

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapin Mylan 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapin Mylan 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapin Mylan 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapin Mylan 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Quetiapin Mylan 25 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 25 mg ketiapiinia, ketiapiinifumaraattina.

Quetiapin Mylan 100 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 100 mg ketiapiinia, ketiapiinifumaraattina.

Quetiapin Mylan 200 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 200 mg ketiapiinia, ketiapiinifumaraattina.

Quetiapin Mylan 300 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 300 mg ketiapiinia, ketiapiinifumaraattina.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Quetiapin Mylan 25 mg tableteissa: laktoosimonohydraattia 4,50 mg ja natriumia noin 0,22 mg
Quetiapin Mylan 100 mg tableteissa: laktoosimonohydraattia 18,00 mg ja natriumia noin 0,87 mg
Quetiapin Mylan 200 mg tableteissa: laktoosimonohydraattia 36,00 mg ja natriumia noin 1,74 mg
Quetiapin Mylan 300 mg tableteissa: laktoosimonohydraattia 54,00 mg ja natriumia noin 2,61 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

25 mg tabletit:

Persikanvärinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Q”.

100 mg tabletit:

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Q” ja ”100”.

200 mg tabletit:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Q” ja ”200”.

300 mg tabletit:

Valkoinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Q” ja ”300” jakourteen eri puolille.

Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ketiapiini on tarkoitettu

- skitsofrenian hoitoon
- kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon:
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniavaiheiden hoito
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön vakavien depressiivisten vaiheiden hoito
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen esto potilaille, jotka ovat aiemmin reagoineet ketiapiinihoidolle.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus vaihtelee eri käyttöaiheissa. Siksi on varmistettava, että potilaat saavat selkeät ohjeet oikeasta annostuksesta oman sairautensa hoidossa.

Aikuiset

Skitsofrenian hoito

Skitsofrenian hoidossa ketiapiini annostellaan kaksi kertaa vuorokaudessa. 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 tulee titrata tavanomaiselle tehokkaalle annosalueelle 300–450 mg vuorokaudessa. Annos voidaan muuttaa kunkin potilaan hoitovasteen ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annokseksi 150–750 mg vuorokaudessa.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten tai vaikeiden maniavaiheiden hoito

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheen hoidossa ketiapiini annostellaan kaksi kertaa vuorokaudessa. Neljän ensimmäisen hoitopäivän vuorokausiannos on 100 mg (1. päivä), 200 mg (2. päivä), 300 mg (3. päivä) ja 400 mg (4. päivä).

Tämän jälkeen annosta saa suurentaa korkeintaan 200 mg:lla vuorokaudessa kuudenteen hoitopäivään asti, korkeintaan 800 mg:aan vuorokaudessa.

Annos voidaan muuttaa kunkin potilaan hoitovasteen ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annokseksi 200–800 mg vuorokaudessa. Useimmiten tehokas annos on 400–800 mg vuorokaudessa.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön vakavien depressiivisten vaiheiden hoito

Ketiapiini annostellaan kerran vuorokaudessa nukkumaan mentäessä. 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 havaittu lisähyötyä potilasryhmässä, joka sai ketiapiinia 600 mg/vrk verrattuna ryhmään, joka sai 300 mg/vrk (ks. kohta 5.1). Yksittäiset potilaat voivat hyötyä annoksesta 600 mg. Yli 300 mg:n annoksia käytettäessä hoito aloitetaan kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön perehtyneen lääkärin määräyksellä. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että annoksen pienentämistä vähintään 200 mg:aan voidaan harkita yksittäisten potilaiden kohdalla sietokyvyn mukaan.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen esto

Maanisten, sekamuotoisten ja depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estossa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla, joilla ketiapiinihoito on tehonnut akuutissa vaiheessa, hoitoa tulisi jatkaa samalla annoksella. Vuorokausiannos sovitetaan kunkin potilaan hoitovasteen ja sietokyvyn mukaan annokseksi 300 mg–800 mg/vrk annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa. Ylläpitohoidossa on tärkeää käyttää pienintä tehokkainta annosta.

Iäkkäät

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

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

Pediatriset potilaat

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot tästä ikäryhmästä puuttuvat. Saatavilla olevat tulokset plasebokontrolloiduista tutkimuksista on esitetty kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Ketiapiini metaboloituu pääosin maksassa. Tämän vuoksi ketiapiinia on annettava varoen potilaille, joilla on todettu maksan vajaatoiminta, erityisesti hoidon alussa. Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, hoito aloitetaan annoksella 25 mg vuorokaudessa. Annosta suurennetaan päivittäin 25–50 mg/vrk tehokkaaseen annokseen asti riippuen potilaan hoitovasteesta ja sietokyvystä.

Antotapa

Ketiapiini voidaan ottaa ruuan kanssa tai ruokailujen välillä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska ketiapiinilla on useita käyttöaiheita, turvallisuusprofiili on otettava huomioon yksittäisen potilaan diagnoosin ja annettavan annoksen mukaan.

