

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapine Accord 50 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 50 mg:n depottabletti sisältää 50 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina)
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 140,925 mg laktoosimonohydraattia kohden

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Persikan värinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, johon kaiverrettu merkintä ”Q50” toiselle puolelle, ja toisella puolella ei ole mitään merkintää.

Huom.: Tabletin läpimitta on $11,2 \pm 0,2$ mm

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Quetiapine Accord on tarkoitettu käytettäväksi:

- skitsofrenian hoitoon
- kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon:
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön vakavien masennustilojen hoitoon.
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estoon potilaille, jotka ovat aiemmin reagoineet ketiapiinihoitoon.

Lisälääkkeenä masennusjaksojen hoitoon vaikeaa masennusta sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet osittaisen vasteen masennuslääkityksestä monoterapiana (ks. kohta 5.1). Ennen hoidon aloittamista lääkärin tulee ottaa huomioon punnita Quetiapine Accordin turvallisuusprofiili (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aikuiset:

Skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoito

Quetiapine Accord tulee annostella vähintään 1 tunti ennen ateriaa. Hoidon aloitusvaiheen vuorokausiannos aloituspäivänä on 300 mg ja toisena hoitopäivänä 600 mg. Suositeltava vuorokausiannos on 600 mg. Kliinisesti perustelluissa tapauksissa annos voidaan nostaa 800 mg:aan asti. Vuorokausiannos sovitetaan kunkin potilaan kliinisen vasteen ja sietokyvyn mukaan annokseen 400–800 mg vuorokaudessa. Skitsofrenian ylläpitohoidossa annoksen sovittamista ei tarvita.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaikeiden masennusvaiheiden hoito

Quetiapine Accord annostellaan nukkumaanmenon aikaan. Aloitusvaiheen vuorokausiannos on ensimmäisenä hoitopäivänä 50 mg, toisena hoitopäivänä 100 mg, kolmantena hoitopäivänä 200 mg ja neljäntenä hoitopäivänä 300 mg. Suositeltu vuorokausiannos on 300 mg. Kliinisissä tutkimuksissa ei 600 mg:n annoksella hoidetussa potilasryhmässä ole havaittu suurempaa tehoa kuin 300 mg:lla hoidetussa ryhmässä (ks. kohta 5.1). Yksittäiset potilaat saattavat hyötyä 600 mg:n annoksesta. Yli 300 mg:n annoksia käytettäessä hoito tulee aloittaa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön perehtyneen lääkärin määräyksellä. Kliinisten tutkimusten perusteella yksittäisillä potilailla voidaan annosta pienentää vähintään 200 mg:aan, jos potilaalla havaitaan siedettävyysongelmia.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen esto

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

Vaikean masennuksen hoidossa lisälääkkeenä

Quetiapine Accord otetaan ennen nukkumaanmenoa. Aloitusvaiheen vuorokausiannos on 50 mg ensimmäisenä ja toisena hoitopäivänä ja 150 mg kolmantena ja neljäntenä hoitopäivänä. Antidepressiivinen vaikutus havaittiin annoksilla 150 ja 300 mg/vrk lyhytkestoisissa tutkimuksissa masennuslääkkeen lisänä (amitriptyliini, bupropionin, sitalopraamin, duloksetiini, essitalopraamin, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini ja venlafaksiini kanssa – ks. kohta 5.1) ja annoksella 50 mg/vrk lyhytkestoisissa monoterapiatutkimuksissa. Haittatapahtumien riski kasvaa suuremmilla annoksilla. Tästä syystä lääkärin tulee varmistaa, että hoitoon käytetään alinta tehokasta annosta ja aloittamalla annoksella 50 mg/vrk. Vuorokausiannoksen noston 150 mg:sta 300 mg:aan pitää perustua potilaan yksilöllisesti arvioituun tarpeeseen.

Ketiapiinitableteista siirtyminen Quetiapine Accord -depottabletteihin

Paremmän hoitomyöntyvyyden saavuttamiseksi potilaat, joita hoidetaan ketiapiinitableteilla kahdesti vuorokaudessa, voivat siirtyä käyttämään Quetiapine Accord -depottabletteja samalla vuorokausiannoksella kerran päivässä otettuna. Annosta on tarvittaessa säädettävä.

Iäkkäät potilaat:

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

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

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

Pediatriset potilaat:

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

Munuaisten vajaatoiminta:

Annoksen sovittamista ei tarvita.

Maksan vajaatoiminta:

Ketiapiini metaboloituu valtaosin maksassa. Tämän vuoksi Quetiapine Accord on annettava varoen potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta, erityisesti hoidon alussa. Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, hoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk. Annosta voidaan lisätä päivittäin 50 mg:lla tehokkaana annoksen saavuttamiseksi riippuen potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä.

Antotapa

Quetiapine Accord annostellaan kerran päivässä, ei aterioiden yhteydessä. Tabletit on nieltävä kokonaisina, niitä ei saa jakaa, purra tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4 -estäjien, kuten HIV-proteasasin estäjien, atsolijohdosten, erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin, kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska Quetiapine Accord -valmisteella on useita käyttöaiheita, sen turvallisuus tulee arvioida potilaskohtaisesti huomioiden diagnoosi ja käytetty annos.

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

Pediatriset potilaat

Quetiapine Accordin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Kliinisten ketiapiiinitutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) mukaisia haittatapahtumia esiintyi lapsilla ja nuorilla useammin kuin aikuisilla (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua, oksentelua, riniittia ja pyörtymistä) tai vaikutukset saattavat olla erilaisia lapsilla ja nuorilla (ekstrapyramidaalioireita ja ärtyneisyyttä). Lisäksi lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, jota ei ole havaittu aikuistutkimuksissa. Lapsilla ja nuorilla todettiin myös muutoksia kilpirauhastoiminnassa.

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

Lapsilla ja nuorilla esiintyi ekstrapyramidaalioireita ketiapiiniryhmässä lumeryhmää yleisemmin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui skitsofreniaan sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen vaiheeseen ja 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 elpyy merkittävästi (remissio). Koska tila ei välttämättä kohene ensimmäisten tai useampien hoitoviikkojen aikana, potilaita tulee seurata tarkoin, kunnes paranemista havaitaan. Yleinen kliininen kokemus on, että itsemurhan riski saattaa lisääntyä toipumisen varhaisessa vaiheessa.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yleisesti tunnetuista riskitekijöistä johtuen on lisäksi huomioitava mahdollinen itsetuhoisuuden riski ketiapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen.

