

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketipinor 25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ketipinor 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ketipinor 200 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ketipinor 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

25 mg tabl.: Yksi tabletti sisältää 25 mg ketiapiinia ketiapiinifumaraattina.  
100 mg tabl.: Yksi tabletti sisältää 100 mg ketiapiinia ketiapiinifumaraattina.  
200 mg tabl.: Yksi tabletti sisältää 200 mg ketiapiinia ketiapiinifumaraattina.  
300 mg tabl.: Yksi tabletti sisältää 300 mg ketiapiinia ketiapiinifumaraattina.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

100 mg tabl.: Yksi tabletti sisältää 19,7 mg laktoosia (monohydraattina).  
200 mg tabl.: Yksi tabletti sisältää 39,3 mg laktoosia (monohydraattina).  
300 mg tabl.: Yksi tabletti sisältää 59 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

25 mg tabl.: Ruskea/tummanpinkki, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, läpimitta 6 mm, jonka toisella puolella on merkintä 'OR41' ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.  
100 mg tabl.: Vaaleankeltainen, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, läpimitta 8 mm, jonka toisella puolella on merkintä 'OR411' ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.  
200 mg tabl.: Valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, läpimitta 11 mm, jonka toisella puolella on merkintä 'OR412' ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.  
300 mg tabl.: Valkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, pituus 19 mm, jonka toisella puolella on merkintä 'OR413' ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ketipinor on tarkoitettu käytettäväksi:

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Kullekin käyttöaiheelle on erilaiset annostusohjeet. Tästä syystä on varmistettava, että potilaat saavat

selvät ohjeet oikeasta annostuksesta omaan sairauteensa.

Ketipinor-tabletit voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai ilman.

### **Aikuiset:**

#### **Skitsofrenian hoito**

Skitsofrenian hoidossa Ketipinor 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 maniavaiheen hoidossa Ketipinor 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.

Vuorokausiannos sovitetaan kunkin potilaan hoitovasteen ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annokseen 200–800 mg vuorokaudessa. Useimmiten tehokas annos on 400–800 mg vuorokaudessa.

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

Ketipinor 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 aloitetaan kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön perehtyneiden lääkäreiden määräyksellä. Kliinisten tutkimusten perusteella voidaan annosta pienentää 200 mg:aan, jos potilaalla havaitaan siedettävyysongelmia.

#### **Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen esto**

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

#### **Iäkkäät potilaat:**

Ketiapiinin, 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, ja riippuu potilaan kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä. Ketapiinin keskimääräisen puhdistuman plasmasta on osoitettu vähenevän 30–50 % iäkkäillä verrattuna nuorempiin potilaisiin.

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

#### *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 vaja­toiminta:**

Annoksen sovittamista ei tarvita.

### **Maksan vajaatoiminta:**

Ketiapiini metaboloituu valtaosin maksassa. Tämän vuoksi ketiapiinia on annettava varoen erityisesti hoidon alussa potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta. Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, hoito aloitetaan annoksella 25 mg/vrk. Annosta lisätään 25–50 mg/vrk päivittäin, kunnes saavutetaan tehokas annos, huomioiden potilaan hoitovaste ja sietokyky.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten HIV-proteaaasin estäjien, atsolijohdannaisiin kuuluvien sieni-infektio lääkkeiden, erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin kanssa on vasta-aiheista (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.

#### **Pediatriiset potilaat**

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

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

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

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

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, potilaiden vointia pitää seurata tarkoin kunnes paranemista havaitaan. Yleinen kliininen kokemus on, että itsemurhan riski saattaa lisääntyä toipumisen varhaisessa vaiheessa.

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

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

Potilailla, joilla on aiemmin ollut itsetuhoisia tapahtumia tai joilla on merkittävässä määrin itsetuhoisia

ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suurentunut itsemurha-ajatusten ja -yritysten riski. Heitä pitää tarkkailla huolellisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa masennuslääkkeitä käytettiin psykiatrisissa häiriöissä aikuisille potilaille, osoitti itsemurhakäyttäytymisen riskin lisääntymistä alle 25-vuotiailla masennuslääkettä saaneilla potilailla verrattuna samanikäisiin lumelääkettä saaneisiin.

Lääkehoidossa olevia ja erityisesti korkean riskin potilaita on seurattava tarkasti varsinkin hoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) 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, veren sokeriarvoissa (ks. kohta hyperglykemia) ja rasva-arvoissa. Potilaan metaboliset muuttujat arvioidaan hoitoa aloitettaessa ja säännöllisesti hoidon aikana näissä muuttujissa tapahtuvien muutosten varalta. Heikentyneet arvot on hoidettava kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla (ks. myös kohta 4.8).

### **Ekstrapyramidaalioireet**

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

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

### **Tardiivi dyskinesia**

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

### **Uneliaisuus ja huimaus**

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

### **Ortostaattinen hypotensio**

Ketiapiinihoidon yhteydessä on esiintynyt ortostaattista hypotensiota ja siihen liittyvää huimausta (ks. kohta 4.8), joka uneliaisuuden tapaan on alkanut alkuvaiheen annostitrauksen aikana. Tämä voi lisätä tapaturmien (kaatumisen) 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. Ketapiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia lääkkeitä, ja joilla on ollut uniapnea tai joilla on uniapnean riski, kuten ylipainoisille/lihaville potilaille tai miehille.

### **Kouristuskohtaukset**

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

### **Maligni neuroleptioireyhtymä**

Ketiapiinin, kuten muidenkin psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä voi ilmetä maligni neuroleptioireyhtymä. Sen kliinisiin oireisiin kuuluvat kuume, psyykkisen tilan muutos, lihasjäykkyys, autonomiset oireet ja kohonnut kreatiinifosfokinaasi (ks. kohta 4.8). Tällaisissa tapauksissa ketiapiinin käyttö on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.

### **Vaikea neutropenia ja agranulosytoosi**

Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiilien määrä  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) on raportoitu ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmat vakavat neutropeniatapaukset on todettu ketiapiinihoidon aloittamista seuranneiden parin kuukauden aikana. Ilmeistä yhteyttä annokseen ei ole todettu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Mahdollisia neutropenian riskitekijöitä ovat muun muassa jo ennen hoitoa havaittava valkosolujen pieni määrä ja aiempi lääkkeen käytön aiheuttama neutropenia. Joitakin tapauksia on kuitenkin ilmennyt potilailla, joilla ei ole ennestään riskitekijöitä. Ketapiinihoito pitää lopettaa potilailta, joilla neutrofiilien määrä on  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Potilaita pitää tarkkailla tulehduksen merkkien ja oireiden varalta ja neutrofiilien määrää on seurattava (kunnes arvo on  $> 1,5 \times 10^9/l$ ) (ks. kohta 5.1).

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

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan välittömästi, jos agranulosytoosiin tai infektiin sopivia merkkejä tai oireita (esim. kuumetta, heikotusta, letargiaa tai kurkkukipua) ilmenee milloin tahansa Ketipinor-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 suositusten mukainen ketiapiinin käyttö saattaa johtaa antikolinergisiin haittavaikutuksiin, kun sitä käytetään samanaikaisesti muiden antikolinergisiä vaikutuksia omaavien lääkkeiden kanssa, ja yliannostustapauksissa. Ketapiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat lääkkeitä, joilla on antikolinergisiä (muskariinisia) vaikutuksia. Ketapiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai on ollut virtsaumpi, kliinisesti merkittävä eturauhasen liikakasvu, suolentukkeuma tai sen kaltainen tila, kohonnut silmänpaine tai ahdaskulmaglaukooma (ks. kohdat 4.5, 4.8, 4.9 ja 5.1).

## **Yhteisvaikutukset**

Ks. kohta 4.5.

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

## **Paino**

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

## **Hyperglykemia**

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

## **Rasva-aineet**

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

## **QT-ajan pidentyminen**

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteyhteenvedon mukaisessa käytössä ketiapiiniin ei ole liittynyt pysyvää absoluuttisen QT-ajan pidentymistä. 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 psykoosilääkkeiden 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 nekrolyysiä (TEN), akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), erythema multiformea (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 vaihtoehtoista hoitoa on harkittava.

### **Lääkehoidon lopettaminen**

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

### **Vanhusten dementiaan liittyvä psykoosi**

Ketiapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

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

Atyyppisten antipsykoottien meta-analyysissä todettiin, että iäkkäillä potilailla, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi, on suurempi riski kuolla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Kahdessa 10 viikon kestoisessa lumekontrolloidussa ketiapiinitutkimuksessa samanlaisella potilasjoukolla (n = 710; keski-ikä 83 vuotta; hajonta 56–99 vuotta) kuolleisuus oli ketiapiinilla hoidetuilla potilailla 5,5 % ja lumelääkeryhmässä 3,2 %. Näissä tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden kuolemat aiheutuivat monista syistä, jotka olivat odotettavissa tälle potilasryhmälle.

### **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 pitää käyttää varoen potilaille, joilla on riski sairastua aspiraatiokeuhkokuumeeseen.

### **Ummetus ja suolitukos**

Ummetus on suolitukoksen riskitekijä. Ketapiinin käytön yhteydessä on raportoitu ummetusta ja suolitukoksia (ks. kohta 4.8). 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 ketiapiinihoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

### **Haimatulehdus**

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

## Väärinkäyttö ja päihdekäyttö

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

## Muuta tietoa

Ketiapiinin yhteiskäytöstä valproaatin tai litiumin kanssa akuuteissa kohtalaisissa ja vaikeissa mania vaiheissa on saatavilla vain vähän tietoa. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tutkimustulokset osoittivat lääkkeiden additiivisen vaikutuksen viikolla 3.

## Apuaineet

Ketipinor 100, 200 ja 300 mg tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Sytokromi P450 (CYP) 3A4 on ensisijainen entsyymi, joka vastaa ketiapiinin sytokromi P450-välitteisestä metaboliasta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ketiapiinin (annos 25 mg) samanaikainen anto ketokonatsolin (CYP 3A4:n estäjä) kanssa aiheutti ketiapiinin AUC-arvon suurenemisen 5–8-kertaiseksi. Tästä johtuen ketiapiinin samanaikainen käyttö CYP 3A4:n estäjien kanssa on vasta-aiheinen. Greippimehua ei myöskään suositella käytettäväksi ketiapiinihoidon aikana.

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

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

Ketiapiinihoito aloitetaan maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla vasta sitten, kun lääkäri on harkinnut ketiapiinihoidon hyötyä verrattuna maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuviin riskeihin. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori korvataan ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti) (ks. kohta 4.4).

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

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei merkittävästi muuttunut annettaessa samanaikaisesti risperidonia tai



haloperidolia (antipsykootteja). Ketiapiinin ja tioridatsiinin samanaikainen käyttö lisäsi kuitenkin ketiapiinin puhdistumaa arviolta noin 70 %.