Pediatriset potilaat

Ketiapiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Ketiapiinilla tehdyt kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että aikuisilla osoitetun tunnetun turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) lisäksi lapsilla ja nuorilla esiintyi yleisemmin tiettyjä haittavaikutuksia aikuisiin verrattuna (ruokahalun lisääntyminen, kohonnut seerumin prolaktiini, oksentelu, riniitti ja pyörtyminen) tai ne saattavat vaikuttaa lapsiin ja nuoriin eri tavalla kuin aikuisiin (ekstrapyramidaalioireet ja ärtyneisyys). Lisäksi lapsilla ja nuorilla havaittiin yksi haittavaikutus (verenpaineen kohoaminen), jota ei aiemmin ole havaittu aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Lapsilla ja nuorilla on havaittu myös muutoksia kilpirauhasen toimintakokeissa.

Tämän lisäksi ketiapiinihoidon pitkäaikaisia turvallisuusvaikutuksia kasvuun ja kypsymiseen ei ole tutkittu yli 26 viikon ajan. Pitkäaikaisvaikutukset kognitiiviseen kehitykseen ja käyttäytymisen kehitykseen eivät ole tiedossa.

Plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa lapsilla ja nuorilla ketiapiini liitettiin lisääntyneeseen ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyyteen verrattuna plaseboryhmään hoidettaessa skitsofreniaa ja

kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihetta ja depressiivistä vaihetta (ks. kohta 4.8).

Itsemurha/itsetuhoiset ajatukset ja kliinisen tilan heikkeneminen

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

Hoidettavan sairauden tunnettujen riskitekijöiden vuoksi on hoitavan lääkärin lisäksi otettava huomioon mahdollinen itsemurhaan liittyvien tapahtumien riski äkillisen ketiapiinihoidon keskeyttämisen yhteydessä.

Muihin psyykkisiin tiloihin, joihin ketiapiinia määrätään, voi myös liittyä suurentunut itsetuhoisten tapahtumien vaara. Lisäksi nämä tilat voivat esiintyä samanaikaisesti vaikeiden masennusjaksojen kanssa. Siten samoja varotoimenpiteitä on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on muita psyykkisiä häiriöitä, kuin hoidettaessa vaikeista masennusjaksoista kärsiviä potilaita.

Potilailla, joilla on anamneesissa itsetuhoisia tapahtumia, tai potilailla, joilla on merkittäviä itsemurhan suunnitteluun liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloittamista, on tunnetusti suurempi itsemurha-ajatusten tai itsemurhayritysten vaara, ja näitä potilaita on seurattava tarkasti hoidon aikana. Plasebokontrolloitujen, aikuisille psyykkisiä häiriöitä sairastaville potilaille tehtyjen kliinisten masennuslääketutkimusten meta-analyysi osoitti, että itsemurhakäyttäytymisen vaara oli suurempi masennuslääkkeitä saavilla potilailla verrattuna plaseboa saaviin potilaisiin tutkittavien potilaiden ollessa alle 25-vuotiaita.

Tarkka potilaiden ja erityisesti riskipotilaiden seuranta on tarpeen lääkähoidon aikana erityisesti hoidon aloitusvaiheessa ja annosmuutosten jälkeen. Potilaille (ja potilaiden hoitajille) on ilmoitettava tarpeesta seurata kliinistä pahenemista, itsemurhakäyttäytymistä tai -ajatuksia ja epätavallisia käyttäytymismuutoksia ja tarpeesta hakeutua lääkärinhoitoon välittömästi, jos oireita ilmenee.

Lyhyemmissä plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaville potilaille, joilla oli vaikeita masennusjaksoja, havaittiin suurentunut itsetuhoisten tapahtumien vaara nuorilla aikuispotilailla (alle 25-vuotiailla), joita hoidettiin ketiapiinilla, verrattuna plasebolla hoidettuihin (3,0 % vs. 0 %). Vaikea-asteista masennusta sairastavien potilaiden ketiapiinihoitoa koskeneessa populaatiopohjaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa osoitettiin, että itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan riski oli suurempi 25–64-vuotiailla potilailla, joilla ei ollut ilmennyt itsensä vahingoittamista ketiapiinin ja muiden masennuslääkkeiden samanaikaisen käytön aikana.

Metabolinen riski

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

Ekstrapyramidaalioireet

Plasebokontrolloiduissa aikuisille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ketiapiiniin liitettiin lisääntynyt ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyys verrattuna plaseboon hoidettaessa potilaita kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaikeassa masennusvaiheessa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Ketiapiinin käyttöön on liittynyt akatisiaa, jolle on tyypillistä subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava levottomuus ja tarve liikkua usein, mihin liittyy kyvyttömyys istua tai seisoa paikallaan. Tämä ilmenee todennäköisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Potilailla, joille näitä oireita kehittyi, annoksen suurentaminen voi olla kohtalokasta.