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

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

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

Lyhytkestoisissa tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaikeita masennusjaksoja sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien riski lisääntyi ketiapiinilla hoidetuilla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (3,0 % vs 0 %). Kliinisissä tutkimuksissa vaikeaa masennusta sairastavien alle 25-vuotiaiden potilaiden itsetuhoisten tapahtumien esiintyvyys oli ketiapiinilla 2,1 % (3/144) ja lumelääkkeellä 1,3 % (1/75). Vaikea-asteista masennusta sairastavien potilaiden ketiapiinihoitoa koskeneessa populaatiopohjaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa osoitettiin, että itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan riski oli suurempi 25-64-vuotiailla potilailla, joilla ei ollut ilmennyt itsensä vahingoittamista ketiapiinin ja muiden masennuslääkkeiden samanaikaisen käytön aikana.

Metabolinen riski

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

Ekstrapyramidaalioireet

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

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

Tardiivi dyskinesia

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

Uneliaisuus ja huimaus

Ketiapiinihoitoon on liittynyt uneliaisuutta ja muita vastaavia oireita, kuten sedaatiota (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta ja vaikeaa masennusta sairastavia potilaita, sedaatio-oireet tulivat esiin yleensä kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana ja olivat intensiivisyydeltään lähinnä lieviä tai kohtalaisia.

Potilaat, jotka kokevat 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 tavallisesti alkanut alkuvaiheen annostitruuksen aikana. Tämä voi lisätä tapaturmien (kaatuminen) mahdollisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Tästä syystä potilaita tulee neuvoa olemaan varovaisia siihen asti, kunnes he tottuvat lääkeytyksen mahdollisiin vaikutuksiin.

Quetiapine Accordia tulee käyttää varoen potilaille, joilla tiedetään olevan jokin kardiovaskulaarinen sairaus, aivoverenkierron sairaus tai muu hypotensiolle altistava tila. Annoksen pienentämistä tai asteittaisempaa titraamista tulee harkita erityisesti, jos ortostaattista hypotensiota esiintyy potilailla, joilla on taustalla kardiovaskulaarinen sairaus.

Uniapneaoireyhtymä

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

Kouristuskohtaukset

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

Maligni neuroleptioireyhtymä

Quetiapine Accordin, kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden, käytön yhteydessä voi ilmetä maligni neuroleptioireyhtymä, jolle on ominaista kuume, psyykkisen tilan muutos, lihasjäykkyys, autonomiset oireet ja kohonnut kreatiniinifosfokinaasi (ks. kohta 4.8). Tällaisissa tapauksissa Quetiapine Accordin 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 vaikeat neutropeniatapaukset on todettu ketiapiinihoidon aloittamista seuranneiden parin kuukauden aikana. Ilmeistä yhteyttä annokseen ei ole todettu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Mahdollisia neutropenian riskitekijöitä ovat muun muassa jo ennen hoitoa havaittava veren valkosolujen pieni määrä ja aiempi lääkkeen käytön aiheuttama neutropenia. Joitakin tapauksia on kuitenkin ilmennyt potilailla, joilla ei ole ennestään riskitekijöitä. Ketapiinihoito tulisi lopettaa potilailla, joilla neutrofiilien määrä on

< 1,0 x 10⁹/l. Potilailta tulisi tarkkailla infektion merkkejä ja oireita ja neutrofiilien määrää tulisi seurata (kunnes arvo on > 1,5 x 10⁹/l) (ks. kohta 5.1).

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

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

Antikolinergiset (muskariiniset) vaikutukset

Ketiapiinin aktiivinen metaboliitti norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptorin alatyyppeihin. Tämän vuoksi suositusten mukainen ketiapiinin käyttö saattaa johtaa antikolinergisiin haittavaikutuksiin, kun sitä käytetään samanaikaisesti muiden antikolinergisiä vaikutuksia omaavien lääkkeiden kanssa, ja yliannostustapauksissa. 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

Ks. myös kohta 4.5.

Käytettäessä ketiapiiniä samanaikaisesti voimakkaasti maksaentsyymejä indusoivien lääkkeiden, kuten karbamatsapiinin tai fenytoiinin, kanssa, alenevat ketiapiinin plasmapitoisuudet merkittävästi. On huomattava, että tällä voi olla vaikutusta ketiapiinihoidon tehoon. Quetiapine Accord -hoito tulee aloittaa maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla vasta sitten, kun lääkäri on harkinnut Quetiapine Accord -hoidon hyötyä verrattuna maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuviin riskeihin. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti).

Paino

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

Hyperglykemia

Hyperglykemiaa ja/tai sokeritaudin puhkeamista tai pahenemista, johon joskus liittyy ketoasidoosi tai kooma, on raportoitu harvoin, mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Muutamissa tapauksissa on raportoitu edeltävästä painonnoususta, mikä saattaa olla altistava tekijä. Antipsykoottisten lääkkeiden hoito-ohjeistuksen mukainen seuranta on aiheellista. Antipsykoottisilla lääkkeillä, myös ketiapiinilla, hoidettuja potilaita tulee seurata hyperglykemian merkkien ja oireiden varalta (kuten polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikkous). Potilaita, joilla on diabetes mellitus tai sen riskitekijöitä, tulee seurata säännöllisesti verensokeritasapainon heikkenemisen varalta. Painoa tulee seurata säännöllisesti.

Rasva-aineet

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

QT-ajan pidentyminen

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteyhteenvedon mukaisessa käytössä ketiapiiniin ei ole liittynyt pysyvää absoluuttisen QT-ajan pidentymistä. Markkinoilletulon jälkeen ketiapiinilla on raportoitu terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 4.8) ja yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9) QT-ajan pidentymistä. Kuten muidenkin antipsykoottien 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 korjattua QT-aikaa (QTc), tai muiden samanaikaisesti annettavien antipsykoottisten lääkkeiden kanssa, erityisesti vanhuksilla sekä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, sydämen hypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia (ks. kohta 4.5).