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut annettaessa samanaikaisesti simetidiiniä.

Samanaikaisesti annettuna ketiapiini ei vaikuttanut litiumin farmakokinetiikkaan.

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

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

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia yleisesti käytettävien kardiovaskulaarilääkkeiden kanssa ei ole tehty.

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

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

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

### Raskaus

#### *Ensimmäinen raskauskolmannes*

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

#### *Kolmas raskauskolmannes*

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

### Imetys

Ketiapiinin erittymistä äidinmaitoon koskevista julkaistuista raporteista saatujen hyvin vähäisten tietojen perusteella terapeuttisina annoksina käytetyn ketiapiinin erittyminen rintamaitoon näyttää vaihtelevan. Koska varmoja tietoja ei ole, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Ketipinor-hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

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

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

### 4.8 Haittavaikutukset

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

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

#### **Taulukko 1. Ketiapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset**

Haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $<1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$  ja  $<1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$  ja  $<1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $<1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden 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 suureneneminen <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> , trombosytopenia, anemia, trombosyytti arvojen pieneneminen <sup>13</sup>	Agranulosytoosi <sup>26</sup>		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot)		Anafylaktinen reaktio <sup>5</sup>	

<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>Umpieritys</i>		Hyperprolaktinemia <sup>1,5</sup> , kokonais-T <sub>4</sub> -pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , vapaan T <sub>4</sub> :n pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , kokonais-T <sub>3</sub> -pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , TSH-pitoisuuksien nousu <sup>24</sup>	Vapaan T <sub>3</sub> :n pitoisuuksien lasku <sup>24</sup> , hypotyreoosi <sup>21</sup>		Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Seerumin triglyseridipitoisuuksien nousu <sup>10, 30</sup> , kokonaiskolesteroli-pitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolin) nousu <sup>11, 30</sup> , HDL-kolesteroli-pitoisuuksien lasku <sup>17, 30</sup> , painon nousu <sup>8, 30</sup>	Lisääntynyt ruokahalu, verensokeriarvojen suureneneminen hyperglykemia-tilalle <sup>6, 30</sup>	Hyponatremia <sup>19</sup> , diabetes <sup>1,5</sup> , diabeteksen paheneminen	Metabolin oireyhtymä <sup>29</sup>		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Epänormaalit unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhokäyttäytyminen <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>4,16</sup> , sekavuustila			

<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>Sydän</i>		Takykardia <sup>4</sup> , sydämen-tykytys <sup>23</sup>	QT-ajan piteneminen <sup>1, 12, 18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			Kardio-myopatia ja sydänlihastulehdus
<i>Silmät</i>		Näköhäiriöt				
<i>Verisuonisto</i>		Ortostaattinen hypotensio <sup>4,16</sup>		Laskimotukos <sup>1</sup>		Aivohalvaus <sup>33</sup>
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Hengenahdistus <sup>23</sup>	Riniitti			
<i>Ruuansulatuselimistö</i>	Suun kuivuminen	Ummetus, dyspepsia, oksentelu <sup>25</sup>	Dysfagia <sup>7</sup>	Haimatulehdus <sup>1</sup> , suolitukos/ileus		
<i>Maksaja sappi</i>		Seerumin alaniini-aminotransferaasiarvojen (ALAT) nousu <sup>3</sup> , gamma-GT-pitoisuuksien suureneminen <sup>3</sup>	Seerumin aspartaatti-transaminaasiarvojen (ASAT) nousu <sup>3</sup>	Keltatauti <sup>5</sup> , maksatulehdus		
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>					Angioedeema <sup>5</sup> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>5</sup>	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, akuutti yleistynyt eksantemaattoinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					Rabdomyolyyysi	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Virtsauampi			

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinaisen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</i>						Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoire-yhtymä <sup>31</sup>
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Seksuaalinen toimintahäiriö	Priapismi, galaktorrea, rintojen turvotus, kuukautishäiriöt		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Lääkehoidon lopettamisoireet <sup>1,9</sup>	Lievä voimattomuus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume		Maligni neuroleptioireyhtymä <sup>1</sup> , hypotermia		
<i>Tutkimukset</i>				Lisääntynyt veren kreatiini-fosfokinaasi <sup>14</sup>		

1. Ks. kohta 4.4.
2. Uneliaisuutta saattaa esiintyä erityisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mikä kuitenkin yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.
3. Muutamilla ketiapiinia saavilla potilailla on havaittu oireettomia seerumin transaminaasi (ALAT, ASAT) tai gamma-GT -arvojen nousuja (muutos normaaliarvoista tasolle > 3 x viitearvojen yläraja milloin tahansa). Nämä arvot ovat yleensä korjautuneet ketiapiinihoidon jatkuessa.
4. Kuten muutkin adrenergisia alfa<sub>1</sub>-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi indusoida ortostaattista hypotoniaa, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillain potilailla pyörtymistä varsinkin alkuvaiheen annostitusjakson aikana (ks. kohta 4.4).
5. Haittavaikutusten esiintyvyyksivät perustuvat lääkkeen markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.
6. Paastoverensokeri  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) tai ei-paastoverensokeri  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) ainakin yhdessä tapauksessa.
7. Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen tutkimuksissa.
8. Painon nousu lähtötasoon verrattuna > 7 %. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
9. Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa, lumekontrolloiduissa, monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden esiintyminen vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
10. Triglyseridipitoisuus  $\geq 2,258$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (potilaat, ikä  $\geq 18$  vuotta) tai  $\geq 1,694$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran.
11. Kolesterolipitoisuus  $\geq 6,2064$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl) (potilaat, ikä  $\geq 18$  vuotta) tai  $\geq 5,172$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhden kerran. LDL-kolesterolin

- lisääntymistä  $\geq 0,769$  mmol/l ( $\geq 30$  mg/dl) on hyvin yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli  $\geq 1,07$  mmol/l ( $\geq 41,7$  mg/dl).
12. Katso teksti alapuolelta.
  13. Trombosyytit  $\leq 100 \times 10^9/l$  ainakin yhden kerran.
  14. Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiinifosfokinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligniin neuroleptioireyhtymään.
  15. Prolaktiiniarvot (potilaat > 18 vuotta): > 20 mikrog/l (> 869,56 pmol/l) miehillä; > 30 mikrog/l (> 1 304,34 pmol/l) naisilla, mihin aikaan tahansa.
  16. Voi johtaa kaatumiseen.
  17. HDL-kolesteroli: miehet < 1,025 mmol/l (< 40 mg/dl), naiset < 1,282 mmol/l (< 50 mg/dl) mihin aikaan tahansa.
  18. Potilaat, joilla korjattu QT-aika muuttui < 450 ms:sta  $\geq 450$  ms:iin ja pidentyminen oli  $\geq 30$  ms. Ketiapiinin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja esiintymistiheys potilailla, joiden muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, olivat samanlaisia sekä ketiapiinilla että lumelääkkeellä.
  19. Muutos >132 mmol/l:sta  $\leq 132$  mmol/l:aan vähintään kerran.
  20. Tapauksia itsetuhoisista ajatuksista ja itsetuhokäyttäytymisestä on raportoitu ketiapiinihoidon aikana tai heti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
  21. Ks. kohta 5.1.
  22. Hemoglobiiniarvojen lasku  $\leq 8,07$  mmol/l ( $\leq 130$  g/l) miehillä ja  $\leq 7,45$  mmol/l ( $\leq 120$  g/l) naisilla vähintään yhdellä mittauskerralla esiintyi 11 %:lla ketiapiiniryhmien potilaista kaikissa tutkimuksissa, myös avoimissa jatkotutkimuksissa. Näillä potilailla hemoglobiiniarvojen suurin lasku minään ajankohtana oli keskimäärin 15,0 g/l.
  23. Nämä raportit koskivat usein potilaita, joilla oli takykardiaa, huimausta, ortostaattista hypotensiota tai perussairautena sydäntauti tai hengityselimistön sairaus.
  24. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittävälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen missä tahansa tutkimuksessa. Kokonais- $T_4$  ja kokonais- $T_3$  -pitoisuuksien sekä vapaan  $T_4$ :n ja vapaan  $T_3$ :n pitoisuuksien muutosten määritelmänä oli < 0,8 x viitearvojen alaraja (pmol/l) ja TSH-arvon muutoksen määritelmänä > 5 mIU/l milloin tahansa.
  25. Perustuu oksentelun suurempaan esiintymistiheyteen iäkkäillä ( $\geq 65$ -vuotiailla) potilailla.
  26. Perustuu neutrofiiliarvojen muutokseen lähtötasolta  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  tasolle <  $0,5 \times 10^9/l$  milloin tahansa hoidon aikana ja potilaisiin, joilla oli vaikea neutropenia (<  $0,5 \times 10^9/l$ ) ja infektio kaikkien kliinisten ketiapiinitutkimusten aikana (ks. kohta 4.4).
  27. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväksi milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Eosinofiiliarvojen muutoksen määritelmänä on >  $1 \times 10^9/l$  milloin tahansa.
  28. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväksi milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Valkosoluarvojen muutoksen määritelmänä on  $\leq 3 \times 10^9/l$  milloin tahansa.
  29. Perustuu metabolista oireyhtymää koskeviin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiinitutkimuksissa.
  30. Joillakin potilailla todettiin kliinisissä tutkimuksissa useamman kuin yhden aineenvaihduntaparametrin (paino, verensokeri ja lipidiarvot) muuttumista (ks. kohta 4.4).
  31. Ks. kohta 4.6.
  32. Saattaa ilmetä hoitoa aloitettaessa tai pian sen jälkeen. Siihen saattaa liittyä matala verenpaine tai pyörtymistä. Esiintymistiheys perustuu kaikissa ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettuihin bradykardiaa ja siihen liittyviä tapahtumia koskeviin haittavaikutuksiin.
  33. Perustuu yhteen retrospektiiviseen ei-satunnaistettuun epidemiologiseen tutkimukseen.

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

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

### Pediatriiset 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

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

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

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Yliannostuksen yhteydessä ilmoitetut merkit ja oireet johtuivat yleensä vaikuttavan aineen tunnettujen farmakologisten vaikutusten korostumisesta. Niitä olivat uneliaisuus, sedaatio, takykardia, hypotensio ja antikolinergiset vaikutukset. Yliannostus saattaa pidentää QT-aikaa ja aiheuttaa kouristuskohtauksia, status epilepticuksen, rabdomyolyyisin, hengityslaman, virtsaummen, sekavuutta, deliriumin, agitaatiota, kooman tai kuoleman. Potilailla, joilla on vakava kardiovaskulaarinen sairaus, yliannostuksen vaikutusten riski saattaa olla tavallista suurempi (ks. kohta 4.4: Ortostaattinen hypotensio).