Tardiivi dyskinesia

Jos tardiivin dyskinesian merkkejä ja oireita ilmenee, ketiapiinihoidon keskeyttämistä tai annoksen

pienentämistä tulee harkita. Tardiivin dyskinesian oireet voivat pahentua tai jopa ilmaantua hoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Uneliaisuus ja heitehuimaus

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

Ortostaattinen hypotensio

Ketiapiinihoitoon liittyy ortostaattista hypotensiota ja siihen liittyvää heitehuimausta (ks. kohta 4.8), jotka alkavat uneliaisuuden tavoin yleensä aloitusannoksen titrauksen yhteydessä. Tämä voi lisätä tahattoman loukkaantumisen (kaatumisen) esiintyvyyttä erityisesti iäkkäillä potilailla. Siksi potilaita on neuvottava varovaisuuteen, kunnes he ovat tottuneet lääkkeen mahdollisiin vaikutuksiin.

Ketiapiinia tulee käyttää 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 esiintyvyyttä potilailla, joilla on anamneesissa kouristuskohtaushäiriö, ei tunneta. Kuten muidenkin antipsykoottien kanssa, varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on ollut kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8).

Maligni neuroleptioireyhtymä

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

Vaikea neutropenia ja agranulosytoosi

Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiilien määrä $< 0,5 \times 10^9/l$) on raportoitu ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmat vakavat neutropeniatapaukset on todettu ketiapiinihoitoa seuranneiden parin kuukauden aikana. Ilmeistä yhteyttä annokseen ei todettu. Markkinoille tulon jälkeisen 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 tulisi lopettaa potilailla, joilla neutrofiilimäärä on $< 1,0 \times 10^9/l$. Potilaita on tarkkailtava tulehduksen merkkien ja oireiden varalta ja neutrofiilien määrää seurattava (kunnes arvo on $< 1,5 \times 10^9/l$). (Ks. kohta 5.1)

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

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan välittömästi, jos agranulosytoosiin tai infekioon sopivia merkkejä tai oireita (esim. kuumetta, heikotusta, letargiaa tai kurkkukipua) ilmenee milloin tahansa ketiapiinihoidon aikana. Tällaisille potilaille on tehtävä pikaisesti valkosolulaskenta ja heiltä on tutkittava neutrofiilien

absoluuttinen määrä erityisesti silloin, kun muita altistavia tekijöitä ei ole.

Antikolinergiset (muskariiniset) vaikutukset

Ketiapiinin aktiivinen metaboliitti norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptorin alatyyppeihin. Tämän vuoksi suositusannosten 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, 5.1 ja 4.9).

Yhteisvaikutukset

Ks. kohta 4.5.

Ketiapiinin käyttäminen samanaikaisesti voimakkaan maksaentsyymien indusorin, kuten karbamatsepiinin tai fenytoiinin, kanssa pienentää ketiapiinin plasmapitoisuuksia merkittävästi, mikä voi vaikuttaa ketiapiinihoidon tehokkuuteen. Ketapiinihoito aloitetaan maksaentsyymien indusoreja käyttävillä potilailla vasta sitten, kun lääkäri on harkinnut ketiapiinihoidon hyötyä verrattuna maksaentsyymien indusorien lopettamisesta aiheutuviin riskeihin. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymien indusorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymien indusori pitää korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaattilla).

Paino

Painon nousua on raportoitu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla, ja sitä tulee seurata ja hoitaa kliinisesti tarkoituksenmukaisesti sekä käytössä olevien psykoosin hoito-ohjeiden mukaisesti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Hyperglykemia

Hyperglykemiaa ja diabeteksen kehittymistä tai pahenemista, johon on ajoittain liittynyt ketoasidoosi tai kooma, on todettu harvoissa tapauksissa, joista jotkin ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa on todettu aiempaa painon nousua, joka voi olla altistava tekijä. Asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa käytössä olevien psykoosin hoito-ohjeiden mukaisesti. Potilaita, joita hoidetaan psykoosilääkkeillä, kuten ketiapiinilla, on seurattava hyperglykemian merkkien ja oireiden (kuten polydipsian, polyurian, polyfagian ja heikkouden) varalta, ja potilaita, joilla on diabetes mellitus tai diabetes mellituksen riskitekijöitä, on seurattava säännöllisesti verensokeritasapainon huononemisen varalta. Painoa on seurattava säännöllisesti.

Rasva-aineet

Ketiapiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu kohonneita triglyseridi-, LDL- ja kokonaiskolesteroliarvoja sekä alentuneita HDL-kolesteroliarvoja (ks. kohta 4.8). Rasva-ainepitoisuuksien muutoksia on hoidettava kliinisesti tarkoituksenmukaisesti.

QT-ajan pidentyminen

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteyhteenvetöön mukaisessa käytössä ketiapiiniin ei ole liittynyt pysyvää absoluuttisen QT-ajan pidentymistä. Markkinoille tulon jälkeen QT-ajan pidentymistä on kuitenkin raportoitu terapeuttisilla annoksilla (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä ketiapiinia potilaille, joilla on kardiovaskulaarinen sairaus tai joiden suvussa on esiintynyt QT-ajan pidentymistä. Varovaisuutta on myös noudatettava määrättäessä ketiapiinia lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa sekä muiden antipsykoottisten lääkkeiden kanssa, erityisesti vanhuksilla sekä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä 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

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

Väärinkäyttö ja päihdekäyttö

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

Ikäkkäiden potilaiden dementiaan liittyvä psykoosi

Ketiapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

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

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

Ikäkkäiden 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

Dysfagiaa (ks. kohta 4.8) on todettu ketiapiinin käytön yhteydessä. Ketapiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on aspiraatiopneumonian vaara.