Kardiomyopatia ja sydänlihastulehdus

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

Vaikeat ihoreaktiot

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

Lääkehoidon lopettaminen

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

Iäkkäiden dementiaan liittyvä psykoosi

Quetiapine Accordia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

Dementiapotilailla on satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa joidenkin atyyppisten antipsykoottien käytön yhteydessä todettu noin kolminkertainen aivoverenkiertoon kohdistuvien haittavaikutusten riski. Riskin suurenemisen mekanismia ei tunneta. Suurentunutta riskiä ei voida sulkea pois muiden antipsykoottien ja potilasryhmien kohdalla. Ketapiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Atyyppisten antipsykoottien meta-analyysissä on todettu dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla vanhuksilla kuolleisuusriskin lisääntyminen lumeryhmään verrattuna. Kahdessa ketiapiinilla tehdyssä 10 viikon kestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa samalla potilasryhmällä (n = 710, keski-ikä 83 vuotta, hajonta 56–99 vuotta) kuolleisuus oli ketiapiinilla hoidetuilla potilailla 5,5 % ja lumelääkeryhmässä 3,2 %. Näissä tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden kuolemat aiheutuivat monista syistä, jotka olivat odotettavissa tälle potilasryhmälle.

Iäkkäiden potilaiden Parkinsonin tauti ja parkinsonismi

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

Dysfagia

Ketiapiinilla on raportoitu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketiapiinia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on riski sairastua aspiraatiokeuhkokuumeeseen.

Ummetus ja suolitukos

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

Laskimotukos

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

Haimatulehdus

Haimatulehdistusta on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Vaikka kaikkiin tapauksiin ei liittynyt riskitekijöitä, markkinoille tulon jälkeisten raporttien mukaan monilla potilailla oli tekijöitä, esim. triglyseridien nousu (ks. kohta 4.4), sappikivet ja alkoholin kulutus, joiden tiedetään liittyvän haimatulehdukseen.

Muuta tietoa

Tietoa ketiapiinin yhteiskäytöstä natriumdivalproaatin tai litiumin kanssa akuutissa kohtalaisten tai vaikeiden maniavaiheiden hoidossa on saatavissa rajoitetusti. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen 3. hoitoviikolla.

Laktoosi

Quetiapine Accord depottabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Quetiapine Accord 50 mg sisältää natriumia

Quetiapine Accord 50 mg depottabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Väärinkäyttö ja päihdekäyttö

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ketiapiinin primaarien keskushermostovaikutusten vuoksi Quetiapine Accordia 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 (CYP 3A4 -estäjä) kanssa ketiapiinin AUC-arvon suurenemisen 5–8-kertaiseksi. Tästä johtuen ketiapiinin samanaikainen käyttö CYP 3A4 -estäjien kanssa on vasta-aiheinen. Greippimehua ei myöskään suositella käytettäväksi ketiapiinihoidon aikana.

Farmakokineettisessä moniannostutkimuksessa havaittiin, että karbamatsepiinin (tunnettu maksaentsyymi-induktori) anto ketiapiinihoidon aikana lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa. Puhdistuman lisääntyminen pienentää ketiapiinin systeemistä altistumista (mitattuna AUC-arvona) keskimäärin 13 %:iin siitä, mitä pelkästään ketiapiinia saaneilla, vaikka joillakin potilailla vaikutus onkin lisääntynyt. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena pitoisuudet plasmassa voivat olla matalampia, millä voi olla vaikutusta ketiapiinin depottablettihoitoon.

Ketiapiinin ja fenytoiinin (toinen mikrosomaalinen entsyymi-induktori) samanaikainen annostelu lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa, arviolta 450 %.

Hoito ketiapiinidepottableteilla tulee aloittaa maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla vasta sitten, kun lääkäri on harkinnut depottableteilla hoidon 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. natrium-valproaatti) (ks. myös kohta 4.4.).

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei merkittävästi muuttunut annettaessa samanaikaisesti antidepressantteja, imipramiinia (tunnettu CYP 2D6 -estäjä) tai fluoksetiinia (tunnettu CYP 3A4- ja CYP 2D6 -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 depotmuotoisen ketiapiinin yhdistelmää lumelääkkeen ja depotmuotoisen ketiapiinin yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa, ekstrapyramidaalioireisiin liittyviä tapahtumia (erityisesti vapinaa), uneliaisuutta ja painonnousua todettiin useammin litiumia lisähoitona saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä lisähoitona saaneeseen ryhmään (ks. kohta 5.1).

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

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaarivalmisteiden kanssa ei ole tehty.

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun ketiapiinia käytetään lääkevalmisteiden kanssa, jotka aiheuttavat elektrolyyttihäiriöitä tai pidentävät QT-aikaa.

Ilmoituksia on saatu vääristä positiivisista tuloksista entsyymien immunianalyseissa metadonilla ja trisyklisillä masennuslääkkeillä potilailla, jotka ovat ottaneet ketiapiinia. Kyseenalaisten immunoanalyytitulosten vahvistaminen asianmukaisella kromatografiamenetelmällä on suositeltavaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ensimmäinen raskauskolmannes

Kohtalainen määrä julkaistuja tietoja altistuneista raskauksista (eli noin 300–1 000:sta raskauden lopputuloksesta), mukaan lukien yksittäiset raportit ja muutamat havainnointitutkimukset, ei viittaa hoidon aiheuttamaan lisääntyneeseen epämuodostumien riskiin. Saatavilla olevien tietojen perusteella lopullista johtopäätöstä hoidon aiheuttamasta riskistä ei kuitenkaan voi tehdä.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Siksi ketiapiinia pitäisi käyttää raskauden aikana ainoastaan tilanteissa, joissa hyöty arvioidaan mahdollisia riskejä suuremmaksi.

Kolmas raskauskolmannes

Psykoosilääkkeille (myös ketiapiinille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ($\geq 10\%$) ketiapiinilla ovat uneliaisuus, huimaus, päänsärky, suun kuivuminen, (lääkkeen lopettamiseen liittyvät) vieroitusoireet, seerumin triglyseriditasojen nousu, kokonaiskolesterolimäärän (pääasiassa LDL-kolesterolin) nousu, HDL-kolesterolin lasku, painonnousu, hemoglobiinin lasku ja ekstrapyramidaalioireet.

Ketiapiinihoidon aikana raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys on taulukoitu alla (taulukko 1) ”The Council for International Organizations of Medical Sciences’in (CIOMS III Working Group; 1995)” suosittelemassa muodossa.