### **Yliannostuksen hoito**

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

Julkaistun kirjallisuuden perusteella potilaille, joilla on delirium ja agitaatiota ja selviä antikolinergisiä oireita, voidaan antaa 1-2 mg fysostigmiinia (jatkuva EKG-seurannassa). Tätä ei suositella standardihoidoksi, koska fysostigmiinilla on mahdollisesti negatiivinen vaikutus sydämen sähkönjohtumisnopeuteen. 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 pitää harkita.

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

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa on jatkettava potilaan toipumiseen asti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet; diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit ja oksepiinit, ATC-koodi: N05A H04.

#### **Vaikutusmekanismi**

Ketiapiini on atyyppinen antipsykoottinen aine. Ketiapiini ja sen ihmisplasman aktiivinen metaboliitti, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. 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 alttiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia (EPS) haittavaikutuksia verrattuna tavanomaisiin antipsykootteihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat merkityksettömässä määrin bentsodiatsepiinireseptoreihin, mutta 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<sub>1A</sub>-reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa Ketipinor-valmisteen 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. Ketapiini ei aiheuta dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen annostuksen jälkeen. Ketapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorit tehokkaasti. Ketapiinin vaikutus kohdistuu selektiivisesti limbiseen järjestelmään, koska pitkäaikaisen annostelun jälkeen saavutetaan depolarisaation salpaus mesolimbisissä, mutta ei dopamiinia sisältävissä nigrostriataalineuroneissa. Ketapiini aiheuttaa häviävän vähän dystoniaaipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömällä kapusiiniapinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen (ks. kohta 4.8).

## Kliininen teho

### Skitsofrenia

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

### Kaksisuuntainen mielialahäiriö

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

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

Hoitojakson viimeisen viikon ketiapiinin mediaanivuorokausihoitoannos potilailla, jotka saivat hoitovasteen, oli 600 mg/vrk ja noin 85 %:lla hoidolle vasteen saaneista 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, 300 mg:n ja 600 mg:n ketiapiiniannokset 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:n tai 600 mg:n

ketiapiiniannosta käyttäneiden potilasryhmien välillä.

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

Ketiapiinin yhteiskäyttöä mielialantasaajien kanssa taudin uusiutumisen ehkäisemisessä tutkittiin kahdessa tutkimuksessa potilailla, joilla oli maanisia, depressiivisiä tai sekamuotoisia vaihteita. Ketapiiniyhdistelmähoito verrattuna monoterapiahoitoon mielialantasaajilla oli parempi lisäten mielialatapahtumien (mania-, sekamuotoiset ja depressio-oireet) uusiutumiseen kuluvaa aikaa. Ketapiinin annos oli 400 mg–800 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen, yhdistettynä litium- tai valproaattihoitoon.

Kuuden viikon pituisessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin litiumin ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen yhdistelmää lumelääkkeen ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen 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 kuluvaa aikaa tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla. Potilaiden, joilla esiintyi mielialatapahtumia, määrä oli ketiapiiniryhmässä 91 (22,5 %), lumelääkeryhmässä 208 (51,5 %) ja litiumryhmässä 95 (26,1 %). Kun ketiapiinihoidolla vasteen saaneiden potilaiden parissa verrattiin ketiapiinihoitoa jatkaneita potilaita litiumhoitoon vaihtaneisiin potilaisiin, ei vaihto litiumiin vaikuttanut mielialatapahtumien uusiutumiseen kuluvaan aikaan pidentävästi.

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

### **Kliininen turvallisuus**

Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten 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 lumekontrolloiduissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusta ja vakavaa masennusta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyys ketiapiinilla oli suurempi lumelääkkeeseen verrattuna. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusta koskevissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinilla oli 8,9 % ja lumelääkkeellä 3,8 %. Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa vaikeassa masennuksessa ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys pitkävaikutteisella ketiapiinivalmisteella oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %. Lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa 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 (kuten akatisia, ekstrapyramidaalioireet, vapina, dyskinesia, dystonia, levottomuus, tahattomat lihassupistukset, psykomotorinen yliaktiivisuus ja lihasjäykkyys) ilmaantuvuus ei ylittänyt 4 %:a missään hoitoryhmässä.

Lyhytkestoisissa kiintein annoksin (50 mg/vrk–800 mg/vrk) suoritetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (kesto 3–8 viikkoa) keskimääräinen painonnousu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla vaihteli 0,8 kg:sta vuorokausiannoksella 50 mg 1,4 kg:aan vuorokausiannoksella 600 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksella 800 mg) verrattuna 0,2 kg:n nousuun lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Vähintään 7 %:n painonnousua ketiapiinilla hoidetuista oli 5,3 %:lla vuorokausiannoksella 50 mg ja 15,5 %:lla vuorokausiannoksella 400 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksilla 600 mg ja 800 mg) verrattuna nousuun 3,7 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Kuuden viikon pituinen satunnaistettu tutkimus, jossa verrattiin litiumin ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen yhdistelmää lumelääkkeen ja pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa osoitti, että pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen ja litiumin yhdistelmä aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (63 %) verrattuna pitkävaikutteisen ketiapiinivalmisteen 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 saaneiden ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmän potilaista. Uneliaisuutta ilmeni enemmän pitkävaikutteisesta ketiapiinivalmistesta ja litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (12,7 %) kuin pitkävaikutteisesta ketiapiinivalmistesta ja lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (5,5 %). Lisäksi suuremmalla osalla litiumia lisälääkkeenä saaneista potilaista (8,0 %) todettiin tutkimuksen päättyessä painon nousua ( $\geq 7\%$ ) kuin lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (4,7 %).

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

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

Kaikissa lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa, 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 %:lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista. Neutrofiiliarvon laskua tasolle  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  esiintyi yhtä usein (0,2 %) sekä ketiapiini- että lumeryhmien potilailla. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (lumelääkekontrolloidut, avoimet, aktiivista vertailuvalmistetta käyttäneet) potilailla, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , neutrofiilien määrän laskua ainakin kerran  $< 1,5 \times 10^9/l$  havaittiin 2,9 %:lla ja  $< 0,5 \times 10^9/l$  taas 0,21 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista.

Ketiapiinihoidon yhteydessä esiintyi kilpirauhashormoniarvojen annosriippuvaista pienenemistä. TSH-arvojen muutosten ilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 3,2 % ja lumeryhmässä 2,7 %. Samanaikaisten, mahdollisesti kliinisesti merkittävien  $T_3$ - tai  $T_4$ - ja TSH-arvojen muutoksia esiintyi harvinaisena näissä tutkimuksissa, eikä kilpirauhashormoneissa havaittuihin muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita aiheuttavaa hypotyreoosia.

Kokonais- $T_4$  -pitoisuuksien ja vapaan  $T_4$ :n pitoisuuksien pieneneminen oli suurimmillaan ketiapiinihoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Pitoisuudet eivät pienentyneet enempää pitkäaikaishoidon aikana. Ketiapiinihoidon lopettamisen yhteydessä kokonais- $T_4$  -pitoisuuksien ja vapaan  $T_4$ :n pitoisuuksien muutokset kumoutuivat noin kahdessa kolmanneksessa kaikista tapauksista hoidon kestosta riippumatta.

Kaihi/mykiön sameneminen

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

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

Tehoa ei osoitettu kolmannessa pitkävaikutteisella ketiapiinivalmisteella toteutetussa, lyhyessä lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa kaksisuuntaista mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavilla lapsilla ja nuorilla (10–17-vuotiailla).

Tehon säilymisestä tai relapsien ehkäisystä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

### Kliininen turvallisuus

Edellä kuvatuissa ketiapiinilla toteutetuissa lyhyissä pediatriisissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden määrä skitsofreniatutkimuksen aktiivista hoitoa saaneiden hoitohaarassa oli 12,9 % verrattuna 5,3 %:iin lumelääkettä saaneen hoitohaarassa potilaista, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihetta koskeneessa tutkimuksessa määrä oli vastaavasti 3,6 % ja 1,1 % ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa tutkimuksessa vastaavasti 1,1 % ja 0 %. Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanista vaihetta koskeneissa tutkimuksissa vähintään 7 % painon nousua lähtötilanteesta todettiin aktiivista hoitoa saaneiden hoitohaarassa 17 %:lla potilaista ja lumelääkettä saaneiden hoitohaarassa 2,5 %:lla potilaista ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneissa tutkimuksissa määrät olivat 13,7 % ja 6,8 %. Itsemurhiin liittyvien tapahtumien määrä skitsofreniatutkimuksessa aktiivista hoitoa saaneiden ryhmässä oli 1,4 % ja lumelääkettä saaneiden hoitohaarassa 1,3 %, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihetta koskeneessa tutkimuksessa määrät olivat 1,0 % ja 0 %, ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa tutkimuksessa 1,1 % ja 0 %. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa hoitovaiheen jälkeen toteutetussa pidennetyssä seurantavaiheessa todettiin lisäksi kaksi itsemurhaan liittynyttä 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 lisääntyneitä ruokahalua, ekstrapyramidaalioireita ja kohonneita seerumin prolaktiiniarvoja ilmoitettiin useammin lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Kun painon nousu suhteutettiin normaaliin pitkäaikaiseen kasvuun, kliinisesti merkittäväksi muutokseksi katsottiin painoindeksin (BMI) vähintään 0,5 SD:n suurentumaa lähtötilanteesta; ketiapiinia vähintään 26 viikkoa saaneista potilaista 18,3 % täytti tämän kriteerin.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Ketiapiini imeytyy hyvin ja metaboloituu suurimmalta osaltaan suun kautta tapahtuvan annon jälkeen. Ruoka ei merkittävästi vaikuta ketiapiinin biologiseen hyötyosuuteen. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin vakaan tilan molaarinen huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta. Ketapiini 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 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.

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 käytettäessä annoksia 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. Kuitenkaan erityisessä yhteisvaikutustutkimuksessa psykoottisilla potilailla ei havaittu sytokromi P450 -aktiivisuuden lisääntymistä ketiapiinin annon jälkeen.

### Eliminaatio

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

### Eritisyryhmät

#### *Sukupuoli*

Ketiapiinin kinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

puhdistuma-arvot ovat normaalialueella.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### Pediatriset potilaat

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Sarjassa *in vitro*- ja *in vivo*-genotoksisuustutkimuksia ei ollut merkkejä genotoksisuudesta. Kliinisesti merkittävillä altistustasoilla on havaittu koe-eläimissä seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa: rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; makakiapinoilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman  $T_3$ -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**

#### Tablettiydin 25 mg:n tabletti:

Selluloosa, mikrokiteinen  
Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni (K 30)  
Magnesiumstearaatti.

#### Tablettiydin 100, 200 ja 300 mg:n tabletit:

Selluloosa, mikrokiteinen  
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti  
Laktoosimonohydraatti  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Povidoni (K 30)  
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste 25 ja 100 mg:n tabletit:

Opadry II (Opadry II sisältää osittain hydrolysoitua polyvinyylialkoholia, makrogolia, talkkia, titaanidioksidia ja rautaoksideja).