Ummetus ja suolitukos

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

Laskimotukokset (VTE)

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

Haimatulehdusta on raportoitu sekä kliinisissä tutkimuksissa että markkinoille tulon jälkeisissä haittavaikutusilmoituksissa. Markkinoille tulon jälkeen raportoiduissa tapauksissa useilla, joskaan ei kaikilla, potilailla on ollut tekijöitä, jotka tunnetusti liittyvät haimatulehdukseen, kuten suurentunut triglyseridipitoisuus (ks. kohta 4.4), sappikivet ja alkoholin käyttö.

Lisätietoa

Tiedot ketiapiinihoidosta samanaikaisesti divalproeksin tai litiumin kanssa akuuteissa keskivaikeissa tai vaikeissa maniajaksoissa ovat rajallisia; yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedettyä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tiedot osoittivat lisätehoa viikolla 3.

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Sytokromi P450 (CYP) 3A4 on ensisijainen entsyymi, joka vastaa ketiapiinin sytokromi P450- välitteisestä metaboliasta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ketiapiinin (annos 25 mg) samanaikainen anto ketokonatsolin (CYP3A4-estäjä) kanssa aiheutti ketiapiinin AUC-arvon suurenemisen 5–8-kertaiseksi. Tästä johtuen ketiapiinin samanaikainen käyttö CYP3A4-estäjien kanssa on vasta-aiheinen. Greippimehun juomista ketiapiinihoidon aikana ei myöskään suositella.

Farmakokineettisessä moniannostutkimuksessa havaittiin, että ketiapiinin anto ennen karbamatsepiinihoitoa ja karbamatsepiinihoidon aikana (tunnettu maksaentsyymi-induktori), lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa. Puhdistuman lisääntyminen pienensi ketiapiinin systeemistä altistusta (mitattuna AUC-arvona) keskimäärin 13 %:iin siitä mitä pelkästään ketiapiinia saaneilla, vaikka joillakin potilailla havaittiin vieläkin suurempi vaikutus. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena pitoisuudet plasmassa voivat olla matalampia, millä voi olla vaikutusta ketiapiinihoidon tehoon. Ketapiinin ja fenytoiinin (toinen mikrosomaalinen entsyymi-induktori) samanaikainen annostelu lisäsi merkittävästi ketiapiinin puhdistumaa, keskimäärin 450 %. Ketapiinihoito tulee aloittaa maksaentsyymi-induktoreja käyttävillä potilailla vasta sitten, kun lääkäri on harkinnut ketiapiinihoidon hyötyä verrattuna maksaentsyymi-induktorin lopettamisesta aiheutuviin riskeihin. On tärkeää, että mikä tahansa muutos maksaentsyymi-induktorien käytössä on asteittaista. Tarvittaessa maksaentsyymi-induktori tulee korvata ei-indusoivalla lääkkeellä (esim. natriumvalproaatti) (ks. kohta 4.4).

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

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

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut annettaessa samanaikaisesti simetidiiniä.

Samanaikaisesti annettuna ketiapiinin ei ole osoitettu vaikuttavan litiumin farmakokinetiikkaan.

Kun kuuden viikon pituisessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin litiumin ja ketiapiinin depotvalmisteen yhdistelmää lumelääkkeen ja ketiapiinin depotvalmisteen 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 kardiovaskulaaristen lääkeaineiden kanssa ei ole tehty.

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

Metadonin ja trisyklisten masennuslääkkeiden entsyymi-immunomäärityksissä on saatu virheellisiä positiivisia tuloksia ketiapiinihoitoa saavilla potilailla. Kyseenalaiset immunomääritysseulonnan tulokset on suositeltavaa vahvistaa asianmukaisella kromatografiatekniikalla.

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 tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan tilanteissa, joissa hyöty arvioidaan mahdollisia riskejä suuremmaksi.

Kolmas raskauskolmannes

Psykoosilääkkeille (myös Quetiapin Mylan -valmisteele) 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 ihmisen rintamaitoon koskevista julkaistuista raporteista saatujen hyvin vähäisten tietojen perusteella terapeuttisina annoksina käytetyn ketiapiinin erittyminen rintamaitoon näyttää vaihtelevan. Koska varmoja tietoja ei ole, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko ketiapiinihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ketiapiinilla ($\geq 10\%$) ovat uneliaisuus, huimaus, 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) CIOMS-työryhmän (The Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS III Working Group, 1995) suosittelemassa muodossa.