Taulukko 1. Ketapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte maton
Veri ja	Hemoglobiinia	Leukopenia	Neutropenia	Agranulosyto		

<i>Imukudos</i>	ruvojen pieneminen ²²	1, 28, neutrofiiliarvojen pieneminen, eosinofiiliarvojen suureneminen ²⁷	1, trombosytoenia, anemia, trombosyyttiarvojen pieneminen ¹³	osi ²⁶		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot)		Anafylaktinen reaktio ⁵	
<i>Umpieritys</i>		Hyperprolaktinemia ¹⁵ , kokonais-T ₄ -pitoisuuksien pieneminen ²⁴ , vapaan T ₄ :n pitoisuuksien pieneminen ²⁴ , kokonais-T ₃ -pitoisuuksien pieneminen ²⁴ , TSH-pitoisuuksien suureneminen ²⁴	Vapaan T ₃ :n pitoisuuksien pieneminen ²⁴ , hypotyreoosi ²¹		Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisten eritysten	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Seerumin triglyseridipitoisuuksien suureneminen ^{1,30} kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDLkolesterolipitoisuuksien) suureneminen ^{1,30} HDL-kolesterolipitoisuuksien	Lisääntynyt ruokahalu, veren glukoosipitoisuuksien suureneminen hyperglykemiatasolle ^{6,30}	Hyponatremia ¹⁹ , diabetes ^{1,5} diabeteksen paheneminen	Metabolinen oireyhtymä ²⁹		

	pieneneminen ¹ 7,30, painonnousu ^{8,3} 0					
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Epänormaalit unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhokäytätytyminen ² 0		Unissakävely ja muut samantyyppiset reaktiot, esim. unissa puhuminen ja syöminen		
<i>Hermosto</i>	Huimaus ^{4, 16} , uneliaisuus ^{2,16} , päänsärky, ekstrapyramidaalioireet ^{1, 21}	Dysartria	Kouristukset ¹ , levottomat jalat - syndrooma, tardiivi dyskinesia ^{1, 5} , pyörtymisen ^{4,16}			
<i>Sydän</i>		Takykardia ⁴ , sydämentykytys ²³	QT-ajan piteneminen ^{1,12, 18} bradykardia ³²			Kardiomyopatia, sydänlihastulehdus
<i>Silmät</i>		Näön sumentuminen				
<i>Verisuonisto</i>		Ortostaattinen hypotensio ^{4, 16}		Laskimotukos ¹		Aivohalvaus ³⁴
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Hengenahdistus ²³	Nuha			
<i>Ruoansulatuselimi-</i> <i>stö</i>	Suun kuivuminen	Ummetus, dyspepsia, oksentelu ²⁵	Dysfagia ⁷	Haimatulehdus ¹ , suolitukos/ileus		
<i>Maksa ja sappi</i>		Seerumin ALAT-arvojen suureneminen ³ , gamma-GT	Seerumin ASAT-arvojen suureneminen ³	Keltatauti ⁵ maksatulehdus		

		- pitoisuuksien suurenemine n ³				
<i>Iho ja ihonalain en kudokset</i>					Angioedeema ⁵ , Stevens– Johnsonin oireyhtymä ⁵	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ³³ , ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					Rabdomyolyysi	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Virtsauampi			
<i>Raskaute en, synnytyks een ja perinataa likauteen liittyvät haitat</i>						Vastasyntyneen lääkeainevieroitus oireyhtymä ³¹
<i>Sukupuol ielimet ja rinnat</i>			Seksuaalinen toimintahäiriö	Priapismi, galaktorrea, rintojen turvotus, kuukautishäiriöt		
<i>Yleisoire et ja antopaik assa todettavat haitat</i>	Hoidon lopettamisot ^{1,9}	Lievä voimattomuus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume		Maligni neuroleptioireyhtymä ¹ , hypothermia		
<i>Tutkimukset</i>				Lisääntynyt veren kreatiini fosfo kinaasi ¹⁴		

1. Katso kohta 4.4.

2. Uneliaisuutta saattaa esiintyä erityisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mikä kuitenkin yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.

3. Muutamilla ketiapiinia saaneilla potilailla on havaittu oireetonta seerumin transaminaasi- (ALAT, ASAT) tai glutamyyli-transferaasiarvojen nousua (muutos normaalista $> 3 \times \text{ULN}$ [normaalitason yläraja] koska tahansa). Nämä arvot ovat yleensä palautuneet ketiapiinihoidon jatkuessa.
4. Kuten muutkin adrenergisiä alfa₁-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi indusoida ortostaattista hypotensiota, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillain potilailla pyörtymistä, varsinkin ensimmäisen annostitusjakson aikana (ks. kohta 4.4).
5. Haittavaikutusten esiintyvyyshluvut perustuvat ketiapiinitablettien markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.
6. Verensokerin paastoarvo $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$ ($\geq 126 \text{ mg/dl}$) tai verensokeriarvo ilman paastoa $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ ($\geq 200 \text{ mg/dl}$) ainakin yhdessä tapauksessa.
7. Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetutkimuksissa.
8. Painonnousu lähtötasoon verrattuna $> 7\%$. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
9. Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa, lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden esiintyminen vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
10. Triglyseridipitoisuus $\geq 2,258 \text{ mmol/l}$ ($\geq 200 \text{ mg/dl}$) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai $\geq 1,694 \text{ mmol/l}$ ($\geq 150 \text{ mg/dl}$) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa.
11. Kolesterolipitoisuus $\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$ ($\geq 240 \text{ mg/dl}$) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai $\geq 5,172 \text{ mmol/l}$ ($\geq 200 \text{ mg/dl}$) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa. LDL-kolesterolin lisääntymistä $\geq 0,769 \text{ mmol/l}$ ($\geq 30 \text{ mg/dl}$) on yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli $\geq 1,07 \text{ mmol/l}$ ($41,7 \text{ mg/dl}$).
12. Katso teksti alapuolelta.
13. Trombosyytit $\leq 100 \times 10^9/l$ ainakin yhdessä tapauksessa.
14. Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiini-kinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligni neuroleptioireyhtymään.
15. Prolaktiinitasot (potilaat > 18 vuotta): > 20 mikrog/l ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) miehet; > 30 mikrog/l ($> 1\,304,34 \text{ pmol/l}$) naiset, mihin aikaan tahansa.
16. Voi johtaa kaatumiseen.
17. HDL-kolesteroli: miehet $< 1,025 \text{ mmol/l}$ ($< 40 \text{ mg/dl}$); naiset $< 1,282 \text{ mmol/l}$ ($< 50 \text{ mg/dl}$) mihin aikaan tahansa.
18. Niiden potilaiden, joilla korjatun QT-ajan muutos oli alle 450 ms:sta yli 450 ms:iin, pidentyminen oli yli 30 ms. Ketapiinin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja esiintymistiheys potilailla, joiden muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, olivat samanlaisia sekä ketiapiinilla että lumelääkkeellä.
19. Muutos $> 132 \text{ mmol/l}$:sta $\leq 132 \text{ mmol/l}$:aan vähintään kerran.
20. Tapauksia itsetuhoisista ajatuksista ja itsetuhokäyttäytymisestä on raportoitu Quetiapine Accord-hoidon aikana tai heti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
21. Ks. kohta 5.1
22. Hemoglobiiniarvojen laskua tasolle $\leq 130 \text{ g/l}$ ($8,07 \text{ mmol/l}$) miehillä ja $\leq 120 \text{ g/l}$ ($7,45 \text{ mmol/l}$) naisilla vähintään yhdellä mittauksella esiintyi 11 prosentilla ketiapiiniryhmien potilaista kaikissa tutkimuksissa, myös avoimissa jatkotutkimuksissa. Näillä potilailla hemoglobiiniarvojen suurin lasku minään ajankohtana oli keskimäärin 15 g/l .
23. Nämä raportit koskivat usein potilaita, joilla oli takykardiaa, huimausta, ortostaattista hypotensiota tai perussairautena sydäntauti tai hengityselimistön sairaus.
24. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Kokonais-T₄- ja kokonais-T₃-pitoisuuksien sekä vapaan T₄:n ja vapaan T₃:n pitoisuuksien muutosten määritelmänä oli $< 0,8 \times$ viitearvojen alaraja (pmol/l) ja TSH-arvon muutoksen määritelmänä $> 5 \text{ mIU/l}$ milloin tahansa.
25. Perustuu oksentelun suurempaan esiintymistiheyteen iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) potilailla.
26. Perustuu neutrofiiliarvojen muutokseen lähtötasolta $\geq 1,5 \times 10^9/l$ tasolle $< 0,5 \times 10^9/l$ milloin tahansa hoidon aikana ja potilaisiin, joilla oli vaikea neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$) ja infektio kaikkien kliinisten ketiapiinitutkimusten aikana (ks. kohta 4.4).

27. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Eosinofiilarvojen muutoksen määritelmänä on $> 1 \times 10^9/l$ milloin tahansa.
28. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Valkosoluarvojen muutoksen määritelmänä on $\leq 3 \times 10^9/l$ milloin tahansa.
29. Perustuu metabolista oireyhtymää koskeviin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiiinitutkimuksissa.
30. Joillakin potilailla todettiin kliinisissä tutkimuksissa useamman kuin yhden aineenvaihduntaparametrin (paino, verensokeri ja lipidiarvot) muuttumista (ks. kohta 4.4).
31. Ks. kohta 4.6
32. Saattaa tapahtua hoidon aloittamisen yhteydessä tai läheisesti siihen liittyen ja siihen saattaa liittyä hypotensiota ja/tai pyörtymisen. Esiintymistiheys perustuu sydämen harvalyöntisyydestä ja siihen liittyvistä tapauksista saatuihin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiiinitutkimuksissa.
33. Ketiapiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS).
34. Perustuu yhteen retrospektiiviseen ei-satunnaistettuun epidemiologiseen tutkimukseen.

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen
<i>Umpieritys</i>	Suurentuneet prolaktiiniarvot ¹	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Ruokahalun lisääntyminen	
<i>Hermosto</i>	Ekstrapyramidaalioireet ^{3, 4}	Pyörtymisen
<i>Verisuonisto</i>	Kohonnut verenpaine ²	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Nuha
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Oksentelu	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Ärtyneisyys ³

1. Prolaktiiniarvot (alle 18-vuotiaat potilaat): miehet > 20 mikrog/l ($> 869,56$ pmol/l); naiset > 26 mikrog/l ($> 1\ 130,428$ pmol/l) ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni > 100 mikrog/l.

2. Perustuu kliinisesti merkitseviä kynnysarvoja suurempiin muutoksiin (Kansallisen terveystieteiden tutkimuskeskuksen [NIH] kriteerien mukaan) tai systolisen (> 20 mmHg) tai diastolisen (> 10 mmHg) verenpaineen kohoamiseen ajankohdasta riippumatta kahdessa 3–6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa lyhytaikaistutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.
3. Huom. Esiintymistiheys on samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta lasten ja nuorten ärtyneisyydellä voi olla eri kliininen merkitys kuin aikuisilla.
4. Ks. kohta 5.1.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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 yliannostuksen 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 ilmasteiden 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 (jatkuvassa EKG-seurannassa). Tätä ei suositella standardihoidoksi, koska fysostigmiinilla on mahdollisesti negatiivinen vaikutus sydämen sähköjohtumisnopeuteen. Fysostigmiinia voidaan käyttää, jos EKG:ssa ei todeta poikkeamia. Fysostigmiinia ei pidä käyttää, jos potilaalla on rytmihäiriöitä, minkä tahansa asteeninen johtumiskatkos tai leveät QRS-heilahdukset.

Vaikka yliannostelun imeytymisen estoa ei ole tutkittu, mahahuuhtelua (intuboinnin jälkeen, jos potilas on tajuton) ja lääkehiilen antamista yhdessä laksatiivin kanssa 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 alfasalpausten yhteydessä.

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

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

Joissakin tapauksissa lääkityksen aiheuttama besoaari on onnistuttu poistamaan endoskooppisesti.

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosiläkkeet; Diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit, ATC-koodi: N05AH04

Vaikutusmekanismi

Ketiapiini on atyyppinen antipsykoottinen aine. Ketiapiini ja sen aktiivinen metaboliitti, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat aivojen serotoniini- ($5HT_2$) ja dopamiini D_1 - ja D_2 -reseptoreihin. Reseptoreihin sitoutumisessa on havaittavissa suurempi selektiivisyys $5HT_2$ -reseptoreihin verrattuna D_2 -reseptoreihin, minkä arvellaan myötävaikuttavan ketiapiinin kliinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja vähäiseen alttiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) haittavaikutuksia verrattuna tavanomaisiin antipsykootteihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat merkityksettömässä määrin bentsodiatsepiinireseptoreihin, mutta ne sitoutuvat voimakkaasti histaminergisiin ja alfa-1- adrenergisiin reseptoreihin ja kohtalaisesti alfa-2- adrenergisiin reseptoreihin. Ketiapiini sitoutuu myös vähäisessä määrin tai ei sitoudu lainkaan muskariinireseptoreihin. Sen sijaan norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptoreihin, mikä saattaa selittää sen antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. Noradrenaliinitransportterin (NET) estäminen ja norketiapiinin osittainen agonistinen vaikutus $5HT_{1A}$ -reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa ketiapiini-depottablettien tehoon masennuslääkkeenä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ketiapiini on aktiivinen antipsykoottista aktiivisuutta tutkivissa testeissä, kuten ehdollistuneessa välttämässä. Se vähentää myös dopamiiniagonistien vaikutuksia mitattuna joko käyttäytymisen perusteella tai neurofysiologisesti ja lisää dopamiinin metaboliittien määriä, mitä pidetään neurokemiallisena merkinä D_2 -reseptorien salpauksesta.