Kalvopäällyste 200 mg ja 300 mg:n tabletit:

Opadry II (Opadry II sisältää osittain hydrolysoitua polyvinyylialkoholia, makrogolia, talkkia ja titaanidioksidia).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko ot**

Läpipainopakkaus:

25 mg: 6, 10, 30, 60 ja 100 tablettia.

100 mg, 200 mg ja 300 mg: 30, 60, 90 ja 100 tablettia.

PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus. Läpipainopakkaukset on pakattu pahvikoteloon.

Muovitölkki:

25 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg: 100 tablettia.

Polyteenimuovitölkki (HDPE) muovikorkilla.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

25 mg: 22190

100 mg: 22191

200 mg: 22192

300 mg: 25396

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

25 mg, 100 mg, 200 mg: 5. huhtikuuta 2007

300 mg: 12. lokakuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg: 29. syyskuuta 2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.12.2021



# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketipinor 25 mg filmdragerade tabletter  
Ketipinor 100 mg filmdragerade tabletter  
Ketipinor 200 mg filmdragerade tabletter  
Ketipinor 300 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

25 mg tabl.: En tablett innehåller 25 mg quetiapin som quetiapinfumarat.  
100 mg tabl.: En tablett innehåller 100 mg quetiapin som quetiapinfumarat.  
200 mg tabl.: En tablett innehåller 200 mg quetiapin som quetiapinfumarat.  
300 mg tabl.: En tablett innehåller 300 mg quetiapin som quetiapinfumarat.

### Hjälpämne med känd effekt:

100 mg tabl.: En tablett innehåller 19,7 mg laktos (i form av monohydrat).  
200 mg tabl.: En tablett innehåller 39,3 mg laktos (i form av monohydrat).  
300 mg tabl.: En tablett innehåller 59 mg laktos (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

25 mg tabl.: Brun/mörk rosa, rund, konvex, filmdragerad tablett, diameter 6 mm, märkt 'OR41' på ena sidan och inga märkningar på den andra sidan.  
100 mg tabl.: Ljusbgul, rund, konvex, filmdragerad tablett, diameter 8 mm, märkt 'OR411' på ena sidan och inga märkningar på den andra sidan.  
200 mg tabl.: Vit, rund, konvex, filmdragerad tablett, diameter 11 mm, märkt 'OR412' på ena sidan och inga märkningar på den andra sidan.  
300 mg tabl.: Vit, kapselformad, filmdragerad tablett, längd 19 mm, märkt 'OR413' på ena sidan och inga märkningar på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ketipinor är indicerat för:

- Behandling av schizofreni
- Behandling av bipolär sjukdom:
  - o Behandling av måttliga och svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom
  - o Behandling av allvarliga depressiva episoder vid bipolär sjukdom
  - o Förebyggande av återfall av maniska eller depressiva episoder vid bipolär sjukdom för patienter som tidigare reagerat 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.

Ketipinor-tabletterna kan tas tillsammans med eller utan föda.

#### **Vuxna:**

##### **Behandling av schizofreni**

Ketipinor tas två gånger per dag vid behandling av schizofreni. Dygnsdosen för de fyra första behandlingsdagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4). Fr.o.m. dag 4 titreras dosen inom det vanliga effektiva dosintervallet 300–450 mg per dygn. Dosen kan justeras enligt varje patients terapisvar och tolerans av läkemedlet till dosen 150–750 mg per dygn.

##### **Behandling av måttliga och svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom**

Ketipinor tas två gånger per dag vid behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom. Dygnsdosen för de fyra första behandlingsdagarna är 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) och 400 mg (dag 4). Efter detta får dosen justeras med högst 200 mg per dygn tills den 6:e behandlingsdagen, högst till 800 mg per dygn.

Dygnsdosen justeras enligt varje patients terapisvar och tolerans av läkemedlet till dosen 200–800 mg per dygn. En effektiv dos är oftast 400–800 mg per dygn.

##### **Behandling av allvarlig depressiv episod vid bipolär sjukdom**

Ketipinor tas en gång per dag till natten. Dygnsdosen för de fyra första behandlingsdagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4). Den rekommenderade dygnsdosen är 300 mg. I kliniska studier sågs ingen större effekt i patientgruppen som behandlades med dosen 600 mg jämfört med gruppen som behandlades med 300 mg (se avsnitt 5.1). Enstaka patienter har nytta av dosen 600 mg. Vid användning av doser över 300 mg inleds behandlingen enligt ordination av läkare med erfarenhet av bipolär sjukdom. Enligt kliniska studier kan dosen minskas till 200 mg om toleransproblem uppträder hos patienten.

##### **Förebyggande av återfall av bipolär sjukdom**

Patienter som reagerat på akut behandling av bipolär sjukdom med quetiapin kan fortsätta behandlingen med samma dos för att förebygga återfall av maniska, blandade eller depressiva symtom i samband med bipolär sjukdom. Beroende på patientens kliniska terapisvar och tolerans av behandlingen kan dosen vara 300–800 mg per dygn uppdelat i två doser. Det är viktigt att använda den lägsta effektiva dosen vid underhållsbehandlingen.

##### **Äldre patienter:**

Försiktighet ska iakttas vid användning av quetiapin liksom andra antipsykotika, särskilt i början av behandlingen hos äldre patienter. Tiden som krävs för dosjusteringen kan vara längre och den dagliga terapidosen mindre än hos yngre patienter, och dosen beror på patientens kliniska svar och tolerans. Genomsnittligt clearance av quetiapin från plasma har visat sig minska 30–50 % hos äldre patienter jämfört med yngre patienter.

Effekten och säkerheten vid behandling av depressiv episod vid bipolär sjukdom har inte påvisats hos patienter över 65 år.

##### *Pediatrik population*

Användning av quetiapin hos barn och unga under 18 år rekommenderas inte, eftersom data om användning av preparatet i denna åldersgrupp saknas. Resultat från placebokontrollerade kliniska studier presenteras i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2.

##### **Njursvikt:**

Dosjustering krävs inte.

### **Leversvikt:**

Quetiapin metaboliseras främst i levern. Quetiapin ska därför ges med försiktighet särskilt i början av behandlingen till patienter med leversvikt. Behandlingen inleds med dosen 25 mg/dygn hos patienter med leversvikt. Dosen höjs med 25–50 mg/dygn dagligen tills en effektiv dos uppnås, med hänsyn till patientens terapisvar och tolerans.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig användning med cytokrom P450 3A4-hämmare, såsom HIV-proteashämmare, antimykotika tillhörande azolderivat, erytromycin, klaritromycin och nefazodon är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Eftersom quetiapin har flera indikationer ska dess säkerhet utvärderas för varje patient på basis av diagnosen och den använda dosen.

#### **Pediatrik population**

Användning av quetiapin hos barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte, eftersom data om användning av preparatet i denna åldersgrupp saknas. 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, förhöjd prolaktinkoncentration i serum, kräkningar, rinit och synkope) eller kan få andra konsekvenser för barn och ungdomar (extrapyramidala symtom och irritabilitet). Därtill identifierades blodtryckshöjning hos barn och ungdomar som inte setts i studierna på vuxna. Man såg även förändringar i sköldkörtelns funktion hos barn och ungdomar.

Säkerheten vid långvarig quetiapinbehandling avseende tillväxt och mognad har inte studerats längre än 26 veckor. De långsiktiga effekterna på kognitiv och beteendemässig utveckling är okända.

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 samt bipolär sjukdom med manisk eller depressiv episod (se avsnitt 4.8).

#### **Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring**

Depressiva episoder av bipolär sjukdom är förknippade med en ökad risk för suicidtankar, självskadande beteende och suicid (suicid-relaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt (remission). Eftersom det är möjligt att förbättring inte sker i början av behandlingen (de första veckorna eller längre) ska patienten följas noggrant tills förbättring sker. Den generella kliniska erfarenheten är att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen.

På grund av den behandlade sjukdomens allmänt kända riskfaktorer ska även en möjlig risk för suicid-relaterade händelser efter abrupt avslutande av quetiapinbehandlingen beaktas.

Andra psykiatriska tillstånd som quetiapin ordineras för kan även vara förenade med en förhöjd suicidrisk. Dessa tillstånd kan förekomma samtidigt med episoder av svår depression. Samma försiktighetsåtgärder som iaktas vid behandling av patienter med episoder av svår depression ska därför iaktas vid behandling av patienter med andra psykiska störningar.

Patienter med suicid-relaterade händelser i anamnesen, eller som uppvisar en avsevärd grad av suicidtankar innan behandlingen inleds, är kända för att löpa större risk för suicidtankar och suicidförsök och måste övervakas noggrant under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska studier där antidepressiva medel användes hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar, visade en förhöjd risk för suicidbeteende hos patienter under 25 år som fick antidepressiva jämfört med patienter i samma ålder som fick placebo.

Patienterna, i synnerhet patienter med hög risk, ska övervakas noggrant under läkemedelsbehandlingen, speciellt i början av behandlingen och efter dosjusteringar. Patienter (och deras vårdnadshavare) ska informeras om behovet av att vara uppmärksam på klinisk försämring, suicidbeteende eller suicidtankar och ovanliga beteendeförändringar, och ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om sådana symtom uppträder.

I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier av patienter under 25 år med depressiva episoder vid bipolär sjukdom observerades en ökad risk för suicid-relaterade händelser hos dem som behandlades med quetiapin jämfört med patienter som behandlades med placebo (3,0 % respektive 0 %). En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med svår depression visade en ökad risk för självskaadebeteende och suicid hos patienter i åldern 25–64 år utan tidigare självskaadebeteende under användning av quetiapin med andra antidepressiva medel.

### **Metabol risk**

I kliniska studier har en försämrade metabol profil hos patienter observerats, såsom förändringar i vikt, glukosvärden i blodet (se avsnitt hyperglykemi) och lipidvärden. Patienternas metabola parametrar ska utvärderas då behandlingen inleds och regelbundet under behandlingen på grund av risken för förändringar av dessa parametrar. Försvagade värden ska behandlas på ett kliniskt ändamålsenligt sätt (se även avsnitt 4.8).

### **Extrapyramidala symtom**

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

I samband med användning av quetiapin har akatisi förekommit, kännetecknad av en subjektivt obehaglig eller ängslig rastlöshet och ett behov av att konstant röra sig med oförmåga att sitta eller stå stilla. Detta är mest sannolikt under de första behandlingsveckorna. För patienter som utvecklar dessa symtom kan en dosökning vara skadlig.

