaneilla potilailla verrattuna samanikäisiin lumelääkettä saaneisiin.

Lääkehoidossa olevia ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin hoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Potilaita (ja heidän hoitajiaan) neuvotaan seuraamaan ja olemaan tarkkaavaisia kliinisen tilan huononemisen, itsetuhoisen käyttäytymisen tai itsemurha-ajatusten ja muiden epätavallisten muutosten suhteen käyttäytymisessä, ja kehoitetaan hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos kyseisiä oireita esiintyy.

Lyhytkestoisemmissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoja sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien riski lisääntyi ketiapiinilla hoidetuilla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (3,0 % vs. 0 %). Vaikeasteista masennusta sairastavien potilaiden ketiapiinihoitoa koskeneessa populaatiopohjaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa osoitettiin, että itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan riski oli suurempi 25–64-vuotiailla potilailla, joilla ei ollut ilmennyt itsensä vahingoittamista ketiapiinin ja muiden masennuslääkkeiden samanaikaisen käytön aikana.

#### Metabolinen riski

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

#### Ekstrapyramidaalioireet

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

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

#### Tardiivi dyskinesia

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

#### Uneliaisuus ja huimaus

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

#### Ortostaattinen hypotensio

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

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

#### Uniapneaoireyhtymä

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

#### Kouristuskohtaukset

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

#### Maligni neuroleptioireyhtymä

Ketiapiiniin, kuten muidenkin psykoosilääkkeiden, käytön yhteydessä voi ilmetä maligni neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.8). Kliinisiin oireisiin kuuluvat kuume, psyykkisen tilan muutos, lihasjäykkyys, autonomiset oireet ja kohonnut kreatiinifosfokinaasi. Tällaisissa tapauksissa ketiapiinin käyttö tulee keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito.

#### Vaikea neutropenia ja agranulosytoosi

Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiilien määrä  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) on raportoitu ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmat vakavat neutropeniatapaukset on todettu ketiapiinihoidon aloittamista seuranneiden parin kuukauden aikana. Ilmeistä yhteyttä annokseen ei ole todettu. 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 ilmennyt potilailla, joilla ei ole ennestään riskitekijöitä. Ketapiinihoito on lopetettava potilailta, joilla neutrofiilien määrä on  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Potilaita on tarkkailtava 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 infekioon sopivia merkkejä tai oireita (esim. kuumetta, heikotusta, letargiaa tai kurkkukipua) ilmenee milloin tahansa Quetiapine Teva -hoidon aikana. Tällaisille potilaille on tehtävä pikaisesti valkosolulaskenta ja heiltä on tutkittava neutrofiilien absoluuttinen määrä erityisesti silloin, kun muita altistavia tekijöitä ei ole.

#### Antikolinergiset (muskariiniset) vaikutukset

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

#### Yhteisvaikutukset

Katso kohta 4.5.

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

#### Paino

Ketiapiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu painon nousua, joten painoa on seurattava ja hoidettava kliinisen tarpeen mukaan psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien ohjeistojen mukaisesti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1)

#### Hyperglykemia

Hyperglykemiaa ja diabeteksen puhkeamista tai pahenemista, johon joskus liittyy ketoasidoosi tai kooma, on raportoitu harvoin, mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Muutamissa tapauksissa on raportoitu edeltävästä painonnoususta, mikä saattaa olla altistava tekijä. Potilaan asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien ohjeistojen mukaisesti. Psykoosilääkkeitä, myös ketiapiinia, käyttäviä potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden ja löydösten (kuten polydipsian, polyurian, polyfagian ja heikkouden) havaitsemiseksi ja diabetespotilaita sekä potilaita, joilla on diabeteksen riskitekijöitä, on seurattava säännöllisesti verensokeritasapainon heikkenemisen havaitsemiseksi. Potilaan painoa on seurattava säännöllisesti.

#### Rasva-aineet

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

#### QT-ajan pidentyminen

Kliinisissä tutkimuksissa käytettäessä ketiapiinia valmisteyhteenvedon ohjeiden mukaisesti ketiapiinin käyttöön ei ole liittynyt pysyvää absoluuttisen QT -ajan pidentymistä. Markkinoille tulon jälkeen ketiapiinilla on terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 4.8) ja yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9) raportoitu QT-ajan pidentymistä. Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä ketiapiinia potilaille, joilla on todettu kardiovaskulaarinen sairaus tai joiden perheessä on esiintynyt QT-ajan pidentymistä. Varovaisuutta on noudatettava myös määrättäessä

ketiapiinia joko lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT -aikaa, tai muiden antipsykoottisten lääkkeiden kanssa, erityisesti vanhuksilla 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 nekrolyysia (TEN), akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), erythema multiforme (EM) ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia 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 vaihtoehtoisia hoitoa on harkittava.

#### Lääkehoidon lopettaminen

Äkillisiä vieroitusoireita, kuten unettomuutta, pahoinvointia, päänsärkyä, ripulia, oksentelua, heitehuimausta ja ärtyvyyttä on raportoitu ketiapiinin äkillisen lopettamisen jälkeen. Lääkkeen käyttö tulee siksi lopettaa asteittain vähintään yhden tai kahden viikon aikana (ks. kohta 4.8).

#### Vanhusten dementiaan liittyvä psykoosi

Ketiapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

Satunnaistetuissa lumelääkekontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa joillakin epätyypillisillä psykoosilääkkeillä aivoverenkierron hättävähaittusten riskin on havaittu olevan noin 3-kertainen dementiaa sairastavilla potilailla. Tämän kohonneen riskin syytä ei tiedetä ja sen mahdollisuutta ei voida poissulkea muilla epätyypillisillä psykoosilääkkeillä tai muissa potilasryhmissä. Ketapiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Atyyppisten antipsykoottien meta-analyysissä todettiin, että iäkkäillä potilailla, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi, on suurempi riski kuolla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Kahdessa 10 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa ketiapiinitutkimuksessa samanlaisella potilasjoukolla (n=710; ikä keskimäärin 83 vuotta; vaihteluväli 56–99 vuotta) kuolleisuus oli ketiapiinilla hoidetuilla potilailla 5,5 % ja lumelääkeryhmässä 3,2 %. Näihin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden kuolemat aiheutuivat monista syistä, jotka olivat odotettavissa tälle potilasryhmälle.

#### Iäkkäiden potilaiden Parkinsonin tauti ja parkinsonismi

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

#### Dysfagia

Ketiapiinin käytön yhteydessä on raportoitu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketapiinia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on riski sairastua aspiraatiokeuhkokuumeeseen.

#### Ummetus ja suolitukos

Ummetus on suolitukoksen riskitekijä. Ketiapiinin käytön yhteydessä on raportoitu ummetusta ja suolitukoksia (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). Jotkin ilmoitukset koskevat kuolemaan johtaneita tapauksia potilailla, joilla oli suurentunut suolitukoksen riski, kuten potilaat, jotka saivat samanaikaisesti useita suoliston motiliteettia vähentäviä lääkkeitä tai eivät välttämättä ilmoittaneet ummetusoireista. Potilaita, joilla on suolitukos/ileus, pitää seurata tarkoin ja hoitaa kiireellisesti.

#### Laskimotukos

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Quetiapine Teva -hoidon 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 tunnettuja pankreatiitin riskitekijöitä, kuten kohonneet triglyseridiarvot (ks. kohta 4.8), sappikivet tai alkoholin käyttö.