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, ketiapiinilla on tavanomaisista antipsykootteista poikkeava profiili. Ketiapiini ei aiheuta dopamiinin D_2 -reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen annostuksen jälkeen. Ketiapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiinin D_2 -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 *Cebus*-apinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen. (ks. kohta 4.8).

Kliininen teho

Skitsofrenia

Ketiapiinidepottablettien teho skitsofrenian hoidossa osoitettiin 6 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka suoritettiin skitsofrenian DMS-IV-kriteerit täyttävillä potilailla ja kliinisesti tasapainossa olevilla avohoitopotilailla suoritetussa 6 viikon aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa ketiapiinitabletti vaihdettiin ketiapiinidepottablettiin.

Lumekontrolloidun tutkimuksen pääasiallisena tulosmuuttujana oli muutos lähtötasosta loppuarviointiin PANSS-kokonaispisteissä. Ketapiinidepottabletti 400 mg/vrk, 600 mg/vrk ja 800 mg/vrk yhdistettiin tilastollisesti merkittävään psykoottisten oireiden parannukseen lumelääkkeeseen verrattuna. Vaikutus oli suurempi 600 mg:n ja 800 mg:n annoksilla kuin 400 mg:n annoksella. Kuuden viikon aktiivikontrolloidussa vaihtotutkimuksessa pääasiallinen tulosmuuttuja oli sellaisten potilaiden osuus, joilla ilmeni tehottomuutta, eli tehon puutteen vuoksi hoidon keskeyttäneet potilaat tai potilaat, joiden PANSS-kokonaispisteet nousivat 20 % tai enemmän. Potilailla, jotka olivat hoitotasapainossa ketiapiinitablettien annoksilla 400–800 mg vuorokaudessa, teho säilyi vaihdettaessa lääkitys vastaavaan vuorokausiannokseen annosteltuna kerran vuorokaudessa ketiapiinidepottableteilla.

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa stabiileilla skitsofreniapotilailla, joiden ylläpitohoitona käytettiin ketiapiinidepottablettiä 16 viikon ajan, depottabletti osoittautui paljon tehokkaammaksi relapsien ehkäisyssä kuin lumelääke. Arvioitu riski relapseille 6 kuukauden hoidon jälkeen oli depottablettille 14,3 % ja lumelääkkeelle 68,2 %. Keskimääräinen annos oli 669 mg. Mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei esiintynyt 9 kuukauden (mediaani 7 kuukautta) depottablettihoidon aikana. Erityisesti EPS-oireisiin ja painonnousuun liittyvissä haittavaikutusraporteissa ei havaittu lisääntymistä pitkäaikaisessa depottablettihoidossa.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Kahdessa monoterapiatutkimuksessa ketiapiinin osoitettiin olevan teholtaan lumelääkettä parempi mitattaessa maniaoireiden vähenemistä 3. ja 12. hoitoviikon jälkeen kohtalaisen tai vaikean manivaiheen hoidossa. Myös 3 viikkoa kestäneessä lisätutkimuksessa ketiapiinidepottabletti osoitettiin olevan merkittävästi lumelääkettä tehokkaampi. Ketapiinidepottabletin vuorokausiannos oli 400–800 mg, keskimäärin 600 mg vuorokaudessa. Tietoa ketiapiinin yhteiskäytöstä natriumdivalproaatin tai litiumin kanssa akuutissa kohtalaisten tai vaikeiden manivaiheiden hoidossa on saatavissa rajoitetusti. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty. Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen 3. hoitoviikolla. Toinen tutkimus ei osoittanut additiivista vaikutusta 6. hoitoviikolla.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui I tai II tyypin kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavia potilaita, depottabletti 300 mg:n vuorokausiannoksella osoittautui tehokkaammaksi laskemaan MADRS-kokonaispisteitä lumelääkkeeseen verrattuna.

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

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

Ketiapiinin yhteiskäyttöä mielialantasaajien kanssa taudin uusiutumisen ehkäisemisessä tutkittiin kahdessa tutkimuksessa potilailla, joilla oli maanisia, depressiivisiä tai sekamuotoisia vaiheita.

Ketiapiini-yhdistelmähoito verrattuna monoterapiahoitoon mielialantasajilla oli parempi lisäten mielialavaihteluiden (mania-, sekamuotoiset ja depressio-oireet) uusiutumiseen kuluva aikaa. Ketiapiinin annos oli 400–800 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen, yhdistettynä litium- tai valproaattihoitoon.

Kuuden viikon pituisessa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa litiumin ja ketiapiinidepottablettien vs. lumelääkkeen ja ketiapiinidepottablettien vaikutusta tutkittiin aikuisilla, akuuttia maniavaihetta sairastavilla potilailla, YMRS (Young Mania Rating Scale)-asteikon pistemäärien keskimääräisen paranemisen erot litiumia lisälääkkeenä saaneiden ja lumelääkettä lisänä saaneiden ryhmällä oli 2,8 pistettä, ja vasteen saaneiden prosentuaalinen ero (joka määritettiin YMRS-pisteiden 50 %:n paranemisella lähtötilanteesta) oli 11 % (79 % litiumia lisänä saaneiden ryhmässä vs. 68 % lumelääkettä lisänä saaneiden ryhmässä).

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

Masennusjaksojen hoito vaikeassa masennuksessa

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

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

Seuraavat tutkimukset suoritettiin depottablettimonoterapialla, mutta Quetiapine Accord on tarkoitettu pelkästään käytettäväksi lisähoitona.