Taulukko 1. Ketiapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>	hemoglobiiniarvojen pieneneminen ²²	leukopenia ^{1, 28} , neutrofiiliarvojen pieneneminen, eosinofiiliarvojen suureneminen ²⁷	neutropenia ¹ , trombositopenia, anemia, trombosyyttiarvojen pieneneminen ¹³	agranulosytoosi ²⁶		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			yliherkkyys (mm. allergiset ihoreaktiot)		anafylaktinen reaktio ⁵	
<i>Umpieritys</i>		hyperprolaktinaemia ¹⁵ , kokonais-T ₄ -pitoisuuksien lasku ²⁴ , vapaan T ₄ :n pitoisuuksien lasku ²⁴ , kokonais-T ₃ -pitoisuuksien lasku ²⁴ , TSH-pitoisuuksien nousu ²⁴	vapaan T ₃ :n pitoisuuksien lasku ²⁴ , hypotyreoosi ²¹		antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	seerumin triglyseridipitoisuuksien nousu ^{10,30} kokonaiskolesterolipitoisuuksien (lähinnä LDL-kolesterolin) nousu ^{11,30} HDL-kolesterolipitoisuuksien lasku ^{17,30} painon nousu ^{8,30}	lisääntynyt ruokahalu, verensokeriarvojen suureneminen hyperglykemia-tilalle ^{6,30}	hyponatemia ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , diabeteksen paheneminen	metabolinen oireyhtymä ²⁹		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunteaton
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		epänormaalit unet ja painajaiset, itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhokäyttäytyminen ²⁰		unissakävely ja muut samantyyppiset reaktiot, esim. unissa puhuminen ja syöminen		
<i>Hermosto</i>	huimaus ¹⁶ , uneliaisuus ^{2,16} , päänsärky, ekstrapyramidaali oireet ^{1,21}	dysartria	kouristukset ¹ , levottomat jalat -syndrooma, tardiivi dyskinesia ^{1,5} , pyörtyminen ^{4,16}			
<i>Silmät</i>		näköhäiriöt				
<i>Sydän</i>		takykardia ⁴ , sydämentykytys ²³	QT-ajan piteneminen ^{1,12,18} bradykardia ³²			kardiomyopatia, sydänlihastulehdus
<i>Verisuonisto</i>		orthostaattinen hypotensio ^{4,16}		laskimotukos ¹		aivohalvaus ³³
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		hengenahdistus ²³	riniitti			
<i>Ruansulatuselimistö</i>	suun kuivuminen	ummetus, dyspepsia, oksentelu ²⁵	dysfagia ⁷	haimatulehdus ¹ , suolitukos/ileus		
<i>Maksa ja sappi</i>		seerumin alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) nousu ³ , gamma-GT-pitoisuuksien suureneminen ³	seerumin aspartaattiaminotransferaasiarvojen (ASAT) nousu ³	keltatauti ⁵ , maksatulehdus		
<i>Iho ja ihonalainen kudosa</i>					angioedeema ⁵ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁵	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					rabdomyolyysi	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			virtsaumpi			
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät häirit</i>						vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä ³¹
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			seksuaalinen toimintahäiriö	priapismi, galaktorea, rintojen turvotus, kuukautishäiriöt		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit</i>	lääkehoidon lopettamisoireet ^{1,9}	lievä voimattomuus, perifeerinen edeema, ärtyneisyys, kuume		maligni neuroleptioireyhtymä ¹ , hypotermia		
<i>Tutkimukset</i>				lisääntynyt veren kreatiinifosfokinaasi ¹⁴		