#### Muuta tietoa

Tietoa ketiapiinin yhteiskäytöstä valproaatin tai litiumin kanssa akuuteissa kohtalaisissa ja vaikeissa manivaiheissa on saatavilla vain rajoitetusti. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen 3. hoitoviikolla.

#### Väärinkäyttö ja päihdekäyttö

Tapauksia väärinkäytöstä ja päihdekäytöstä on raportoitu. Varovaisuutta on noudatettava määrätessä ketiapiinia potilaille, joiden taustatiedoissa on alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

#### Apuaineet

##### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

##### *Natrium*

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

25 mg ja 100 mg:

##### *Paraoranssi*

Tämä lääkevalmiste sisältää paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

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

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

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

Sytokromi P450 (CYP) 3A4 on ensisijainen entsyymi, joka vastaa ketiapiinin sytokromi P450-välitteisestä metaboliasta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa aiheutti ketiapiinin (annos 25 mg) samanaikainen anto ketokonatsolin (CYP3A4:n estäjä) kanssa 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 ketiapiinin anto ennen karbamatsepiinihoitoa ja karbamatsepiinihoidon aikana (tunnettu maksaentsyymi-induktori), lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa. Puhdistuman lisääntyminen pienensi ketiapiinin systeemistä altistusta (mitattuna AUC -arvona) keskimäärin 13 %:iin siitä mitä pelkästään ketiapiinia saaneilla, vaikka joillakin potilailla havaittiin vieläkin suurempi vaikutus. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena pitoisuudet plasmassa voivat olla matalampia, millä voi olla vaikutusta ketiapiinihoidon tehoon.

Ketiapiinin ja fenytoiinin (toinen mikrosomaalinen entsyymi-induktori) samanaikainen annostelu lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa, arviolta noin 450 %. Ketapiinihoito aloitetaan maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla vasta sitten, kun lääkäri on harkinnut ketiapiinihoidon hyötyä verrattuna maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuviin riskeihin. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti) (ks. kohta 4.4).

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei merkittävästi muuttunut annettaessa samanaikaisesti masennuslääkkeitä imipramiinia (tunnettu CYP2D6:n estäjä) tai fluoksetiinia (tunnettu CYP3A4:n ja CYP2D6:n estäjä).

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

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut annettaessa samanaikaisesti simetidiiniä. Samanaikaisesti annettuna ketiapiinin ei ole osoitettu vaikuttavan litiumin farmakokinetiikkaan.

Kun kuuden viikon pituisessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin litiumin ja depotketiapiinin yhdistelmää lumelääkkeen ja depotketiapiinin yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa, ekstrapyramidaalioireisiin liittyviä tapahtumia (erityisesti vapinaa), uneliaisuutta ja painon nousua todettiin useammin litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä lisälääkkeenä saaneeseen ryhmään (ks. kohta 5.1).

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

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaarivalmisteiden kanssa ei ole tehty.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä ketiapiinia yhtäaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka saattavat aiheuttaa elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai pidentää QT-aikaa.

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

## Raskaus

### *Ensimmäinen raskauskolmannes*

Kohtalainen määrä julkaistuja tietoja altistuneista raskauksista (eli noin 300–1000: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 Quetiapine Teva) 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 ihmisille (ks. kohta 5.3).

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

Primaarien keskushermostovaikutustensa takia ketiapiini saattaa häiritä valppautta vaativaa toimintaa. Potilaita tulisi tämän vuoksi neuvoa välttämään autolla ajoa tai koneiden käyttöä, kunnes heidän yksilöllinen herkkyytensä on selvinnyt.

## **4.8 Haittavaikutukset**

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

Ketiapiinihoidon aikana raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys on taulukoitu alla CIOMS -työryhmän (The Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS III Working Group, 1995) suosittelemassa muodossa.

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

Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu 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 pieneneminen <sup>22</sup>	leukopenia <sup>1,28</sup> , neutrofiiliarvojen pieneneminen, eosinofiiliarvojen suureneminen <sup>2</sup> 7	neutropenia <sup>1</sup> , trombosytopenia, anemia, trombosyytti- arvojen pieneneminen <sup>1</sup> 3	agranulosytoosi <sup>2</sup> 6		
<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>2</sup> 1		antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	securumin 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 hyperglykemiatasolle <sup>6,30</sup>	hyponatremia <sup>1</sup> 9, diabetes <sup>1,5</sup> , diabeteksen paheneminen	metabolinen oireyhtymä <sup>29</sup>		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		epänormaalit unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoikäyttäytyminen <sup>20</sup>		unissäkävely ja muut samantyyppiset reaktiot, esim. unissa puhuminen ja syöminen		
<i>Hermosto</i>	huimaus <sup>4,16</sup> , uneliaisuus <sup>2,16</sup> , päänsärky, ekstrapyramidaalioireet <sup>1,21</sup>	dysartria	kouristukset <sup>1</sup> , levottomat jalat- syndrooma, tardiivi dyskinesia <sup>1,5</sup> , pyörtyminen <sup>4</sup> , 16, sekavuustila			

<i>Silmät</i>		näköhäiriöt				
<i>Sydän</i>		takykardia <sup>4</sup> , sydämen- tykytys <sup>23</sup>	QT-ajan piteneminen <sup>1</sup> , 12, 18, bradykardia <sup>32</sup>			kardiomyopatia, sydänlihastulehdus
<i>Verisuonisto</i>		ortostaattinen hypotensio <sup>4, 16</sup>		laskimotukos <sup>1</sup>		aivohalvaus <sup>33</sup>
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina</i>		hengen- ahdistus <sup>23</sup>	riniitti			
<i>Ruuansulatus- elimistö</i>	suun kuivuminen	ummetus, dyspepsia, oksentelu <sup>25</sup>	dysfagia <sup>7</sup>	haimatulehdus <sup>1</sup> , suolitukos/ileus		
<i>Maksa ja sappi</i>		seerumin alaniiniamino- transferaasi- arvojen (ALAT) nousu <sup>3</sup> , gamma-GT- pitoisuuksien suureneminen <sup>3</sup>	Seerumin aspartaatti- transaminaasi- arvojen (ASAT) nousu <sup>3</sup>	keltatauti <sup>5</sup> , maksatulehdus		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>					angioedeema <sup>5</sup> , Stevens- Johnsonin oireyhtymä <sup>5</sup>	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofilinen oireyhtymä (DRESS) ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					rabdomyolyyysi	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			virtsaumpi			
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataali- kauteen liittyvät haitat</i>						vastasyntyneen lääkeainevieroitus- oireyhtymä <sup>31</sup>
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			seksuaalinen toimintahäiriö	priapismi, galaktorrea, rintojen turvo- tus, kuukautis- häiriöt		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	lääkehoidon lopettamisoireet <sup>1, 9</sup>	lievä voimat- tomuus, peri- feerinen edeema, ärtyneisyys, kuume		maligni neuro- leptioire- yhtymä <sup>1</sup> , hypotermia		
<i>Tutkimukset</i>				lisääntynyt veren kreatiini- fosfokinaasi <sup>14</sup>		