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

Uusiutumisen estotutkimuksessa masennusvaiheita sairastavat potilaat, joiden tila oli vakiintunut vähintään 12 viikon depottablettimonoterapian jälkeen, satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa ketiapiinidepottabletti tai lumelääkettä korkeintaan 52 viikon ajan. Keskimääräinen depottablettiannos satunnaistamisvaiheen aikana oli 177 mg/vrk. Uusiutumisen esiintyvyys oli 14,2 % depottablettia ja 34,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Lyhytkestoisessa (9 viikon) tutkimuksessa vakavaa masennusta sairastaville iäkkäille potilaille (66–89-vuotiaita), joilla ei ollut dementiaa, depottabletti annoksella 50–300 mg/vrk osoittautui paremmaksi kuin lumelääke depressio-oireiden vähentämisessä mitattuna MADRS-kokonaispistemäärällä (keskimääräinen muutos lumelääkkeeseen verrattuna –7,54). Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan depottablettiannos 50 mg/vrk hoitopäivinä 1–3, tarvittaessa annosta nostoen 100 mg:aan/vrk neljäntenä hoitopäivänä, annokseen 150 mg:aan/vrk kahdeksantena hoitopäivänä ja korkeintaan 300 mg:aan/vrk klinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen. Keskimääräinen depottablettiannos oli 160 mg/vrk. Lukuun ottamatta ekstrapyramidaalioireita (ks. kohta 4.8 ja kohta *Kliininen turvallisuus* alla) kerran vuorokaudessa otetun depottabletin siedettävyyttä iäkkäillä oli

verrattavissa aikuisilla (18–65-vuotiailla) havaittuun siedettävyyteen. Yli 75-vuotiaiden potilaiden osuus oli 19 %.

Kliininen turvallisuus

Lyhytkestoisissa kliinisissä skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania vaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli lumelääkkeeseen verrattuna samanlainen (skitsofrenia: 7,8 % ketiapiinilla ja 8,0 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla; kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania vaihe: 11,2 % ketiapiinilla ja 11,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla). Lyhytkestoisissa kaksisuuntaista 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 kliinisissä monoterapiatutkimuksissa vaikeassa masennuksessa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinidepottabletilla oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %. Lyhytkestoisessa monoterapiatutkimuksessa vaikeaa masennusta sairastavilla ääkkäillä potilailla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinidepottabletilla oli 9,0 % ja lumelääkkeellä 2,3 %. Sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennuksessa että vaikeassa masennuksessa yksittäisten haittavaikutusten (esim. akatisia, ekstrapyramidaalioireet, vapina, dyskinesia, dystonia, levottomuus, tahattomat lihassupistukset, psykomotorinen yliaktiivisuus ja lihasjäykkyys) ilmaantuvuus ei ylittänyt 4 %:a missään hoitoryhmässä.

Lyhytkestoisissa kiinteän annoksen (50–800 mg/vrk) 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. Yli 7 %:n painonnousua ketiapiinilla hoidetuista oli 5,3 % potilaalla vuorokausiannoksella 50 mg ja 15,5 %:lla vuorokausiannoksella 400 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksilla 600 mg ja 800 mg) verrattuna nousuun 3,7 % lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Kuuden viikon pituinen, satunnaistettu tutkimus, jossa litiumin ja ketiapiinidepottablettien vs. lumelääkkeen ja ketiapiinidepottablettien vaikutusta tutkittiin aikuisilla, akuuttia mania vaihetta sairastavilla potilailla, osoitti, että ketiapiinidepottablettien yhdistäminen litiumiin aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (63 %, verrattuna ketiapiinidepottablettille yhdessä lumelääkkeen kanssa: 48 %). Turvallisuutta koskevat tulokset osoittivat ekstrapyramidaalioireiden yleisempää esiintyvyyttä 16,8 %:lla litiumia lisänä saaneilla potilailla ja 6,6 %:lla lumelääkettä lisänä saaneiden potilaiden ryhmässä, yleisimmän oireen ollessa vapina, jota ilmoitettiin 15,6 %:lla litiumia lisänä saaneiden ryhmässä ja 4,9 % lumelääkettä lisänä saaneiden ryhmässä. Uneliaisuuden esiintyvyys oli suurempi ketiapiinidepottabletteja ja litiumia lisänä saaneiden ryhmässä (12,7 %) verrattuna ketiapiinidepottabletteja lumelääkkeen kanssa saaneiden ryhmään (5,5 %). Lisäksi prosentuaalisesti suuremmalla osalla litiumia lisänä saaneiden potilaiden ryhmässä (8,0 %) esiintyi painonnousua (<7 %) hoidon lopussa verrattuna lumelääkettä lisänä saaneiden ryhmään (4,7 %).

Pitkäkestoisissa 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.

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

Kaikissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa potilailla, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, havaittiin neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle $1,5 \times 10^9/l$ 1,9 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja 1,3 %:lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista. Neutrofiiliarvojen alenemista tasolle $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ esiintyi yhtä usein (0,2 %) sekä ketiapiini- että lumeryhmien potilailla.

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (lumelääkekontrolloidut, avoimet, aktiivista vertailuvalmistetta käyttäneet; potilaat, joiden lähtötason neutrofiiliarvo $\geq 1,5 \times 10^9/l$) neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle $1,5 \times 10^9/l$ havaittiin 2,9 %:lla ja $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista.

Ketiapiinihoitoon liittyi kilpirauhashormonitasojen annosriippuvaisia laskuja.

Kilpirauhashormonitasojen muutosten esiintyvyys oli 3,2 % ketiapiinilla vs. 2,7 % lumelääkkeellä. Vastaavien potentiaalisesti kliinisesti merkitsevien T3:n tai T4:n ja kilpirauhashormonitasojen muutosten esiintyvyys näissä tutkimuksissa oli harvinaista eivätkä nämä kilpirauhashormonitasoissa havaitut muutokset liittyneet kliinisesti oireelliseen kilpirauhasen vajaatoimintaan. Kokonais- ja vapaan T₄:n alenema oli suurin mahdollinen ketiapiinihoidon ensimmäisten kuuden viikon kuluessa, eikä se enää alentunut pitkäaikaisen hoidon aikana. Noin 2/3:ssa kaikista tapauksista ketiapiinihoidon lopettamiseen liittyi kokonais- ja vapaan T₄:n vaikutusten palautuminen hoidon kestoajasta riippumatta.

Kaihi/linssin sameus

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin ketiapiinin (200–800 mg/vrk) ja risperidonin (2–8 mg/vrk) kaihia aiheuttavaa potentiaalia potilailla, joilla on skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö, lisääntynyttä linssin sameutta ei esiintynyt prosentuaalisesti enemmän ketiapiiniryhmässä (4 %) verrattuna risperidoniryhmään (10 %) kun potilaat altistettiin käytölle vähintään 21 kuukauden ajan.

Pediatriset potilaat

Kliininen teho

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen 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 potilasta 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) suurentamalla annosta kerrallaan 100 mg/vrk jakaen kahteen tai kolmeen annokseen vuorokaudessa.