1. Katso kohta 4.4.

2. Uneliaisuutta saattaa esiintyä, useimmiten kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, mikä kuitenkin yleensä häviää ketiapiinin käytön jatkuessa.
3. Muutamilla ketiapiinia saaneilla potilailla on havaittu oireettomia seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) nousuja (muutos koska tahansa normaalista yli kolminkertaiseksi viitealueen ylärajaan verrattuna) tai gamma-GT-arvojen nousuja. Nämä arvot yleensä palautuivat ketiapiinihoidon jatkuessa.
4. Kuten muutkin adrenergisiä alfa₁-reseptoreja salpaavat antipsykootit, ketiapiini voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota, johon liittyy huimausta, takykardiaa ja joillakin potilailla pyörtymistä, varsinkin ensimmäisen annostitusjakson aikana (ks. kohta 4.4).
5. Haittavaikutusten esiintyvyysluvut perustuvat vain markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.
6. Paastoverensokeri $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) tai ei-paastoverensokeri $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) ainakin yhdessä tapauksessa.
7. Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna plaseboon on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntais en mielialahäiriön masennusvaihe -tutkimuksissa.
8. Painonnousu lähtötasoon verrattuna > 7 %. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana aikuisilla.
9. Lääkehoidon päättämiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa plasebokontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden esiintyminen väheni merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
10. Triglyseridipitoisuus $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (vähintään 18-vuotiailla potilailla) tai $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (alle 18-vuotiailla potilailla) ainakin yhdessä tapauksessa.
11. Kolesterolipitoisuus $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (vähintään 18-vuotiailla potilailla) tai $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (alle 18-vuotiailla potilailla) ainakin yhdessä tapauksessa. LDL-kolesterolin kohoaminen $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) on hyvin yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos potilailla, joilla oli tämä arvo kohonnut, oli $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
12. Katso teksti alapuolella.
13. Trombosyytit $\leq 100 \times 10^9/l$ ainakin yhdessä tapauksessa.
14. Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiinifosfokinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhtyettä maligni neurolepti -oireyhtymään.
15. Prolaktiinitasot (potilaat > 18 vuotta): > 20 mikrog/l ($> 869,56$ pmol/l) miehet; > 30 mikrog/l ($> 1304,34$ pmol/l) naiset, mihin aikaan tahansa.
16. Voi johtaa kaatumiseen.
17. HDL-kolesterolitasot: $1,025$ mmol/l (< 40 mg/dl) miehet; $> 1,282$ mmol/l (< 50 mg/dl) naiset, mihin aikaan tahansa.
18. Ilmaantuvuus potilailla joilla QTc-aika piteni < 450 millisekunnista > 450 millisekuntiin ja kasvu oli > 30 ms. Plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa ketiapiinin ja plasebon keskimääräinen muutos ja ilmaantuvuus potilailla, joilla muutos on kliinisesti merkittäväällä tasolla, on samanlainen.
19. Muutos pitoisuudesta > 132 mmol/l pitoisuuteen ≤ 132 mmol/l vähintään kerran.
20. Itsemurha-ajatusten ja itsemurhahakuisen käyttäytymisen tapauksia on raportoitu ketiapiinihoidon aikana tai heti hoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).
21. Katso kohta 5.1.
22. Hemoglobiinin lasku tasolle ≤ 130 g/l (8,07 mmol/l) miehillä ja tasolle ≤ 120 g/l (7,45 mmol/l) naisilla vähintään kerran tapahtui 11 %:lla ketiapiinia saavista potilaista kaikissa kokeissa, mukaan lukien avoimissa jatkotutkimuksissa. Näillä potilailla keskimääräinen suurin hemoglobiinin lasku oli 15 g/l.
23. Näitä tapauksia esiintyi usein, kun potilaalla oli takykardiaa, heitehuimausta, ortostaattista hypotensiota tai sydän-/hengityssairaus.
24. Perustuu muutoksiin normaalista lähtötasosta mahdollisesti kliinisesti merkittävään arvoon koska tahansa lähtötason jälkeen kaikissa kokeissa. T4-kokonaispitoisuuden, vapaan T4:n, T3-kokonaispitoisuuden ja vapaan T3:n muutoksiksi on määritetty $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) ja TSH-muutokseksi > 5 mIU/l koska tahansa.
25. Perustuu iäkkäiden potilaiden (≥ 65 -vuotiaiden) lisääntyneeseen oksentelutiheyteen.
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 muutoksiin normaalista lähtötasosta mahdollisesti kliinisesti merkittävään arvoon koska tahansa lähtötason jälkeen kaikissa kokeissa. Eosinofiilimuutokseksi on määritetty $> 1 \times 10^9$ solua/l koska tahansa.
28. Perustuu normaalien lähtötasoarvojen muuttumiseen mahdollisesti kliinisesti merkittäväälle tasolle milloin tahansa lähtötilanteen jälkeisissä tutkimuksissa. Valkosolujen muutoksen määritelmänä on $\leq 3 \times 10^9/l$ milloin tahansa.
29. Perustuu metabolisen oireyhtymän haittavaikutusraportteihin kaikista ketiapiinilla suoritetuista kliinisistä tutkimuksista.
30. Joillakin potilailla useamman kuin yhden metaboliategijän (paino, verensokeri ja lipidit) pieneneminen

havaittiin kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.4).

31. Ks. kohta 4.6.
32. Saattaa ilmetä lääkehoidon aloituksen yhteydessä tai lähiainoina hoidon aloituksesta ja siihen saattaa liittyä hypotensiota tai pyörtymistä. Esiintyvyys perustuu bradykardiaa ja siihen liittyviä tapahtumia koskeviin haittatapahtumaraportteihin kaikissa kliinisissä ketiapiiniinutkimuksissa.
33. Perustuu yhteen retrospektiiviseen ei-satunnaistettuun epidemiologiseen tutkimukseen.

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

QT-ajan pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä, äkillisiä selittämättömiä kuolemantapauksia, sydänpysähdyksiä ja torsades de pointes -takykardiaa on raportoitu psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä, ja ne katsotaan luokkavaikutuksiksi.

Pediatriset potilaat

Yllämainitut aikuisilla raportoidut haittavaikutukset tulee ottaa huomioon myös lapsilla ja nuorilla. Seuraavassa taulukossa on yhteenveto haittavaikutuksista, joita esiintyvyys on yleisempää lapsilla ja nuorilla (10–17-vuotiaat) kuin aikuisväestössä tai haittavaikutusta ei ole havaittua aikuisväestöllä.