- <sup>1</sup> Katso kohta 4.4.
- <sup>2</sup> Uneliaisuutta saattaa esiintyä, useimmiten kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mikä kuitenkin yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.
- <sup>3</sup> Muutamilla ketiapiinia saaneilla potilailla on havaittu oireettomia seerumin transaminaasi- (ALAT, ASAT) tai gamma-GT-arvojen nousuja (muutos normaaliarvoista tasolle > 3 x viitearvojen yläraja milloin tahansa). Nämä arvot yleensä korjaantuivat ketiapiinihoidon jatkuessa.
- <sup>4</sup> Kuten muutkin adrenergisia alfa<sub>1</sub>-reseptoreja salpaavat psykoosilääkkeet, ketiapiini voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillakin potilailla pyörtymistä, varsinkin ensimmäisen annosterausjakson aikana (ks. kohta 4.4).
- <sup>5</sup> Haittavaikutusten esiintyvyyksiluvut perustuvat vain lääkkeen markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan ketiapiinin nopeavaikutteisella lääkemudolla.
- <sup>6</sup> Verensokerin paastoarvo  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) tai verensokeriarvo ilman paastoa  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) vähintään yhden kerran.
- <sup>7</sup> Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen -tutkimuksissa.
- <sup>8</sup> Painonnousu lähtötasoon verrattuna > 7 %. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
- <sup>9</sup> Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa, lumekontrolloiduissa, monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden esiintyminen vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> Kolesterolipitoisuus  $\geq 6,2064$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl) (potilaat, ikä  $\geq 18$  vuotta) tai  $\geq 5,172$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran. LDL-kolesterolin lisääntymistä  $\geq 0,769$  mmol/l ( $\geq 30$  mg/dl) on hyvin yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli 1,07 mmol/l ( $\geq 41,7$  mg/dl).
- <sup>12</sup> Katso teksti alapuolelta.
- <sup>13</sup> Trombosyytit  $\leq 100 \times 10^9/l$  ainakin yhden kerran.
- <sup>14</sup> Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiinifosfokinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligniin neuroleptioireyhtymään.
- <sup>15</sup> Prolaktiinitasot (potilaat > 18 vuotta): > 20 mikrog/l (> 869,56 pmol/l) miehet; > 30 mikrog/l (> 1304,34 pmol/l) naiset, ajankohdasta riippumatta.
- <sup>16</sup> Voi johtaa kaatumiseen.
- <sup>17</sup> HDL-kolesteroli: miehet < 1,025 mmol/l (40 mg/dl), naiset < 1,282 mmol/l (50 mg/dl) mihin aikaan tahansa.
- <sup>18</sup> Niiden potilaiden, joilla korjatun QTc-ajan muutos oli < 450 ms:sta  $\geq 450$  ms:iin ja pidentyminen oli yli 30 ms. Ketapiinin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja esiintymistheys potilailla, joiden muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, olivat samanlaisia sekä ketiapiinilla että lumelääkkeellä.
- <sup>19</sup> Siirtyminen arvosta > 132 mmol/l arvoon  $\leq 132$  mmol/l vähintään kerran.
- <sup>20</sup> Tapauksia itsetuhoisista ajatuksista ja itsetuhokäyttäytymisestä on raportoitu ketiapiinihoidon aikana tai heti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4. ja 5.1).
- <sup>21</sup> Ks. kohta 5.1.
- <sup>22</sup> Hemoglobiiniarvojen laskua tasolle  $\leq 130$  g/l (8,07 mmol/l) miehillä ja  $\leq 120$  g/l (7,45 mmol/l) naisilla vähintään yhdellä mittauskerralla esiintyi 11 prosentilla ketiapiiniryhmien potilaista kaikissa tutkimuksissa, myös avoimissa jatkotutkimuksissa. Näillä potilailla hemoglobiiniarvojen suurin lasku minään ajankohtana oli keskimäärin 15,0 g/l.
- <sup>23</sup> Nämä raportit koskivat usein potilaita, joilla oli takykardiaa, huimausta, ortostaattista hypotensiota tai perussairautena sydäntauti tai hengityselimistön sairaus.
- <sup>24</sup> Perustuu normaalien lähtötasojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötalanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Kokonais-T<sub>4</sub>- ja kokonais-T<sub>3</sub>-

pitoisuuksien sekä vapaan T<sub>4</sub>:n ja vapaan T<sub>3</sub>:n pitoisuuksien muutosten määritelmänä oli < 0,8 x viitearvojen alaraja (pmol/l) ja TSH -arvon muutoksen määritelmänä > 5 mIU/l milloin tahansa.

<sup>25</sup> Perustuu oksentelun suurempaan esiintymistiheyteen iäkkäillä (≥ 65-vuotiailla) potilailla.

<sup>26</sup> Perustuu neutrofiiliarvojen muutokseen lähtötasolta ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l tasolle < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l milloin tahansa hoidon aikana ja potilaisiin, joilla oli vaikea neutropenia (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) ja infektio kaikkien kliinisten ketiapiiinitutkimusten aikana (ks. kohta 4.4).

<sup>27</sup> Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle kliinisissä tutkimuksissa milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen. Eosinofiiliarvojen muutoksen määritelmänä on > 1 x 10<sup>9</sup>/l milloin tahansa.

<sup>28</sup> Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle kliinisissä tutkimuksissa milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen. Valkosoluarvojen muutoksen määritelmänä on ≤ 3 x 10<sup>9</sup>/l milloin tahansa.

<sup>29</sup> Perustuu metabolista oireyhtymää koskeviin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiiinitutkimuksissa.

<sup>30</sup> Joillakin potilailla todettiin kliinisissä tutkimuksissa useamman kuin yhden aineenvaihduntaparametrin (paino, verensokeri ja lipidiarvot) muuttumista (ks. kohta 4.4).

<sup>31</sup> Katso kohta 4.6.

<sup>32</sup> Saattaa ilmetä lääkehoidon aloituksen yhteydessä tai lähiaikoina aloituksesta ja siihen saattaa liittyä hypotensiota tai pyörtymistä. Esiintyvyys perustuu bradykardiaa ja vastaavia tapahtumia koskeviin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiiinitutkimuksissa.

<sup>33</sup> Perustuu yhteen retrospektiiviseen ei-satunnaistettuun epidemiologiseen tutkimukseen.

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä esiintyviä luokkavaikutuksia, kuten QT -ajan pidentymistä, kammiorytmihäiriöitä, selittämättömiä äkkikuolemia, sydämenpysähdystä ja kääntyvien kärkien takykardiaa, on raportoitu.

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

#### Pediatriset potilaat

Edellä kuvattuun 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 yleinen (> 1/10), yleinen (> 1/100, < 1/10), melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100), harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>
<i>Umpieritys</i>	Suurentuneet prolaktiiniarvot <sup>1</sup>	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	Ruokahalun lisääntyminen	
<i>Hermosto</i>	Ekstrapyramidaalioireet <sup>3,4</sup>	Pyörtäminen
<i>Verisuonisto</i>	Kohonnut verenpaine <sup>2</sup>	
<i>Hengityselinistö, rintakehä ja välirikarsina</i>		Riniitti
<i>Ruuansulatuselinistö</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 (> 1130,428 pmol/l) ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni tasolle > 100 µg/l.
2. Perustuu kliinisesti merkitseviä kynnyksarvoja suurempiin muutoksiin (Yhdysvaltain kansallisen terveystieteiden [NIH] kriteerien mukaan) tai systolisen (> 20 mmHg) tai diastolisen (> 10 mmHg) verenpaineen kohoamiseen ajankohdasta riippumatta kahdessa 3–6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa lyhytaikaistutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.
3. Huom. Esintymistiheys on samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta lapsille ja nuorille voi olla eri kliininen merkitys kuin aikuisille.
4. Ks. kohta 5.1

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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 lääkkeen tunnettujen farmakologisten vaikutusten korostumisesta. Niitä olivat uneliaisuus, sedaatio, takykardia, hypotensio ja antikolinergiset vaikutukset.