Maniatutkimuksessa Young Mania Rating Scale (YMRS) -asteikon keskimuutos kokonaispistemäärän lähtöarvoista (vaikuttava aine miinus lumelääke) oli -5,21 (ketiapiini 400 mg/vrk) ja -6,56 (ketiapiini 600 mg/vrk). Vasteprosentit (YMRS-pistemäärä parani ≥ 50 %) olivat 64 % (ketiapiini 400 mg/vrk), 58 % (ketiapiini 600 mg/vrk) ja 37 % (lumelääker ryhmä).

Skitsofreniatutkimuksessa PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) -asteikon 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 ≥ 30 %:n PANSS-kokonaispistemäärän pienenemisenä lähtötasosta. Sekä maniassa että skitsofreniassa suuremmat annokset johtivat numeerisesti pienempään vasteprosenttiin.

Kolmannessa lyhytkestoisessa lumelääkekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistui kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavia (10 – 17-vuotiaita) lapsia ja nuoria, ei osoitettu tehoa.

Tehon säilymisestä tai relapsien ehkäisystä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

Kliininen turvallisuus

Yllä kuvatuissa lyhytkestoisissa pediatriisissa ketiapiinitutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden (EPS) esiintyvyys vaikuttavaa lääkettä saaneiden ryhmässä oli 12,9 % vs. lumelääkettä saaneiden ryhmässä 5,3 % skitsofreniatutkimuksessa, ja vastaavat luvut olivat kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen tutkimuksessa 3,6 % vs. 1,1 % sekä masennusvaiheen tutkimuksessa 1,1 % vs. 0 %. Painonnousua $\geq 7\%$ lähtötilanteen kehon painosta vaikuttavan lääkkeen ryhmässä oli 17 %:lla ja lumelääkeryhmässä 2,5 %:lla skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen tutkimuksissa, ja vastaavat luvut masennusvaiheen tutkimuksissa olivat 13,7 % vs. 6,8 %. Itsemurhaan liittyvien tapahtumien esiintyvyys vaikuttavaa lääkettä saaneilla oli 1,4 % ja lumelääkettä saaneilla 1,3 % skitsofreniatutkimuksessa, ja vastaavat luvut olivat 1,0 % vs. 0 % kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihetta sairastavien tutkimuksessa, sekä 1,1 % vs. 0 % masennusvaihetta sairastavien tutkimuksessa. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavien tutkimuksen pidennetyssä hoidon jälkeisen seurantavaiheen aikana esiintyi lisäksi kahdella potilaalla kaksi itsemurhaan liittyvää tapahtumaa. Yksi näistä potilaista sai ketiapiinihoitoa tapahtuman sattuessa.

Pitkäaikainen turvallisuus

Lisätietoa turvallisuudesta saatiin 26 viikkoa kestäneestä, avoimesta lyhytaikaistutkimusten jatkotutkimuksesta (n = 380 potilasta), jossa ketiapiinia käytettiin joustavalla annostuksella 400–800 mg/vrk. Lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, ja heillä esiintyi ruokahalun lisääntymistä, ekstrapyramidaalioireita ja seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua useammin kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Painonnousun suhteen pitkän aikavälin normaalikasvuun suhteutettuna, kliinisesti merkitsevän muutoksen mittana käytettiin vakiopoikkeamaa 0,5 lähtötason painoindeksistä (BMI). Vähintään 26 viikon ajan ketiapiinia saaneista potilaista 18,3 % täytti tämän kriteerin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ketiapiini imeytyy hyvin suun kautta tapahtuvan annostuksen jälkeen. Quetiapine Accord saavuttaa ketiapiinin ja norketiapiinin plasman huippupitoisuutensa (T_{max}) noin 6 tuntia annostelun jälkeen. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin vakaan tilan huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta.

Ketiapiini ja norketiapiini noudattavat annoksesta riippuvaa farmakokineetiikkaa 800 mg:aan saakka kerran päivässä annosteltuna. Quetiapine Accord depottablettien pitoisuus/aika-kuvaajan alle jäävän alueen pinta-ala (AUC) kerran päivässä annosteltuna oli verrattavissa ketiapiinitablettien vastaaviin arvoihin annosteltaessa lääkettä samalla vuorokausiannoksella kahdesti päivässä, mutta vakaan tilan plasman huippupitoisuus (C_{max}) oli 13 % matalampi. Kun Quetiapine Accord-depottablettia verrataan ketiapiinitablettiin, norketiapiinin AUC oli 18 % matalampi.

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

Jakautuminen

Noin 83 % ketiapiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

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

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

Ketiapiinilla ja lukuisilla sen metaboliiteilla (norketiapiini mukaan luettuna) on havaittu olevan vähän inhiboivaa vaikutusta ihmisen sytokromi P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- ja 3A4-aktiivisuuksiin *in vitro*. *In vitro* CYP-entsyymejä inhiboiva vaikutus havaitaan vain pitoisuuksina, jotka ovat noin 5–50 kertaa suurempia kuin ihmisellä 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. Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin, sisältäen vähemmän kuin 5 % muuttumatonta lääkeainesta. Vapaan ketiapiinin ja 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 % alhaisempi kuin 18–65-vuotiailla.

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Maksan vajaatoiminta:

Ketiapiinin keskimääräinen puhdistuma plasmasta alenee keskimäärin 25 % henkilöillä, joilla on maksan toiminnan vajeus (stabiili alkoholin aiheuttama kirroosi). Koska ketiapiini metaboloituu suurelta osin maksassa, suurempia plasmapitoisuuksia voidaan olettaa olevan henkilöillä, joilla on maksan vajaatoimintaa ja annoksen tarkistus saattaa olla tarpeen näillä potilailla (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. Tavanomaisia annoksia käytettäessä 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 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.

Quetiapine Accord -valmisteen käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sarjassa *in vitro*- ja *in vivo* -genotoksisuustutkimuksia ei ollut merkkejä genotoksisuudesta. Kliinisesti merkittävillä altistustasoilla on havaittu koe-eläimissä seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa: rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; *cynomolgus*-apinoilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T₃-pitoisuuden alenemista ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän laskua; koirilla linssien sameutta ja kaihia. (Ks. lisätietoja kaihista ja linssien sameudesta, kohta 5.1.)

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Natriumkloridi

Povidoni K-30

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (silikonidioksidi & mikrokiteinen selluloosa)

Talkki

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Opadry II 85F540003 vaaleanpunaisen koostumus

Poly (-vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350 (E1521)

Talkki

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-Alu-läpipainopakkaus tai OPA/Alu/PVC-läpipainopakkaus. Pakkauskoot ovat 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 ja 100 tablettia/pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

30536

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.09.2014/08.05.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.07.2021