### **Tardiv dyskinesi**

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

### **Sömnighet och yrsel**

Behandling med quetiapin har förknippats med sömnighet och andra liknande symtom, såsom sedation (se avsnitt 4.8). I kliniska studier med behandling av patienter med depressiv episod vid bipolär sjukdom uppkom symtomdebuten vanligtvis inom de tre första behandlingsdagarna och var främst av mild eller måttlig intensitet. Patienter som får kraftig sömnighet kan behöva mer frekvent uppföljning under minst 2 veckor efter att symtomen uppkommit eller tills symtomen avtar. Även en möjlig utsättning av behandlingen ska övervägas.

### **Ortostatisk hypotension**

I samband med quetiapinbehandling har ortostatisk hypotension förekommit och associerad yrsel (se avsnitt 4.8), och liksom sömnighet uppstår det under den initiala dositeringen. Detta kan öka risken för olyckor (fall), särskilt hos äldre patienter. Därför ska patienter rådgas att vara försiktiga, tills de vänjer sig vid medicineringens möjliga effekter.

Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med någon känd kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom eller andra tillstånd som predisponerar för hypotension. Dosreduktion eller långsammare titreringshastighet ska övervägas särskilt om ortostatisk hypotension uppkommer hos patienter med 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 läkemedel och har sömnapné i anamnesen eller med risk för sömnapné, såsom patienter med övervikt/fetma eller män.

### **Krampanfall**

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

### **Malignt neuroleptikasyndrom**

Malignt neuroleptikasyndrom har setts i samband med antipsykotisk behandling, inklusive behandling med quetiapin. Kliniska symtom innefattar feber, förändrat psykiskt tillstånd, muskelstelhet, autonoma symtom och stegring av kreatinfosfokinase (se avsnitt 4.8). I dessa fall ska quetiapin sättas ut och lämplig behandling inledas.

### **Svår neutropeni och agranulocytos**

Svår neutropeni (neutrofilantal  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) har rapporterats i kliniska studier med quetiapin. De flesta fallen av allvarlig neutropeni har uppkommit inom de första behandlingsmånaderna med quetiapin. Det fanns inget tydligt dossamband. Erfarenhet efter marknadsintroduktion har visat att vissa fall var fatala. Möjliga riskfaktorer för neutropeni är bl.a. befintlig låg halt av vita blodkroppar innan behandlingen 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 värdet är  $> 1,5 \times 10^9/l$ ) (se avsnitt 5.1).

Neutropeni ska övervägas hos patienter med infektion eller feber, särskilt om det inte finns uppenbara predisponerande faktorer och ska behandlas enligt klinisk praxis.

Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera om tecken och symtom som tyder på agranulocytos eller infektion (t.ex. feber, svaghet, letargi eller halsont) uppkommer när som helst under behandlingen med Ketipinor. Räkning av vita blodkroppar och absolut neutrofilantal (ANC) ska utföras omedelbart hos dessa patienter, särskilt i frånvaro av andra predisponerande faktorer.

### **Antikolinerga (muskarina) effekter**

Norquetiapin, en aktiv metabolit av quetiapin, har måttlig eller stark affinitet för flera subtyper av muskarina receptorer. Därför kan användning av quetiapin med rekommenderade doser leda till antikolinerga biverkningar, då det används samtidigt med andra antikolinerga läkemedel och vid överdoseringsfall. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter som får läkemedel som har antikolinerga (muskarina) effekter. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter som har eller som tidigare haft urinretention, kliniskt signifikant prostatahypertrofi, tarmobstruktion eller liknande tillstånd, ökat intraokulärt tryck eller trångvinkelglaukom (se avsnitt 4.5, 4.8, 4.9 och 5.1).

### **Interaktioner**

Se avsnitt 4.5.

Samtidig administrering av quetiapin och en kraftig inducerare av leverenzym, såsom karbamazepin eller fenytoin, sänker signifikant plasmakoncentrationen av quetiapin. Det ska beaktas att detta kan påverka effekten av quetiapinbehandlingen. Quetiapinbehandling av patienter som använder leverenzyminducerare ska inledas först efter att läkaren vägt fördelarna med quetiapinbehandlingen mot riskerna vid utsättning av leverenzyminduceraren. Det är viktigt att alla justeringar av dosen av enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzymer (t.ex. natriumvalproat).

## **Vikt**

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

## **Hyperglykemi**

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

## **Lipider**

Förhöjda koncentrationer av triglycerider, LDL- och totalt kolesterol, samt sänkta koncentrationer av HDL-kolesterol har observerats i kliniska provningar med quetiapin (se avsnitt 4.8). Förändrade lipidkoncentrationer ska hanteras enligt klinisk praxis.

## **QT-förlängning**

I kliniska studier och vid användning i enlighet med produktresumén förknippades inte quetiapin med en bestående ökning av det absoluta QT-intervallet. 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 ska försiktighet iaktas då quetiapin förskrivs till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller med QT-förlängning i familjen. Försiktighet ska också iaktas när quetiapin antingen förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet, eller vid samtidig administrering av andra antipsykotika, särskilt hos äldre och 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 marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8). Hos patienter med misstänkt kardiomyopati eller myokardit ska utsättning av quetiapin övervägas.

## **Svåra hudreaktioner**

Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), erythema multiforme (EM), och läkemedelsinducerat hudutslag med eosinofili och systemiskt syndrom (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 eventuellt 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 behandling med quetiapin omedelbart avbrytas och alternativ behandling övervägas.

## **Utsättning**

Akuta utsättningssymtom såsom sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, svindel och irritabilitet har rapporterats efter abrupt utsättning av quetiapin. En gradvis utsättning under en period på minst 1–2 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 uteslutas för andra antipsykotika eller för andra patientgrupper. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

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

### **Äldre patienter med Parkinsons sjukdom och parkinsonism**

En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med svår depression visade en ökad risk för dödsfall hos patienter i åldern över 65 år. Detta samband förekom inte när patienter med Parkinsons sjukdom togs ur analysen. Försiktighet ska iakttas 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 i samband med användning av quetiapin (se avsnitt 4.8). Detta inkluderar rapporterade dödsfall hos patienter som löper större risk för tarmobstruktion, såsom patienter som får flera läkemedel samtidigt som minskar tarmmotiliteten eller kanske inte rapporterar symtom på förstoppning. Patienter med tarmobstruktion/ileus ska övervakas noga och behandlas akut.

### **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 ventrombos ska alla eventuella riskfaktorer för ventrombos identifieras före och under behandling med quetiapin och förebyggande åtgärder vidtas.

### **Pankreatit**

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

### **Felaktig användning och missbruk**

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

### **Ytterligare information**

Det finns begränsade data angående quetiapin i kombination med valproat eller litium vid behandling av akuta måttliga och svåra maniska episoder. Kombinationsbehandlingen tolererades ändå väl (se avsnitt 4.8 och 5.1). Resultaten visade en additiv effekt av läkemedlen i vecka 3.

### **Hjälpämnen**

Ketipinor 100, 200 och 300 mg tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

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

På grund av quetiapins primära effekter på det centrala nervsystemet ska 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 (CYP) 3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. I en interaktionsstudie på friska frivilliga sågs en 5–8-faldig ökning av AUC-värdet för quetiapin vid samtidig administrering av quetiapin (dos 25 mg) och ketokonazol (en CYP3A4-hämmare). Samtidig användning av quetiapin och CYP3A4-hämmare är därför kontraindicerat. Grapefruktjuice rekommenderas inte heller att användas under en quetiapinbehandling.

I en farmakokinetisk multipeldos-studie observerades att samtidig administrering av karbamazepin (en känd inducerare av leverenzym) under en quetiapinbehandling, ökade clearance av quetiapin signifikant. Denna ökning av clearance minskar systemisk exponering för quetiapin (mätt som AUC) till i genomsnitt 13 % av den exponering som ses vid administrering av enbart quetiapin, och en ännu kraftigare minskning sågs hos vissa patienter. Denna interaktion kan leda till lägre plasmakoncentrationer, vilket kan påverka effekten av quetiapinbehandlingen.

Samtidig användning av quetiapin och fenytoin (en annan mikrosomal enzyminducerare) gav kraftigt ökat clearance för quetiapin med ca 450 %.

Quetiapinbehandling av patienter som använder enzyminducerare ska inledas först då läkaren vägt fördelarna med quetiapinbehandlingen mot riskerna vid utsättande av behandlingen med enzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar vid användning av enzyminducerare sker gradvis. Vid behov ska enzyminduceraren ersättas med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t.ex. natriumvalproat) (se avsnitt 4.4).

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

Farmakokinetiken för quetiapin förändrades inte signifikant vid samtidig administrering av risperidon eller haloperidol (antipsykotika). Vid samtidig användning av quetiapin och tioridazin sågs ändå en ökning i quetiapin-clearance med ca 70 %.

Farmakokinetiken för quetiapin förändrades inte vid samtidig administrering med cimetidin.

Farmakokinetiken för litium påverkades inte vid samtidig administrering med quetiapin.

I en 6-veckors randomiserad studie där kombinationen litium och quetiapin depottablett jämfördes med kombinationen placebo och quetiapin depottablett hos vuxna patienter med akut mani, observerades en högre incidens av extrapyramidalsymtom relaterade händelser (särskilt tremor), sömnhet 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 kliniskt signifikant för någotdera av läkemedlen vid samtidig administrering. En retrospektiv studie på barn och ungdomar som fick valproat, quetiapin eller båda visade en högre incidens av leukopeni och neutropeni i kombinationsgruppen jämfört med monoterapigrupperna.



Egentliga interaktionsstudier med allmänt använda kardiovaskulära läkemedel har inte genomförts.

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

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

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

##### Graviditet

###### *Första graviditetstrimestern*

Den måttliga mängd data som publicerats om exponering under graviditet (d.v.s. 300–1 000 graviditetsutfall), inklusive enstaka rapporter och några observationsstudier, tyder inte på någon ökad risk för missbildningar orsakade av behandlingen. På basis av tillgängliga data kan ändå inte någon definitiv slutsats göras kring risken som behandlingen orsakar. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Quetiapin ska därför endast ges under graviditet om nyttan överväger de potentiella riskerna.

###### *Tredje graviditetstrimestern*

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive quetiapin) under graviditetens tredje 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, muskelhypertoni, muskelhypotoni, 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. Eftersom tillförlitliga data saknas måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Ketipinor 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 störa aktiviteter som kräver vaksamhet. Patienter bör därför undvika bilkörning eller användning av maskiner, tills deras individuella känslighet har utretts.