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

### Yliannostuksen hoito

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

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

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

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

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seuranta tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Ketiapiini on epätyypillinen antipsykoottinen aine.

Ketiapiini ja sen aktiivinen metaboliitti plasmassa, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäinereseptoreihin. Ketiapiini 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 alltiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) haittavaikutuksia verrattuna tavanomaisiin antipsykooteihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat merkityksettömässä määrin bentsodiatsepiinireseptoreihin, mutta voimakkaasti histaminergisiin ja alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin, kohtalaisesti alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Ketiapiini sitoutuu myös vähäisessä määrin tai ei sitoudu lainkaan muskariinireseptoreihin. Sen sijaan norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptoreihin, mikä saattaa selittää sen antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. Noradrenaliinitransportterin (NET) estäminen ja norketiapiinin osittainen agonistinen vaikutus 5HT<sub>1A</sub>-reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa ketiapiinin tehoon depressiolääkkeenä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, ketiapiinilla on tavanomaisista 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 dystoniataipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömillä kapusiiniapinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen (ks. kohta 4.8).

#### Kliininen teho

##### Skitsofrenia

Kolmessa lumelääke-kontrolloidussa skitsofreniapotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin erisuuruisia ketiapiiniannoksia, ei saatu eroja ketiapiinin ja lumeryhmän välille tarkasteltaessa ekstrapyramidaalihaittavaikutusten esiintyvyyttä tai samanaikaista antikolinergien käyttöä. Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä ketiapiiniannoksia annosalueella 75–



750 mg/vrk, ei havaittu merkkejä ekstrapyramidaalihaittavaikutusten lisääntymisestä tai samanaikaisesta antikolinergien käytöstä. Välittömästi vapautuvan ketiapiinin pitkäaikaistehoa skitsofrenian relapsien ehkäisyssä ei ole vahvistettu sokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa.

Skitsofreniapotilailla tehdyissä avoimissa tutkimuksissa ketiapiinihoidon jatkaminen ylläpiti tehokkaasti tilan kliinistä kohenemistä, jos potilas oli saavuttanut alkuvaiheen hoitovasteen. Tämä tulos viittaa siihen, että ketiapiinilla on jonkin verran pitkäaikaistehoa.

#### Kaksisuuntainen mielialahäiriö

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

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

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

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

Kahden em. tutkimuksen jatkovaiheessa osoitettiin, että niillä potilailla, jotka saivat vasteen 300 mg:n tai 600 mg:n välittömästi lääkettä vapauttavien annosten toteutettavaan ketiapiinihoitoon, pitkäaikaishoito oli lumelääkehoitoon verrattuna tehokasta masennusoireiden mutta ei maniaoireiden osalta.

Ketiapiinin yhteiskäyttöä mielialantasaaajien kanssa taudin uusiutumisen ehkäisemisessä tutkittiin kahdessa tutkimuksessa potilailla, joilla oli maanisia, depressiivisiä tai sekamuotoisia vaiheita. Ketapiiniyhdistelmähoito verrattuna monoterapiahoitoon mielialantasaaajilla oli parempi lisäten mielialatapahtumien (mania-, sekamuotoiset ja depressio-oireet) uusiutumiseen kuluva aika. Ketapiinin annos 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 litiumia ja lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden välillä oli 2,8 pistettä ja vasteen saaneiden (YMRS -pisteiden 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta) prosentuaalinen ero oli 11 % (79 % litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä ja 68 % lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä).

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

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että ketiapiini on tehokas skitsofrenian ja manian hoidossa, kun lääkettä käytetään kaksi kertaa päivässä, vaikka ketiapiinin farmakokineettinen puoliintumisaika on noin 7 tuntia. Tätä tukevat myös positroniemissiotomografisen (PET) tutkimuksen tulokset, jotka osoittavat, että ketiapiinin vaikutus 5HT<sub>2</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreissa jatkuu jopa 12 tunnin ajan. Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu 800 mg suuremmilla vuorokausiannoksilla.

### Kliininen turvallisuus

Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli lumelääkkeeseen verrattuna samanlainen (skitsofrenia: 7,8 % ketiapiinilla ja 8,0 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaihe: 11,2 % ketiapiinilla ja 11,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla). Lyhytkestoisissa, lumelääkekontrolloiduissa 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 pitkävaikutteisella ketiapiinivalmisteella oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %. Lyhytkestoisissa lumelääkekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys pitkävaikutteisella ketiapiinivalmisteella oli 9,0 % ja lumelääkkeellä 2,3 %. Sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennuksessa että vaikeassa masennuksessa yksittäisten haittavaikutusten ilmaantuvuudet (kuten akatisia, ekstrapyramidaalioireet, vapina, dyskinesia, dystonia, levottomuus, tahattomat lihassupistukset, psykomotorinen yliaktiivisuus ja lihasjäykkyys) eivät ylittäneet 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 potilaista 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 depotketiapiinin yhdistelmää lumelääkkeen ja depotketiapiinin yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa osoitti, että depotketiapiinin ja litiumin yhdistelmä aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (63 %) verrattuna depotketiapiinin ja lumelääkkeen yhdistelmään (48 %). Turvallisuutta koskeneet tulokset osoittivat, että ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli suurempi litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (16,8 %) kuin lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (6,6 %). Suurin osa ilmoituksista koski vapinaa, jota ilmoitettiin 15,6 %:lla litiumia lisälääkkeenä saaneen ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla lumelääkettä lisälääkkeenä saaneen ryhmän potilaista. Uneliaisuutta ilmeni enemmän depotketiapiinia ja litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (12,7 %) kuin depotketiapiinia ja lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (5,5 %). Lisäksi suuremmalla osalla litiumia lisälääkkeenä saaneista potilaista (8,0

%) todettiin tutkimuksen päättyessä painon nousua (> 7 %) kuin lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (4,7 %).

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

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

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

Ketiapiinihoidon yhteydessä esiintyi kilpirauhashormoniarvojen annosriippuvaista pienenemistä. TSH -arvojen muutosten ilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 3,2 % ja lumeryhmässä 2,7 %. Samanaikaisten, mahdollisesti kliinisesti merkittävien T<sub>3</sub>- tai T<sub>4</sub>- ja TSH -arvojen muutoksia esiintyi harvinaisena näissä tutkimuksissa, eikä kilpirauhashormoneissa havaittuihin muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita aiheuttavaa hypotyreoosia.

Kokonais-T<sub>4</sub>-pitoisuuksien ja vapaan T<sub>4</sub>:n pitoisuuksien pieneneminen oli suurimmillaan ketiapiinihoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Pitoisuudet eivät pienentyneet enempää pitkäaikaishoidon aikana. Ketapiinihoidon lopettamisen yhteydessä kokonais-T<sub>4</sub>-pitoisuuksien ja vapaan T<sub>4</sub>:n pitoisuuksien muutokset kumoutuivat noin kahdessa kolmanneksesta kaikista tapauksista hoidon kestosta riippumatta.