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

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

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

1. Prolaktiinitasot (potilaat < 18 vuotta): > 20 mikrog/l (> 869,56 pmol/l) miehet; > 26 mikrog/l (> 1113,428 pmol/l) naiset, mihin aikaan tahansa. Alle 1 prosentilla potilaista prolaktiinitaso kohosi > 100 mikrog/l.
2. Perustuu yli kliinisesti merkittävän kynnyksen ylitykseen (terveysviranomaisten määrittelemä arviointiperuste) tai > 20 mmHg (systolinen) tai > 10 mmHg (diastolinen) verenpaineen kohoamiseen mihin aikaan tahansa kahdessa akuutissa 3-6 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.
3. Huomaa: Yleisyys on sama kuin aikuisilla, mutta nuorilla ja lapsilla ärtyvyys voi johtua muista kliinisistä syistä kuin aikuisilla.
4. Ks. kohta 5.1.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

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

Yliannostuksen hoito

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

Julkaistun kirjallisuuden perusteella potilaille, joilla on delirium ja agitaatiota ja selviä antikolinergisiä oireita, voidaan antaa 1–2 mg fysostigmiinia (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 rytmihäiriötä, minkä tahansa asteinen johtumiskatkos tai leveät QRS-heilahdukset.

Vaikka yliannostelun imeytymisen estoa ei ole tutkittu, mahahuuhtelu voi olla indikoitua vaikeassa myrkytystilanteessa ja jos se on mahdollista tehdä tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Lääkehiilen antamista tulee harkita.

Ketiapiiniyliannostustapauksissa refraktaarista hypotensiota on hoidettava asianmukaisilla toimilla, kuten nesteenannolla laskimoon ja/tai sympatomimeettisillä aineilla. Epinefriiniä ja dopamiinia on vältettävä, koska beetastimulaatio voi pahentaa hypotensiota ketiapiinin aiheuttaman alfaeston takia.

Huolellista lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermostoon vaikuttavat lääkkeet. Psykoosilääkkeet, Diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit ja oksepiinit, ATC-koodi: N05AH04

Vaikutusmekanismi

Ketiapiini on epätyypillinen antipsykoottinen aine. Ketiapiini ja sen aktiivinen metaboliitti, norketiapiini, vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat aivojen serotoniini (5HT₂) ja dopamiini D₁- ja D₂-reseptoreihin. Reseptoreihin sitoutumisessa on havaittavissa suurempi selektiivisyys 5HT₂-reseptoreihin verrattuna D₂-reseptoreihin, minkä arvellaan myötävaikuttavan ketiapiinin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja alhaiseen alttiuteen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia verrattuna tavanomaisiin antipsykooteihin. Ketiapiini ja norketiapiini sitoutuvat merkityksettömässä määrin bentsodiatsepiinireseptoreihin, mutta voimakkaasti histaminergisiin ja alfa₁-adrenergisiin reseptoreihin, kohtalaisesti alfa₂-adrenergisiin reseptoreihin. Ketiapiini sitoutuu myös vähäisessä määrin tai ei sitoudu lainkaan muskariinireseptoreihin. Sen sijaan norketiapiini sitoutuu kohtalaisesti tai voimakkaasti useisiin muskariinireseptoreihin, mikä saattaa selittää sen antikolinergisiä

(muskariinisia) vaikutuksia. Noradrenaliinitransportterin (NET) estäminen ja norketiapiinin osittainen agonistinen vaikutus 5HT_{1A}-reseptoreihin saattaa osaltaan vaikuttaa ketiapiinin tehoon depressiolääkkeenä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ketiapiini on aktiivinen antipsykoottista aktiivisuutta tutkivissa testeissä, kuten esim. ehdollistuneessa välttämässä. Se vähentää myös dopamiiniagonistien vaikutuksia mitattuna joko käyttäytymisen perusteella tai neurofysiologisesti ja lisää dopamiinin metaboliittien määriä, mitä pidetään neurokemiallisena merkinä D₂-reseptorien salpauksesta.

Prekliinisissä testeissä, joilla ennustetaan ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, ketiapiinilla on tavanomaisista antipsykooteista poikkeava profiili. Ketapiini ei aiheuta dopamiini D₂-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen altistuksen jälkeen. Ketapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiini D₂-reseptorit tehokkaasti. Ketapiinin vaikutus kohdistuu selektiivisesti limbiseen järjestelmään, koska pitkäaikaisen annostelun jälkeen saavutetaan depolarisaation salpaus mesolimbisissä neuroneissa, mutta ei dopamiinia sisältävissä nigrostriataalneuroneissa. Ketapiini aiheuttaa häviävän vähän dystonia-aiheutumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömillä Cebus-apinoilla lyhyt- tai pitkäaikaisen annostelun jälkeen (ks. kohta 4.8).

Kliininen teho

Skitsofrenia

Kolmessa lumelääkekontrolloidussa skitsofreniapotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, joissa käytettiin erisuuruisia ketiapiiniannoksia, ei havaittu eroja ketiapiinin ja lumelääkeryhmän välillä 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 pitkäaikaista taudin uusiutumisen estävää tehoa ei ole todennettu sokkoutetuilla kliinisillä tutkimuksilla. Skitsofreniapotilaille tehdyissä avoimissa tutkimuksissa ketiapiinihoidon jatkaminen ylläpiti tehokkaasti tilan kliinistä kohenemistä, jos potilas oli saanut hoidon alussa hoitovasteen. Tämä tulos viittaa siihen, että ketiapiinilla on jonkin verran pitkäaikaistehoa.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

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

Ketiapiinin on kahdessa monoterapiatutkimuksessa osoitettu olevan teholtaan lumelääkettä parempi mitattaessa maniaoireiden vähenemistä 3 ja 12 hoitoviikon jälkeen kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoidossa.