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste rapporterade biverkningarna för quetiapin ( $\geq 10\%$ ) är sömnhet, yrsel, huvudvärk, muntorrhet, utsättningssymtom, förhöjda triglyceridnivåer i serum, förhöjt totalt kolesterol (främst koncentrationen av LDL-kolesterol), sänkningar av 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 The 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>22</sup>	Leukopeni <sup>1, 28</sup> , minskat neutrofilantal, ökat eosinofilantal <sup>27</sup>	Neutropeni <sup>1</sup> , trombocytopeni, anemi, minskat trombocytantal <sup>13</sup>	Agranulocytos <sup>26</sup>		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet (bl.a. 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-koncentrationen <sup>24</sup>	Minskning av fritt T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hypotyreos <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>11, 30</sup> , sänkt HDL-kolesterol <sup>17,30</sup> , viktökning <sup>8, 30</sup>	Ökad aptit, blodglukosnivå förhöjd till hyperglykemi <sup>6,30</sup>	Hypонатremi <sup>19</sup> , diabetes <sup>1,5</sup> , försämring av diabetes	Metaboliskt syndrom <sup>29</sup>		
<i>Psykiska störningar</i>		Onormala drömmar och mardrömmar, suicid-tankar och suicid-beteende <sup>20</sup>		Somnambulism och relaterade reaktioner, t.ex. som att tala och äta i sömnen		

<b>Organ-system</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Mycket sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel <sup>4,16</sup> , sömnhet <sup>2,16</sup> , huvudvärk, extra-pyramidala symtom <sup>1,21</sup>	Dysartri	Kramper <sup>1</sup> , rastlösa ben syndrom, tardiv dyskinesi <sup>1,5</sup> , synkope <sup>4,16</sup> , förvirrings-tillstånd			
<i>Hjärtat</i>		Takykardi <sup>4</sup> , palpitationer <sup>23</sup>	QT-förlängning <sup>1</sup> , <sup>12,18</sup> , bradykardi <sup>32</sup>			Kardio-myopati och myokardit
<i>Ögon</i>		Syn-störningar				
<i>Blodkärl</i>		Ortostatisk hypotension <sup>4,16</sup>		Ventrombos <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> , förhöjd koncentration av gamma-GT <sup>3</sup>	Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) i serum <sup>3</sup>	Gulsot <sup>5</sup> , hepatit		

<b>Organ-system</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Mycket sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					Angioödem <sup>5</sup> , Stevens–Johnsons syndrom <sup>5</sup>	Toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedels-utlöst hudutslag med eosinofili och systemiskt symtom (DRESS), kutan vaskulit
<i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>					Rabdomyolys	
<i>Njurar och urinvägar</i>			Urin-retention			
<i>Graviditet, puerperium och perinatal-period</i>						Neonatalt utsättnings-syndrom <sup>31</sup>
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Sexuell dysfunktion	Priapism, galaktorré, bröstsvullnad, menstruationss störningar		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Utsättnings-symtom <sup>1,9</sup>	Mild asteni, perifert ödem, irritabilitet, feber		Malignt neuroleptika syndrom <sup>1</sup> , hypotermi		
<i>Under-sökningar</i>				Förhöjt kreatinfosfo-kinas i blod <sup>14</sup>		

1. Se avsnitt 4.4.
2. Sömnighet kan inträffa, särskilt under de första två behandlingsveckorna och försvinner vanligtvis vid fortsatt användning av quetiapin.

3. Asymtomatiska förhöjningar (förändring från normal nivå till > 3 x övre gränsen för referensvärdet vid någon tidpunkt) av serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT har observerats hos vissa patienter som behandlats med quetiapin. Dessa värden var i de flesta fall reversibla under fortsatt quetiapinbehandling.
4. Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorer kan quetiapin 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 frekvensen för dessa biverkningar bygger på data från läkemedelsuppföljning efter marknadsintroduktion.
6. Fastebloodsocker  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) eller icke fastande bloodsocker  $\geq 11,1$  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 depressiv episod vid bipolär sjukdom.
8. Baserat på > 7 % ökning i kroppsvikt från baslinjen. Förekommer främst under behandlingens första veckor hos vuxna.
9. Följande utsättningssymtom sågs mest frekvent i akuta, placebokontrollerade monoterapi studier, som utvärderade utsättningssymtom: sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, svindel och irritabilitet. Förekomsten av dessa symtom hade minskat signifikant 1 vecka efter utsättning.
10. Triglyceridkoncentration  $\geq 2,258$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (patienter, ålder  $\geq 18$  år) eller  $\geq 1,694$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl) (patienter under 18 år) vid åtminstone ett tillfälle.
11. Kolesterolkoncentration  $\geq 6,2064$  mmol/l ( $\geq 240$  mg/dl) (patienter, ålder  $\geq 18$  år) eller  $\geq 5,172$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) (patienter under 18 år) vid åtminstone ett tillfälle. En ökning av LDL-kolesterolvärdet på  $\geq 0,769$  mmol/l ( $\geq 30$  mg/dl) är en mycket vanlig observation. Den genomsnittliga förändringen hos dessa patienter var  $\geq 1,07$  mmol/l ( $\geq 41,7$  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 kreatinfosfokinase i blodet som inte var associerat med malignt neuroleptikasymptom.
15. Prolaktinnivåer (patienter > 18 år): > 20 mikrog/l (> 869,56 pmol/l) hos män; > 30 mikrog/l (> 1 304,34 pmol/l) hos kvinnor, oberoende av tidpunkt.
16. Kan leda till fallolyckor.
17. HDL-kolesterol: män < 1,025 mmol/l (< 40 mg/dl); kvinnor < 1,282 mmol/l (< 50 mg/dl) oberoende av tidpunkt.
18. Patienter som fått QTc-förändring från < 450 ms till  $\geq 450$  ms och med en  $\geq 30$  ms förlängning. I placebokontrollerade kliniska studier med quetiapin är den genomsnittliga förändringen och incidensen av patienter med en kliniskt signifikant förändring, 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 genast efter utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.4 och 5.1).
21. Se avsnitt 5.1.
22. En sänkning av hemoglobinvärdet  $\leq 8,07$  mmol/l ( $\leq 130$  g/l) hos män och  $\leq 7,45$  mmol/l ( $\leq 120$  g/l) hos kvinnor vid minst ett mätningstillfälle 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 gällde ofta patienter med takykardi, yrsel, ortostatisk hypotension eller hjärt- eller luftvägssjukdom som underliggande sjukdom.
24. Baserat på förändringar från normalt baslinjevärde till potentiellt kliniskt signifikant värde vid någon tidpunkt efter baslinje i alla studier. Koncentrationsförändringar av totalt T<sub>4</sub>, totalt T<sub>3</sub>, fritt T<sub>4</sub> och fritt T<sub>3</sub> definieras som < 0,8 x referensvärdets nedre gräns (pmol/l) och förändring av TSH definieras som > 5 mIE/l vid någon tidpunkt.
25. Baserat på den ökade frekvensen av kräkningar hos äldre patienter ( $\geq 65$  år).
26. Baserat på förändring av antal neutrofiler från  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  vid baslinje till <  $0,5 \times 10^9/l$  vid någon tidpunkt under behandlingen och baserat på patienter med svår neutropeni (<  $0,5 \times 10^9/l$ ) och infektion under alla kliniska provningar med quetiapin (se avsnitt 4.4).

27. Baserat på förändringar från normalt baslinjevärde till potentiellt kliniskt signifikant värde vid någon tidpunkt efter baslinje i alla studier. Förändringar i eosinofilantal definieras som  $> 1 \times 10^9/l$  vid någon tidpunkt.
28. Baserat på förändringar från normalt baslinjevärde till potentiellt kliniskt signifikant värde vid någon tidpunkt efter baslinje i alla studier. Förändringar i leukocytantal definieras som  $\leq 3 \times 10^9/l$  vid någon tidpunkt.
29. Baserat på biverkningsrapporter om metabolt syndrom från alla kliniska prövningar med quetiapin.
30. Hos vissa patienter observerades en förändring av mer än en av de metabola parametrarna (vikt, blodglukos och lipider) i kliniska studier (se avsnitt 4.4).
31. Se avsnitt 4.6.
32. Kan förekomma vid eller nära inledningen av behandlingen och kan vara förknippad med hypotension 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.

QT-förlängning, ventrikulära arytmier, plötslig oförklarlig död, hjärtstillestånd och *torsades de pointes* har rapporterats i samband med användning av antipsykotika och betraktas 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.

### Pediatrik population

De biverkningar som beskrivits ovan för vuxna kan även förekomma hos barn och ungdomar. Nedanstående tabell sammanfattar biverkningar som uppträder med högre frekvens hos barn och ungdomar (10–17 år) än i den vuxna populationen eller biverkningar som inte har identifierats i den vuxna populationen.

**Tabell 2. Biverkningar hos barn och ungdomar som uppkommit vid quetiapinbehandling, som förekommer med högre frekvens hos barn än hos vuxna eller som inte har identifierats i den vuxna populationen**

Biverkningsfrekvenserna presenteras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

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

1. Prolaktinnivåer (patienter under 18 år): män  $> 20$  mikrog/l ( $> 869,56$  pmol/l); kvinnor  $> 26$  mikrog/l ( $> 1130,428$  pmol/l) oberoende av tidpunkt. Hos mindre än 1 % av patienterna steg prolaktinnivån till  $> 100$  mikrog/l.
2. Baserat på kliniskt signifikanta förändringar över tröskelvärden (anpassade enligt kriterierna från amerikanska National Institutes of Health [NIH]) eller höjningar på  $> 20$  mmHg för

- systoliskt eller > 10 mmHg för diastoliskt blodtryck vid någon tidpunkt i två 3–6 veckor långa placebokontrollerade korttidsstudier med barn och ungdomar.
3. Observera: Frekvensen överensstämmer med den som observerats hos vuxna, men kan ha en annan klinisk betydelse för 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:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Rapporterade tecken och symtom i samband med en överdosering har i allmänhet varit förstärkningar av den aktiva substansens kända farmakologiska effekter och dessa var dåsighet, sedation, takykardi, hypotension och antikolinerga effekter. Överdoser kan leda till förlängt QT-intervall och orsaka krampanfall, *status epilepticus*, rabdomyolys, andningsdepression, urinretention, förvirring, delirium, agitation, koma eller död. Patienter med befintlig allvarlig kardiovaskulär sjukdom kan ha en högre risk för effekter av överdosering (se avsnitt 4.4 Ortostatisk hypotension).

### Behandling av överdosering

Det finns ingen specifik antidot mot quetiapin. Vid svåra fall ska möjligheten för att flera läkemedel är involverade beaktas. Intensivvårdsbehandling rekommenderas: patientens luftvägar hålls fria, tillräcklig syretillförsel och ventilation säkerställs samt det kardiovaskulära systemets funktion upprätthålls.

Baserat på publicerad litteratur kan patienter med delirium, agitation och tydliga antikolinerga symtom 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 överledningshastighet. Fysostigmin kan användas om det inte finns några avvikelser på EKG. Fysostigmin ska inte användas om patienten har arytmier, någon grad av hjärtblock eller breda QRS-komplex.

Även om förhindrad absorption vid överdosering inte har studerats kan magsköljning övervägas vid svåra fall, om det kan genomföras inom 1 timme efter läkemedelsintag. Administrering av aktivt kol ska övervägas.