### Kaihi / mykiön sameneneminen

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

## **Pediatriiset potilaat**

### Kliininen teho

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta manian hoidossa arvioitiin 3 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 284 10 - 17-vuotiasta potilasta Yhdysvalloissa). Noin 45 %:lla potilaista oli todettu myös ADHD. Valmistetta tutkittiin myös skitsofrenian hoidossa 6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 222 13 - 17-vuotiasta 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 tavoiteannostasolle (mania 400–600 mg/vrk; skitsofrenia 400 - 800 mg/vrk) suurettamalla annosta kerrallaan 100 mg/vrk jakaen kahteen tai kolmeen annokseen vuorokaudessa.

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

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

Tehoa ei osoitettu kolmannessa lyhyessä lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa depotketiapiinista 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 pediatriisissa tutkimuksissa ekstrapyramidaali-oireiden määrä skitsofreniatutkimuksen aktiivista hoitoa saaneiden hoitohaarassa oli 12,9 % verrattuna 5,3 %:iin lumelääkettä saaneen hoitohaaran potilaista, kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaihetta koskeneessa tutkimuksessa määrä oli vastaavasti 3,6 % ja 1,1 % ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa tutkimuksessa vastaavasti 1,1 % ja 0 %. Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanista vaihetta koskeneissa tutkimuksissa vähintään 7 % painon nousua lähtötilanteesta todettiin aktiivista hoitoa saaneiden hoitohaarassa 17 %:lla potilaista ja lumelääkettä saaneiden hoitohaarassa 2,5 %:lla potilaista, ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneissa tutkimuksissa määrät olivat 13,7 % ja 6,8 %. Itsemurhiin liittyvien tapahtumien määrä skitsofreniatutkimuksessa aktiivista hoitoa saaneiden ryhmässä oli 1,4 % ja lumelääkettä saaneiden hoitohaarassa 1,3 %, kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaihetta 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 keskihajonnan suurentumaa lähtötilanteesta; ketiapiinia vähintään 26 viikkoa saaneista potilaista 18,3 % täytti tämän kriteerin.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Ketiapiini imeytyy hyvin ja metaboloituu suurimmalta osaltaan suun kautta tapahtuvan annostuksen jälkeen. Ruoka ei merkittävästi vaikuta ketiapiinin biologiseen hyötyosuuteen. Aktiivisen metaboliitin,

norketiapiiniin, vakaan tilan huippupitoisuus on 35 % ketiapiiniin vastaavasta pitoisuudesta. Ketiapiini ja norketiapiini noudattavat lineaarista farmakokinetiikkaa hyväksytyllä annosalueella.

### Jakautuminen

Noin 83 % ketiapiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

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

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

Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin.

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

### Eliminaatio

Ketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja vastaavasti norketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 12 tuntia.

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

### Erityisryhmät

#### *Sukupuoli*

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

#### *Iäkkäät*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokineettiset tiedot saatiin antamalla vakaassa hoitotasapainossa olevalle 9 lapselle (ikä 10 - 12 vuotta) ja 12 nuorelle ketiapiinia 400 mg/vrk kahdesti vuorokaudessa. Annokseen suhteutettuna lähtöaineen eli ketiapiinin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa olivat lapsilla ja nuorilla (ikä 10 - 17 vuotta)

yleensä samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta  $C_{max}$ -arvot olivat lapsilla aikuisten pitoisuusalueen ylärajalla. Aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, AUC- ja  $C_{max}$ -arvot olivat lapsilla noin 62 % ja 49 % (ikä 10 - 12 vuotta) ja nuorilla 28 % ja 14 % (ikä 13 - 17 vuotta) suuremmat kuin aikuisilla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sarjassa *in vitro*- ja *in vivo* -genotoksisuustutkimuksia ei havaittu merkkejä genotoksisuudesta. Kliinisesti merkittäville altistustasoilla on havaittu koe-eläimissä seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa: rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; cynomolgus -apinoilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman  $T_3$ -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 hormonisäätely on lajien välillä erilainen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Ydin:

Kalsiumvetyfosfaattihydraatti  
Laktoosimonohydraatti  
Povidoni K-25  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini

#### 25 ja 100 mg:

Laktoosimonohydraatti  
Rautaoksidi, keltainen (E172)  
Paraoranssi alumiinilakka (E110)

#### 300 mg:

Laktoosimonohydraatti

Rautaoksidi, keltainen (E172)

200 mg:

Polydekstroosi (E1200)

Makrogoli 8000

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Läpipainopakkaus (valkoinen läpikuultamaton PVC /PE/Aclar -alumiini tai valkoinen läpikuultamaton PVC/PVdC -alumiini)

25 mg: Pakkauksessa on 1, 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) kalvopäällysteistä tablettia.  
Sairaalapakkaus: 50 kalvopäällysteistä tablettia.

100 mg: Pakkauksessa on 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) kalvopäällysteistä tablettia.  
Sairaalapakkaus: 50 kalvopäällysteistä tablettia.

200 mg: Pakkauksessa on 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) kalvopäällysteistä tablettia.  
Sairaalapakkaus: 50 kalvopäällysteistä tablettia.

300 mg: Pakkauksessa on 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) kalvopäällysteistä tablettia.  
Sairaalapakkaus: 50, 120, 180 & 240 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE -purkki, jossa valkoinen lapsiturvallinen polypropeenikorkki kuivausaineella.

Kaikkia vahvuuksia on 100 ja 250 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
SE - 251 10 Helsingborg  
Ruotsi

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

25 mg: 23978  
100 mg: 23979  
200 mg: 23981  
300 mg: 23982

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2010-10-20  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2012-12-05

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

9.5.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Quetiapine Teva 25 mg filmdragerade tabletter  
Quetiapine Teva 100 mg filmdragerade tabletter  
Quetiapine Teva 200 mg filmdragerade tabletter  
Quetiapine Teva 300 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerade tablett innehåller antingen 25 mg, 100 mg, 200 mg eller 300 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

#### Hjälpämnen med känd effekt:

25 mg: Varje filmdragerade tablett innehåller 14 mg laktos och 0,031 mg para-orange (E110).  
100 mg: Varje filmdragerade tablett innehåller 57 mg laktos och 0,124 mg para-orange (E110).  
200 mg: Varje filmdragerade tablett innehåller 113 mg laktos.  
300 mg: Varje filmdragerade tablett innehåller 170 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

25 mg: Ljusorange, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med "25" på ena sidan och omärkt på den andra.

100 mg: Ljusorange, rund, bikonvex filmdragerad tablett, märkt med "100" på ena sidan och omärkt på den andra.

200 mg: Vit till benvit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med "200" på ena sidan och omärkt på den andra.

300 mg: Ljusedgul, kapselformad, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med "300" på ena sidan och omärkt på den andra.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Quetiapine Teva 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.

## 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

Vid behandling av schizofreni ska Quetiapine Teva tas två gånger dagligen.

Total dygnsdos under de fyra första terapidadagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4).

Från dag 4 ska dosen titreras till den vanligen effektiva dosen om 300 till 450 mg/dag. Beroende på kliniskt svar och patientens tolerans kan dosen justeras mellan 150 och 750 mg/dag.