Vid överdosering av quetiapin ska svårbehandlad hypotension behandlas med lämpliga åtgärder, t.ex. genom administrering av intravenös vätska och sympatomimetika. Användning av adrenalin och dopamin ska undvikas, eftersom stimulering av betareceptorer kan ge förvärrad hypotension vid quetiapininducerad alfablockad.

Noggrann medicinsk övervakning ska fortsättas tills patienten har återhämtat sig.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel; dibensodiazepiner, dibensoxazepiner och dibensotiazepiner, ATC-kod: N05AH04.

### **Verkningsmekanism**

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotikum. Quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin interagerar med ett flertal neurotransmittorreceptorer. Quetiapin och norquetiapin har affinitet till serotonin (5HT<sub>2</sub>) samt dopamin D<sub>1</sub>- och D<sub>2</sub>-receptorer i hjärnan. Receptorbindningen uppvisar större selektivitet för 5HT<sub>2</sub>-receptorer än för D<sub>2</sub>-receptorer, vilket antas bidra till quetiapins kliniska antipsykotiska egenskaper och låga benägenhet att orsaka extrapyramidala biverkningar (EPS) jämfört med typiska antipsykotika. Quetiapin och norquetiapin har ingen märkbar affinitet till bensodiazepinreceptorer men hög affinitet till histaminerga och adrenerga alfa1-receptorer och måttlig affinitet till adrenerga alfa2-receptorer. Quetiapin har också låg eller ingen affinitet för muskarina receptorer, medan norquetiapin har måttlig eller hög affinitet till flera olika muskarina receptorer, vilket kan förklara dess antikolinerga (muskarina) effekter. Norquetiapins hämning av noradrenalintransportören (NET) och partiella agonisteffekt på 5HT 1A-receptorer kan bidra till Ketipinors terapeutiska effekt som antidepressivum.

### **Farmakodynamisk effekt**

Quetiapin är aktiv i test avseende antipsykotisk aktivitet, såsom t.ex. undvikandebetingning. Det motverkar också effekten av dopaminagonister, studerat antingen med avseende på beteende eller neurofysiologi och ökar koncentrationen av dopaminmetaboliter, vilket anses vara ett neurokemiskt tecken på D<sub>2</sub>-receptorblockad.

I prekliniska test, med syfte att undersöka risk för extrapyramidala biverkningar, 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. Effekten av quetiapin riktas selektivitet mot det limbiska systemet genom depolariserande blockad av mesolimbiska men inte nigrostriatala dopamininnehållande neuroner vid kronisk administrering. Quetiapin orsakar minimal tendens för dystoni hos haloperidolsensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebus-apor 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 placebogrupperna med avseende på incidens av extrapyramidala biverkningar eller samtidig användning av antikolinergika. Inga tecken på ökning av extrapyramidala biverkningar eller samtidig användning av antikolinergika sågs i en placebokontrollerad studie med fasta quetiapindoser i intervallet 75–750 mg/dygn. Långtidseffekten av quetiapin med omedelbar frisättning på återfallsprevention vid schizofreni har inte verifierats i blindade kliniska prövningar. Öppna studier på patienter med schizofreni visade att quetiapin effektivt upprätthåller den kliniska förbättringen under fortsatt behandling av patienter som initialt svarade på behandlingen. Detta tyder på att quetiapin har någon form av långtidseffekt.

#### Bipolär sjukdom

I fyra placebokontrollerade kliniska studier användes quetiapindoser upp till 800 mg/dygn för behandling av måttliga eller svåra maniska episoder (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 incidens av extrapyramidala biverkningar eller samtidig användning av antikolinerga medel.

Vid behandling av måttliga eller svåra maniska episoder 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 gällande förebyggande av efterföljande maniska eller depressiva episoder. Data från kombinationsbehandling



med quetiapin och valproat eller litium vid akuta måttliga eller svåra maniska episoder (vid behandlingsvecka 3 eller 6) är begränsad; kombinationsbehandlingen tolererades ändå väl. Resultaten visade en additiv effekt i den 3:e behandlingsveckan. En annan studie visade inte någon additiv effekt i den 6:e behandlingsveckan.

Hos patienter som svarade på behandlingen var medeldosen quetiapin under behandlingsperiodens sista vecka 600 mg/dygn, och cirka 85 % av de patienter som svarade på behandlingen fick dygnsdoser i intervallet 400–800 mg.

I fyra kliniska studier med 8 veckors behandling av patienter med måttliga eller svåra depressiva episoder vid typ I eller typ II bipolär sjukdom var quetiapindoser på 300 mg och 600 mg signifikant effektivare än placebo för de relevanta effektmåten: genomsnittlig förbättring enligt MADRS-skalan och behandlingssvar definierat som minst 50 % förbättring i MADRS-skalans poängvärde från baslinjen. Det var ingen skillnad i effektstyrka mellan patientgrupperna som fick doserna 300 mg eller 600 mg quetiapin.

I två av de ovannämnda studierna visade uppföljningsfasen att långtidsbehandling av patienter som svarat på quetiapin 300 mg eller 600 mg 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 stämningsstabiliserare hos patienter med maniska, depressiva eller blandade episoder, visade sig kombinationsbehandling med quetiapin vara överlägsen monoterapi med stämningsstabiliserare avseende ökad tid till återfall av någon stämningsepisod (maniska, blandade och depressiva symtom). Quetiapin administrerades fördelat på två doser med en total dos på 400 mg–800 mg per dygn i kombination med litium eller valproat.

I en 6-veckors, randomiserad studie jämfördes kombinationen litium och långverkande quetiapinpreparat med kombinationen placebo och långverkande quetiapinpreparat hos vuxna patienter med akut mani. Skillnaden i genomsnittlig förbättring enligt YMRS-skalan mellan gruppen med litium som tillägg och gruppen med placebo som tillägg var 2,8 poäng och den procentuella skillnaden för dem som svarade på behandlingen (definierad som 50 % förbättring från baslinjen i YMRS-poängen) var 11 % (79 % i gruppen med litium som tillägg mot 68 % i gruppen med placebo som tillägg).

I en långtidsstudie (högst 2 års behandling) där återfallsprofylax utvärderades för patienter med maniska, depressiva eller blandade stämningsepisoder var quetiapin överlägsen placebo avseende ökad tid till återfall av någon stämningsepisod (maniska, blandade eller depressiva episoder) hos patienter med typ I bipolär sjukdom. Antalet patienter med en stämningsepisod var 91 (22,5 %) i quetiapingruppen, 208 (51,1 %) i placebogruppen och 95 (26,1 %) i litiumgruppen. När man jämförde behandlingsresultaten av fortsatt quetiapinbehandling med behandlingsresultaten vid preparatbyte till litium för patienter som svarat på quetiapin, verkar inte byte till litium leda till ökad tid till återfall av en stämningsepisod.

Kliniska prövningar har visat att quetiapin är effektivt vid behandling av schizofreni och mani när det ges två gånger per dag, trots att quetiapin har en farmakokinetisk halveringstid på ca 7 timmar. Detta stöds också av resultat från en positronemissionstomografi (PET)-studie och dessa visar att quetiapin blockerar 5HT<sub>2</sub>- och D<sub>2</sub>-receptorer i upp till 12 timmar. Säkerhet och effekt för högre dygnsdoser än 800 mg har inte studerats.

### **Klinisk säkerhet**

I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier av schizofreni och manisk episod vid bipolär sjukdom var den samlade förekomsten av extrapyramidala biverkningar jämförbar med placebo (schizofreni: 7,8 % för quetiapin och 8,0 % för placebobehandlade patienter; manisk episod vid bipolär sjukdom: 11,2 % för quetiapin och 11,4 % för placebobehandlade patienter). I placebokontrollerade kliniska

korttidsstudier av depression vid bipolär sjukdom och allvarlig depression sågs högre frekvens av extrapyramidala symtom hos quetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier av depression vid bipolär sjukdom var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 8,9 % för quetiapin jämfört med 3,8 % för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid svår depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 5,4 % för långverkande quetiapinpreparat och 3,2 % för placebo. I en placebokontrollerad korttidsstudie med monoterapi på äldre patienter med svår depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 9,0 % för långverkande quetiapinpreparat och 2,3 % för placebo. Både för depression vid bipolär sjukdom och vid svår depression översteg incidensen av de enstaka biverkningarna (såsom akatisi, extrapyramidala symtom, tremor, dyskinesi, dystoni, rastlöshet, ofrivilliga muskelsammandragningar, psykomotorisk hyperaktivitet och muskelstelhet) inte 4 % i någon behandlingsgrupp.

I placebokontrollerade korttidsstudier (varaktighet 3–8 veckor) med fast dos (50 mg/dygn–800 mg/dygn) varierade den genomsnittliga viktökningen för quetiapinbehandlade patienter mellan 0,8 kg för dygnsdosen 50 mg till 1,4 kg för dygnsdosen 600 mg (lägre viktökning för dygnsdosen 800 mg), jämfört med 0,2 kg för de placebobehandlade patienterna. Procentandelen quetiapinbehandlade patienter med en viktökning på minst 7 % var 5,3 % med dygnsdosen 50 mg och 15,5 % med dygnsdosen 400 mg (lägre viktökning för dygnsdoserna 600 mg och 800 mg) jämfört med 3,7 % för de placebobehandlade patienterna.

En 6-veckors, randomiserad studie av kombinationen litium och långverkande quetiapinpreparat jämfört med kombinationen placebo och långverkande quetiapinpreparat hos vuxna patienter med akut mani indikerade att kombinationen av långverkande quetiapinpreparat och litium orsakar fler biverkningar (63 %) jämfört med kombinationen långverkande quetiapinpreparat och placebo (48 %). Säkerhetsresultaten visade en högre incidens av extrapyramidala symtom i gruppen som fick litium som tillägg (16,8 %) jämfört med gruppen som fick placebo som tillägg (6,6 %). De flesta rapporterna bestod av tremor som rapporterades hos 15,6 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och hos 4,9 % av patienterna i gruppen som fick placebo som tillägg. Incidensen av sömnhet var högre i gruppen med långverkande quetiapinpreparat med litium som tillägg (12,7 %) jämfört med gruppen med långverkande quetiapinpreparat med placebo som tillägg (5,5 %). Dessutom hade en högre andel av de patienter som behandlades med litium som tillägg (8,0 %) en viktökning ( $\geq 7\%$ ) i slutet av studien jämfört med patienter med placebo som tillägg (4,7 %).

I långtidsstudier av förebyggande av återfall ingick en öppen period (mellan 4–36 veckor) under vilken patienterna behandlades med quetiapin; följt av en randomiserad utsättningsperiod under vilken patienterna randomiserades till quetiapin eller placebo. För patienter som randomiserades till quetiapin var den genomsnittliga viktökningen under den öppna perioden 2,56 kg och vid vecka 48 av den randomiserade perioden var den genomsnittliga viktökningen 3,22 kg, jämfört med 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 incidensen av cerebrovasculära biverkningar per 100 patientår inte högre för quetiapinbehandlade patienter än för placebobehandlade patienter.