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

Vid behandling av maniska episoder förknippade med bipolär sjukdom ska Quetiapine Teva tas två gånger dagligen.

Total dygnsdos under de fyra första terapidadagarna är 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3), och 400 mg (dag 4). Ytterligare dosjusteringar upp till 800 mg/dag på dag 6 ska ske med dosökningar om maximalt 200 mg/dag. Dosen kan justeras beroende på kliniskt svar och tolerans hos den enskilda patienten inom intervallet 200 - 800 mg/dag. Effektiv dos ligger vanligen mellan 400 och 800 mg/dag.

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

Quetiapine Teva ska tas en gång per dag till natten.

Total dygnsdos för de första fyra 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 200 mg kan övervägas vid eventuella toleransproblem på individnivå.

#### För att förhindra återfall vid bipolär sjukdom

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

### *Äldre*

Liksom andra antipsykotika bör quetiapin användas med försiktighet av äldre, särskilt under den initiala doseringsperioden. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans kan lägre titreringshastighet och lägre doser vara nödvändiga vid behandling av äldre än vid behandling av yngre patienter. Medelvärdet för plasmaclearance för quetiapin är 30 - 50 % lägre hos äldre än hos yngre patienter.

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

#### *Pediatrik population*

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

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Quetiapin ska därför användas med försiktighet av patienter med känd leverfunktionsnedsättning, särskilt under den initiala doseringsperioden. Patienter med känd leverfunktionsnedsättning ska starta behandlingen med 25 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans bör dosen sedan ökas med 25 - 50 mg/dag tills en effektiv dos har uppnåtts.

#### Aministreringssätt

Oral användning.

Quetiapine Teva kan tas med eller utan föda.

### **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 har flera indikationer ska säkerhetsprofilen beaktas med hänsyn till den enskilda patientens diagnos och den administrerade dosen.

#### Pediatrik population

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

Depressiva episoder av bipolär sjukdom är förknippade med en ökad risk för suicidtankar, självska debeteende och suicid. 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 quetiapinbehandlingen, med hänsyn till de kända riskfaktorerna för den behandlade sjukdomen. Andra psykiatriska tillstånd som quetiapin ordinerar för kan också vara förenade med en förhöjd risk för självmordsrelaterade händelser. Dessutom kan dessa tillstånd vara komorbida vid episoder av egentlig depression. Samma försiktighetsåtgärder som iaktas vid behandling av patienter med episoder av egentlig depression 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.

Patienter, i synnerhet högriskpatienter, 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 dem som behandlades med placebo (3,0 % respektive 0 %). En populationsbaserad retrospektiv studie med quetiapin för behandling av patienter med svår depression visade en ökad risk för självska debeteende och suicid hos patienter i åldern 25–64 år utan tidigare självska debeteende under användning av quetiapin tillsammans med andra antidepressiva medel.

#### Metabol risk

Med tanke på den observerade risken för försämrade metabol profil, t.ex. förändringar i vikt, blodglukos (se ”Hyperglykemi”) och lipider, som setts i kliniska studier, ska patienternas metaboliska 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 även 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 depressiva episoder vid bipolär sjukdom (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Användning av quetiapin har varit förenad med utveckling av akatysi, 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. Symtomen 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 kom symtomdebuten vanligtvis inom de tre första dagarna 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 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 dositeringsperioden. 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 medicinerings.

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 använt 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 kliniska studier sågs ingen skillnad i krampfrekvens mellan quetiapin och placebo. Det finns inga tillgängliga data om förekomsten av kramper hos patienter som tidigare har haft krampanfall. Liksom med andra antipsykotika bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med känd benägenhet för kramper (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, förändrat mentalt 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 prövningar med quetiapin. De flesta fallen av svår neutropeni har uppkommit inom de första behandlingsmånaderna. Det fanns inget tydligt dossamband. Erfarenhet efter marknadsintroduktion har visat att vissa fall var 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 uppenbara predisponerande faktorer, och bör behandlas enligt klinisk praxis.

Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera tecken och symtom som tyder på agranulocytos eller infektion (t.ex. feber, svaghet, letargi eller halsont) under behandlingen med quetiapin. 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 möjliga biverkningar som speglar antikolinerga effekter när quetiapin används i rekommenderade doser, när det används samtidigt med andra läkemedel som har 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 enzyminducerare bör bara initieras om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger risken vid utsättande av behandlingen med enzyminducerare. 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).

#### Vikt

Viktuppgång har rapporterats hos patienter som har behandlats med quetiapin och 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. Tillämplig 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 försämrad glukoskontroll. Patientens vikt skall kontrolleras regelbundet.

#### Lipider

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

#### QT-förlängning

I kliniska studier och vid användning i enlighet med produktresumén förknippades inte quetiapin med en bestående förlängning 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 iakttas när quetiapin antingen förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, 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). Utsättning av behandlingen med quetiapin ska övervägas hos patienter med misstänkt kardiomyopati eller myokardit.

#### Svåra hudreaktioner

Svåra hudreaktioner (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), akut generaliserad exantematör 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. Svåra hudreaktioner uppträder vanligen som ett eller flera av följande symtom: omfattande hudutslag som kan vara pruritiska eller förknippade med 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 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 cerebrovaskulära biverkningar bland demenspatienter. Verkningsmekanismen för denna ökade risk är okänd. En ökad risk kan inte exkluderas för andra atypiska 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 lider högre risk att dö jämfört med placebo. I två 10-veckors placebokontrollerade quetiapin-studier med samma patientgrupp (n = 710; medelålder: 83 år; räckvidd: 56 - 99 år) var dock dödligheten 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 med quetiapin för behandling av patienter med svår depression visade en ökad risk för dödsfall under användning av quetiapin hos patienter i över 65 år. Detta samband förekom inte när patienter med Parkinsons sjukdom uteslöts 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 löper större

risk för tarmobstruktion, inklusive de som får flera läkemedel samtidigt vilka minskar tarmmotiliteten och/eller kanske inte rapporterar 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 Quetiapine Teva, och förebyggande åtgärder vidtas.

#### Pankreatit

Pankreatit har rapporterats i kliniska prövningar och vid erfarenhet efter godkännandet. I rapporter efter godkännandet hade många patienter riskfaktorer som är kända för att vara förknippade med pankreatit, såsom förhöjda triglyceridnivåer (se avsnitt 4.8), gallsten och alkoholkonsumtion, även om inte alla fall var förknippade med riskfaktorer.

#### Ytterligare information

Det finns begränsade data angående 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 behövas vid förskrivning av quetiapin till patienter som har haft alkohol- eller drogmisbruk.

#### Hjälpämnen

##### *Laktos*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

##### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

25 mg och 100 mg

##### *Para-orange*

Detta läkemedel innehåller para-orange (E110) och kan ge allergiska reaktioner.

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

På grund av quetiapins effekter på det centrala nervsystemet, bör försiktighet iakttas vid 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 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 vid samtidig administrering av quetiapin (25 mg) och ketokonazol, en hämmare av CYP 3A4. Samtidig användning av quetiapin och hämmare av CYP 3A4 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 utreda 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 ett medelvärde på 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 plasma-koncentrationer, vilket kan påverka effekten av quetiapin.