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

I samband med quetiapinbehandlingen förekom en dosrelaterad reduktion av tyreoidhormonnivåer. Incidensen för förändringar av TSH-nivåer var 3,2 % för quetiapingruppen och 2,7 % för placebogruppen. Incidensen av samtida, potentiellt kliniskt signifikanta förändringar av både T<sub>3</sub>- eller T<sub>4</sub>- och TSH-nivåer i dessa studier var sällsynta och de observerade förändringarna av tyreoidhormonnivåerna var inte förknippade med kliniskt symtomatisk hypothyreos.

Reduktionen av total och fri T<sub>4</sub>-koncentration var som störst under de första 6 veckorna av quetiapinbehandlingen, och ingen ytterligare sänkning av koncentrationerna sågs under långtidsbehandling. I omkring 2/3 av samtliga fall har avbruten quetiapinbehandling medfört att effekterna på koncentrationen av totalt och fritt T<sub>4</sub> återgått, oavsett behandlingens längd.

#### Katarakt/linsgrumling

I en klinisk studie där risken för katarakt utvärderades genom att jämföra quetiapin (200–800 mg/dygn) med risperidon (2–8 mg/dygn) hos patienter med schizofreni eller schizoaffectiv sjukdom, förekom inte linsgrumling oftare i quetiapingruppen (4 %) än i risperidongruppen (10 %), då exponeringen pågick i minst 21 månader.

### **Pediatrik population**

#### Klinisk effekt

Effekt och säkerhet för quetiapin vid behandling av mani utvärderades i en 3-veckors placebokontrollerad studie (n=284 patienter från USA, i åldern 10–17 år). Cirka 45 % av patienterna hade dessutom diagnosen ADHD. Preparatet studerades också vid behandling av schizofreni i en 6-veckors placebokontrollerad studie (n=222 patienter, i åldern 13–17 år). I båda studierna uteslöts patienter med känd frånvaro av behandlingssvar på quetiapin. Inledningsdosen med quetiapinbehandlingen var 50 mg/dygn och dosen höjdes vid dag 2 till 100 mg/dygn. Därefter titrerades dosen till måldosen (mani 400–600 mg/dygn; schizofreni 400–800 mg/dygn) med doshöjningar på 100 mg/dygn per gång fördelat på två eller tre doser per dygn.

I manistudien var skillnaden i minsta kvadratmedelvärdet för förändringen från baslinjen av totalpoängen på Young Mania Rating Scale (YMRS) (aktiv substans minus placebo) -5,21 för quetiapindosen 400 mg/dygn och -6,56 för quetiapindosen 600 mg/dygn. Svarsfrekvenserna (YMRS-poängen sjönk  $\geq 50$  %) var 64 % för quetiapindosen 400 mg/dygn, 58 % för quetiapindosen 600 mg/dygn och 37 % för placebo.

I schizofrenistudien var skillnaden i minsta kvadratmedelvärdet för förändringen från baslinjen av totalpoängen på PANSS-skalan (aktiv substans minus placebo) -8,16 för quetiapindosen 400 mg/dygn och -9,29 för quetiapindosen 800 mg/dygn. Varken lågdos- (400 mg/dygn) eller högdosregim (800 mg/dygn) av quetiapinbehandling uppnådde en bättre svarsfrekvens än med placebo, då det definierades som  $\geq 30$  % sänkning från baslinjen av totalpoängen på PANSS. Både vid mani och vid schizofreni ledde högre doser till numeriskt lägre svarsfrekvenser.

I en tredje placebokontrollerad korttidsstudie med långverkande quetiapinpreparat som monoterapi hos barn och ungdomar (10–17 år) med depressiv episod vid bipolär sjukdom påvisades ingen effekt.

Det finns inga data angående upprätthållande av effekt eller prevention av återfall i denna åldersgrupp.

#### Klinisk säkerhet

I de pediatrika korttidsstudier med quetiapin som beskrivs ovan var frekvenserna av extrapyramidala symtom i den aktiva armen jämfört med placebo 12,9 % mot 5,3 % i schizofrenistudien, 3,6 % mot 1,1 % i studien av manisk episod vid bipolär sjukdom och 1,1 % mot 0 % i studien av depressiv episod vid bipolär sjukdom. Viktökningsfrekvenser på  $\geq 7$  % av baslinjevikten i den aktiva armen jämfört med placebo var 17 % mot 2,5 % i studierna av schizofreni och manisk episod vid bipolär sjukdom och 13,7 % mot 6,8 % i studien av depressiv episod vid bipolär sjukdom. Frekvenserna av suicidrelaterade händelser i den aktiva armen jämfört med placebo var 1,4 % mot 1,3 % i schizofrenistudien, 1,0 % mot 0 % i studien av manisk episod vid bipolär sjukdom och 1,1 % mot 0 %

i studien av depressiv episod vid bipolär sjukdom. Under en förlängd uppföljningsfas efter behandling i studien av depressiv episod vid bipolär sjukdom förekom ytterligare två suicidrelaterade händelser hos två patienter; varav en av dessa patienter fick quetiapin vid tidpunkten för händelsen.

### Långsiktig säkerhet

En 26-veckors, öppen förlängning av akutstudierna (n=380) med flexibel dos av quetiapin på 400–800 mg/dygn gav ytterligare säkerhetsdata. Ökningar av blodtrycket rapporterades hos barn och ungdomar, samt ökad aptit, extrapyramidala symtom och förhöjd prolaktinnivå i serum rapporterades i högre frekvens hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8). Då viktökningen justerades för normal tillväxt under längre tid, ansågs en kliniskt signifikant förändring vara en ökning på minst 0,5 standardavvikelser från baslinjen för kroppsmasseindex (BMI); hos patienter som behandlats med quetiapin i minst 26 veckor uppfyllde 18,3 % 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 föda. Den maximala molära koncentrationen av den aktiva metaboliten norquetiapin är vid steady-state 35 % av den motsvarande koncentrationen för quetiapin. Farmakokinetiken för quetiapin och norquetiapin är linjär över det godkända doseringsintervallet.

### Distribution

Cirka 83 % av quetiapin binds till plasmaproteiner.

### Metabolism

Tillförsel av radioaktivt märkt quetiapin visar att det metaboliseras i hög grad i levern och att under 5 % av läkemedelssubstansen utsöndras oförändrat med urinen eller 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 elimineras huvudsakligen via CYP 3A4.

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

Quetiapin och flera av dess metaboliter (inklusive norquetiapin) har visats vara svaga hämmare av humana cytokrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- och 3A4-aktivitet *in vitro*. CYP-hämning *in vitro* observeras endast vid koncentrationer ca 5–50 gånger högre än de som observeras vid ett dosintervall på 300–800 mg/dygn 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 elimineringen hos quetiapin är ca 7 timmar och på motsvarande sätt är halveringstiden för elimineringen hos norquetiapin ca 12 timmar. Den genomsnittliga molära dosfraktionen som utsöndras i urinen av fritt quetiapin och den aktiva plasmametaboliten norquetiapin är < 5 %.

### Särskilda patientgrupper

#### *Kön*

Kinetiken för quetiapin skiljer sig inte mellan män och kvinnor.

#### *Äldre patienter*

Genomsnittligt clearance för quetiapin hos äldre är ca 30–50 % lägre än hos 18–65 åringar.

#### *Njursvikt*

Genomsnittligt plasmaclearance för quetiapin reducerades med ca 25 % hos patienter med svår njursvikt (kreatininclearance mindre än 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), men individuella clearancevärden låg inom normalintervallet.

#### *Leversvikt*

Genomsnittligt plasmaclearance för quetiapin minskar med ca 25 % hos personer med leversvikt (stabil alkoholinducerad cirros). Högre plasmakoncentration kan förväntas hos patienter med leversvikt, eftersom quetiapin i hög grad metaboliseras i levern. Dosbestämningar kan vara nödvändiga för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

#### Pediatrik population

Farmakokinetisk data samlades genom att administrera quetiapin 400 mg/dygn två gånger per dygn till 9 barn (ålder 10–12 år) och 12 ungdomar med stabil vårdbalans. Vid steady-state var de dosnormaliserade plasmanivåerna av quetiapin hos barn och ungdomar (10–17 år) generellt sett jämförbara med den hos vuxna, även om C<sub>max</sub>-värden hos barn låg i den övre delen av det intervall som observerats hos vuxna. AUC och C<sub>max</sub>-värden för den aktiva metaboliten, norquetiapin var hos barn (10–12 år) cirka 62 % respektive 49 % och hos ungdomar (13–17 år) 28 % respektive 14 % högre jämfört med vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

I en embryofetal toxicitetsstudie på kanin ökade den fetala incidensen av karpal-/tarsalkrökning. Denna effekt uppträdde i närvaro av uppenbara effekter hos modern, såsom minskad viktökning. Dessa effekter observerades vid exponeringsnivåer hos modern 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 råttor sågs marginellt minskad fertilitet hos hanar och pseudodräktighet, utdragna diöstrusperioder, ökade prekoitala intervall och minskad dräktighetsfrekvens. Dessa effekter associeras med förhöjda prolaktinnivåer och är inte direkt relevanta för människa på grund av artskillnader i hormonell reglering av reproduktionen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna 25 mg tablett:

Cellulosa, mikrokristallin  
Kroskarmellosnatrium  
Povidon (K 30)  
Magnesiumstearat.

#### Tablettkärna 100, 200 och 300 mg tabletter:

Cellulosa, mikrokristallin  
Kalciumvätefosfatdihydrat  
Laktosmonohydrat  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Povidon (K 30)

Magnesiumstearat.

Filmdragering 25 och 100 mg tabletter:

Opadry II (Opadry II innehåller delvis hydrolyserat polyvinylalkohol, makrogol, talk, titandioxid och järnoxider).

Filmdragering 200 mg och 300 mg tabletter:

Opadry II (Opadry II innehåller delvis hydrolyserat polyvinylalkohol, makrogol, talk och titandioxid).

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda temperaturanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning:

25 mg: 6, 10, 30, 60 och 100 tabletter.

100 mg, 200 mg och 300 mg: 30, 60, 90 och 100 tabletter.

PVC/PVDC/aluminiumblisterförpackning: Blisterförpackningarna är packade i en pappkartong.

Plastburk:

25 mg, 100 mg, 200 mg och 300 mg: 100 tabletter.

Polyetenplastburk (HDPE) med plastkork.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

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

25 mg: 22190

100 mg: 22191

200 mg: 22192

300 mg: 25396

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

Datum för det första godkännandet:

25 mg, 100 mg, 200 mg: 5 april 2007

300 mg: 12 oktober 2009

Datum för den senaste förnyelsen:

25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg: 29 september 2015

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

16.12.2021