Samtidig användning av quetiapin och fenytoin (en annan mikrosomal enzyminducerare) gav kraftigt ökat clearance för quetiapin med ca 450 %. Quetiapin-behandling av patienter som använder enzyminducerare, bör bara inledas om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger risken vid utsättande av behandlingen med enzyminducerare. 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 CYP 2D6-hämmare) eller fluoxetin (en känd CYP 3A4- och CYP 2D6-hämmare).

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av risperidon eller haloperidol. Vid samtidig användning av quetiapin och tioridazin sågs 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 depottabletter jämfört med placebo och quetiapin depottabletter 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. I en retrospektiv studie på barn och ungdomar som fick valproat, quetiapin eller båda sågs en högre förekomst av leukopeni och neutropeni i kombinationsgruppen jämfört med monoterapigrupperna.

Interaktionsstudier med 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 säkerställer analysen med lämplig kromatografisk metod.

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

### Graviditet

#### *Första trimestern*

Den måttliga mängd data som publicerats om exponering under graviditet (dvs. cirka 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 på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Quetiapin ska därför endast ges under graviditet om nyttan överväger de potentiella riskerna.

#### *Tredje trimestern*

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Quetiapine Teva) 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. I 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 råttor, 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, muntorrhet, huvudvärk, utsättningssymtom, förhöjda serumtriglyceridnivåer, ökat totalt kolesterol (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).

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Sänkt hemoglobinnivå <sup>2</sup>	Leukopeni <sup>1</sup> , <sup>28</sup> , minskat neutrofilantal, ökat eosinofilantal <sup>27</sup>	Neutropeni <sup>1</sup> , trombotocytopeni, anemi, minskat trombocytantal <sup>13</sup>	Agranulocytos <sup>26</sup>		

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immun-systemet</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> , hypothyreodism <sup>21</sup>		Inadekvat sekretion av anti-diuretiskt hormon	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Förhöjda triglyceridnivåer i serum <sup>10,30</sup> , förhöjt total-kolesterol (främst LDL-kolesterol) <sup>1,30</sup> , sänkt HDL-kolesterol <sup>17,30</sup> , viktökning <sup>8,30</sup>	Ökad aptit, blodglukosnivå förhöjd till hyperglykem <sup>6,30</sup>	Hyponatremi <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup> , försämring av befintlig diabetes	Metabolt syndrom <sup>29</sup>		
<i>Psykiska störningar</i>		Abnorma drömmar och mardrömmar, suicid-tankar och suicid-beteende <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> , somnolens <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> förvirringstillstånd			
<i>Ögon</i>		Dimsyn				
<i>Hjärtat</i>		Takykardi <sup>4</sup> , palpitationer <sup>2,3</sup>	QT-förlängning <sup>1,12,18</sup> , bradykardi <sup>32</sup>			kardiomyopati, myokardit

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<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, <i>erythema multiforme</i> , akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>					Rabdomyolys	
<i>Njurar och urinvägar</i>			Urinretention			
<i>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</i>						Neonatalt utsättningsyndrom <sup>31</sup>
<i>Reproduktion sorgan och bröstkörtel</i>			Sexuell dysfunktion	Priapism, galaktorré, bröstsvullnad, menstruationsrubning		

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utsättningssymtom <sup>1,9</sup>	Mild asteni, perifert ödem, irritabilitet, feber		Malignt neuroleptikasyndrom <sup>1</sup> , hypotermi		
Undersökningar				Förhöjt kreatinfosfokinas 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. Asymtomatiska ökningar (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 ökningar 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.
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 utsättningssymtom sågs mest frekvent i akuta placebokontrollerade kliniska prövningar vid monoterapi, som utvärderade utsättningssymtom: 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) ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (patienter  $\geq 18$  år) eller  $\geq 5,172$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) ( $\geq 5,172$  mmol/l) (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 med ålder >18 år): > 20  $\mu\text{g/l}$  (> 869,56 pmol/l) män; >30  $\mu\text{g/l}$  (> 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 baselinevärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar av totalt T<sub>4</sub>, fritt T<sub>4</sub>, totalt T<sub>3</sub> och fritt T<sub>3</sub> definieras som <0,8 x 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 (≥ 65 år).
  26. Baserat på förändring av antal neutrofiler från ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l vid baseline till < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l vid någon tidpunkt under behandlingen och baserat på patienter med svår neutropeni (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) och infektion under alla kliniska prövningar med quetiapin (se avsnitt 4.4.).
  27. Baserat på förändringar från normalt baselinevärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar i eosinofilantal definieras som > 1 x 10<sup>9</sup> celler/l vid någon tidpunkt.
  28. Baserat på förändringar från normalt baselinevärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar i Lkc definieras som ≤ 3 x 10<sup>9</sup> 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), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med quetiapinbehandling.

#### Pediatrisk 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) och mycket sällsynta (< 1/10 000).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
<i>Endokrina systemet</i>	Förhöjda prolaktinvärden <sup>1</sup>	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ökad aptit	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Extrapyramidala symtom <sup>3, 4</sup>	Synkope
<i>Blodkärl</i>	Blodtryckshöjning <sup>2</sup>	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Rinit
<i>Magtarmkanalen</i>	Kräkningar	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		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 symtom har i allmänhet varit förstärkningar av den aktiva substansens kända farmakologiska effekter, dvs. dåsighet och sedering, takykardi, hypotoni och antikolinerga effekter.

Överdoser kan leda till förlängt QT-intervall, kramper, *status epilepticus*, rbdomyolys, 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 mot quantipin. Vid svåra symtom bör möjligheten att flera läkemedel är involverade utredas. Intensivvårdsbehandling rekommenderas (säkrade luftvägar, säkrad syretillförsel och andning, övervakning samt understödande åtgärder av kardiovaskulära systemet).

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 quetiapin-inducerad alfa-blockad.

Noggrann medicinsk övervakning skall fortgå tills patienten återhämtat sig.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika; dibensodiazepiner, dibensoxazepiner och dibensotiazepiner  
ATC-kod: N05A H04

#### 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 och partiella agonisteffekt på 5HT<sub>1A</sub>-receptorer kan bidra till quetiapins terapeutiska effekt som ett antidepressivum.

#### Farmakodynamiska effekter

Quetiapin har visat effekt i antipsykotiska aktivitetstest, såsom ”betingat undvikande” (conditioned avoidance, CAR). Det 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-symtom, liknar quetiapin inte typiska antipsykotika utan uppvisar en atypisk profil. Quetiapin ger inte upphov till dopamin D<sub>2</sub>-receptorhypersensitivitet vid kronisk administrering och ger endast svag katalepsi vid effektiva D<sub>2</sub>-receptorblockerande 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 haloperidol-sensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebusapor efter både akut och kronisk administrering (se avsnitt 4.8).

#### Klinisk effekt

##### Schizofreni

I tre placebokontrollerade kliniska studier på patienter med schizofreni, där varierande doser av quetiapin användes, sågs ingen skillnad mellan quetiapin- och placebogruppen med avseende på EPS-frekvens eller samtidigt behov av antikolinerg mediciner. Ingen ökning i EPS-symtom eller samtidig användning av antikolinergika sågs i en placebokontrollerad studie med syfte att utvärdera effekten av quetiapin i förutbestämda doser från 75 mg/dag till 750 mg/dag. Långtidseffekten av quetiapin på återfallsprevention vid schizofreni har inte verifierats i blindade kliniska prövningar. Öppna studier på patienter med schizofreni har dock visat att quetiapin effektivt upprätthåller den kliniska förbättringen under fortsatt behandling av patienter som initialt svarade på behandlingen. Detta tyder på långtidseffekt.



### Bipolär sjukdom

I fyra placebokontrollerade kliniska studier utvärderades quetiapindoser på upp till 800 mg/dag för behandling av maniska episoder av måttlig till grav svårighetsgrad. I två av studierna användes quetiapin i monoterapi och i två studier användes quetiapin i kombination med litium eller valproat. Ingen skillnad sågs mellan quetiapin- och placebogrupperna med avseende på EPS-frekvens eller behov av antikolinerg medicinerings.

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. Det finns ingen information från långtidsstudier som visar på quetiapins effekt beträffande förebyggande av efterföljande maniska eller depressiva episoder. 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.

Hos patienter som svarade på behandlingen, var medeldosen quetiapin under sista veckan cirka 600 mg/dag, och cirka 85 % av dem som svarade på behandlingen fick doser i intervallet 400 till 800 mg/dag.

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

I fortsättningsstudier till två av dessa studier visade det sig att långtidsbehandling av patienter som svarat på quetiapin 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 av stämningsstabiliserare avseende ökad tid till återfall (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 för 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 quetiapin-gruppen, 208 (51,1 %) i placebo-gruppen respektive 95 (26,1 %) i litium-gruppen. När man jämförde behandlingsresultaten av fortsatt quetiapin-behandling 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.

Kliniska prövningar har visat att quetiapin är effektivt vid schizofreni och mani när det ges två gånger dagligen, trots att quetiapin har en halveringstid på ca 7 timmar. Detta stöds också av data från en PET

(positron emission tomography)-studie, i vilken det framkom att quetiapin blockerar 5HT<sub>2</sub> - och D<sub>2</sub>-receptorer i upp till 12 timmar. Säkerhet och effekt för högre doser än 800 mg/dag har inte utvärderats.

### Klinisk säkerhet

I placebokontrollerade korttidsstudier av schizofreni och bipolär mani var den samlade förekomsten 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 förekomst av extrapyramidala symtom hos quetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade förekomsten 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 förekomsten av extrapyramidala symtom 5,4 % för quetiapin depottablett och 3,2 % för placebo. I en placebokontrollerad korttidsstudie med monoterapi på äldre patienter med egentlig depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symtom 9,0 % quetiapin depottablett och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression översteg förekomsten 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) varierande 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 indragningsperiod 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 baslinjen 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 baslinjen för den öppna perioden.

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

Förekomsten 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 baslinjen. Förekomsten 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); hos patienter med ett neutrofilantal  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  vid baslinjen var förekomsten 2,9 % av åtminstone en förändring till neutrofilantal  $< 1,5 \times 10^9/l$  och förekomsten av  $< 0,5 \times 10^9/l$  var 0,21 % hos patienter behandlade med quetiapin.

Quetiapinbehandling medförde en dosrelaterad reduktion av tyreoidhormon. Förekomsten av förändringar av TSH var 3,2 % för quetiapin mot 2,7 % för placebo. Förekomsten av motsvarande, potentiellt kliniskt signifikanta förändringar av  $T_3$  eller  $T_4$  och TSH i dessa studier var sällsynta och de observerade förändringarna av nivåerna av tyreoidhormon var inte förknippade med kliniskt symtomatisk hypotyroidism.

Reduktionen av totalt och fritt  $T_4$  var som störst under de första sex veckorna av quetiapinbehandling, och ingen ytterligare sänkning sågs under fortsatt behandling. I omkring 2/3 av fallen 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.

### **Pediatrik 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 medelvärdet för förändringen från baseline av totalpoängen på Young Mania Rating Scale, YMRS (aktiv minus placebo) -5,21 för quetiapin 400 mg/dag och -6,56 för quetiapin 600 mg/dag. Svansfrekvensen (YMRS-förbättring  $\geq 50$  %) var 64 % för quetiapin 400 mg/dag, 58 % för 600 mg/dag och 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var medelvärdet 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 baslinjen av totalpoängen på PANSS. Både vid mani och schizofreni ledde högre doser till numeriskt lägre svansfrekvenser.

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-symtom 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 utgångsvikten 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 utgångsvärdet 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

Efter oral administrering absorberas quetiapin väl och metaboliseras i hög grad. Biotillgängligheten för quetiapin påverkas inte signifikant av samtidigt födointag. Den maximala molära koncentration av den aktiva metaboliten norquetiapin är vid steady-state 35 % av värdet för quetiapin. Farmakokinetiken för quetiapin och norquetiapin är linjär över det godkända doseringsintervallet.

### Distribution

Quetiapin binds till ca 83 % till plasmaproteiner.

### Metabolism

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

*In vitro*-studier har visat att CYP 3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. Norquetiapin bildas och utsöndras huvudsakligen via CYP3A4.

Cirka 73 % av radioaktiviteten utsöndras i urin och 21 % i faeces.

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 ca 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.

Den genomsnittliga molära dosfraktionen av fritt quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin som utsöndras i urinen är < 5 %.

### Särskilda populationer

#### *Kön*

Kinetiken för quetiapin skiljer sig inte mellan män och kvinnor.

#### *Äldre*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Medelplasmaclearance reducerades med ca 25 % hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mindre än 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Individuella clearance-värden 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). Högre plasmakoncentration kan förväntas hos patienter med leverfunktionsnedsättning, eftersom quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Dosjustering kan vara nödvändig för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

#### *Pediatrisk 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 moderföreningen 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.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga tecken på genotoxicitet sågs i en serie *in vitro*- och *in vivo*-genotoxicitetsstudier.

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

Kalciumvätefosfatdihydrat  
Laktosmonohydrat  
Povidon K-25  
Mikrokristallin cellulosa  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

### Dragering:

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Triacetin

### 25 mg och 100 mg:

Laktosmonohydrat  
Järnoxid, gul (E172)  
Para-orange (E110)

### 300 mg:

Laktosmonohydrat  
Järnoxid, gul (E172)

### 200 mg:

Polydextros (E1200)  
Makrogol 8000

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit opak PVC/PE/Aclar - aluminium eller vit opak PVC/PVdC-aluminium blister.

25 mg: Förpackningsstorlekar på 1, 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) filmdragerade tabletter.  
Sjukhusförpackning: 50 filmdragerade tabletter.

100 mg: Förpackningsstorlekar på 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) filmdragerade tabletter.  
Sjukhusförpackning: 50 filmdragerade tabletter.

200 mg: Förpackningsstorlekar på 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) filmdragerade tabletter.  
Sjukhusförpackning: 50 filmdragerade tabletter.

300 mg: Förpackningsstorlekar på 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) filmdragerade tabletter.  
Sjukhusförpackning: 50, 120, 180 & 240 filmdragerade tabletter.

Tablettburk av HDPE med vitt, barnsäkert lock av polypropen med torkmedel.  
Alla styrkor: Förpackningsstorlekar 100 och 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

Teva Sweden AB  
Box 1070  
251 10 Helsingborg  
Sverige

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

25 mg: 23978  
100 mg: 23979  
200 mg: 23981  
300 mg: 23982

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

Datum för det första godkännandet: 2010-10-20  
Datum för den senaste förnyelsen: 5.12.2012

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

9.5.2022