Tutkimustuloksia ei ole käytettävissä pitkäaikaisseurannasta, jossa olisi osoitettu ketiapiinin tehokkuus estää myöhemmät maaniset tai depressiiviset vaiheet. Ketapiinin yhteiskäytöstä valproaatin tai litiumin kanssa akuuteissa kohtalaisissa tai vaikeissa maniavaiheissa 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 keskimääräinen vuorokausihoitoannos potilailla, jotka saivat hoitovasteen, oli 600 mg/vrk, ja noin 85 %:lla hoidolle vastanneista potilaista vuorokausihoitoannos vaihteli 400 mg:n ja 800 mg:n välillä.

Neljässä 8 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui I tai II tyyppin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita, joilla oli keskivaikeita tai vaikeita masennusjaksoja, välittömästi vapautuvan ketiapiinin 300 mg:n ja 600 mg:n annokset olivat merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampia olennaisilla tulostittareilla arvioituna: keskimääräisenä paranemisena MADRS asteikolla ja hoitovasteena,

joka määriteltiin vähintään 50 %:n MADRS-kokonaispisteiden paranemisena lähtötasosta. Vaikutuksen voimakkuudessa ei ollut eroa välittömästi vapautuvan ketiapiinin 300 mg:n tai 600 mg:n annosta käyttäneiden potilasryhmien välillä.

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

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

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

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa (enintään 2 vuoden hoito), jossa arvioitiin maanisten, depressiivisten tai sekamuotoisten mielialavaiheiden uusiutumisen estoa, ketiapiini oli lumelääkettä parempi pidentäen eri mielialatapahtumien (maaniset, sekamuotoiset tai depressiiviset vaiheet) uusiutumiseen kuluva aika tyyppi 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 5HT₂- ja D₂-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 maniavaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli lumelääkkeeseen verrattuna samanlainen (skitsofrenia: 7,8 % ketiapiinilla ja 8,0 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla; kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihe: 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 ketiapiinia sisältävillä depottableteilla oli 5,4 % ja lumelääkkeellä 3,2 %.

Lyhytkestoisessa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksessa vaikeaa masennusta sairastavilla iäkkäillä potilailla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisesiintyvyys ketiapiinia sisältävillä depottableteilla 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 kiinteän annoksen (50 mg/vrk–800 mg/vrk) lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (kesto 3–8 viikkoa) keskimääräinen painonnousu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla vaihteli 0,8 kg:sta vuorokausiannoksella 50 mg 1,4 kg:aan vuorokausiannoksella 600 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksella 800 mg) verrattuna 0,2 kg:n nousuun lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Vähintään 7 %:n painonnousua ketiapiinilla hoidetuista oli 5,3 %:lla vuorokausiannoksella 50 mg ja 15,5 %:lla vuorokausiannoksella 400 mg (pienempi painonnousu vuorokausiannoksilla 600 mg ja 800 mg) verrattuna nousuun 3,7 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Kuuden viikon pituinen satunnaistettu tutkimus, jossa verrattiin litiumin ja ketiapiinin depotvalmisteen yhdistelmää lumelääkkeen ja ketiapiinin depotvalmisteen yhdistelmään akuuttia maniaa sairastavien aikuisten hoidossa osoitti, että ketiapiinin depotvalmisteen ja litiumin yhdistelmä aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia (63 %) verrattuna ketiapiinin depotvalmisteen ja lumelääkkeen yhdistelmään (48 %). Turvallisuutta koskeneet tulokset osoittivat, että ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli suurempi litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (16,8 %) kuin lumelääkettä lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (6,6 %). Suurin osa ilmoituksista koski vapinaa, jota ilmoitettiin 15,6 %:lla litiumia lisälääkkeenä saaneen ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla lumelääkettä lisälääkkeenä saaneen ryhmän potilaista. Uneliaisuutta ilmeni enemmän ketiapiinin depotvalmistetta ja litiumia lisälääkkeenä saaneiden ryhmässä (12,7 %) kuin ketiapiinin depotvalmistetta 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 avoimen, 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.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa dementiaan liittyvää psykoosia sairastavilla iäkkäillä potilailla aivoverisuoniin kohdistuvien haittavaikutusten esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden ei ollut ketiapiinilla hoidetuilla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kaikissa lyhytkestoisissa plasebokontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa, joihin on osallistunut potilaita, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle $1,5 \times 10^9/l$ havaittiin 1,9 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja 1,5 %:lla plaseboa käyttäneistä potilaista. Neutrofiiliarvojen alenemista tasolle $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ esiintyi yhtä usein (0,2 %) sekä ketiapiini- että plaseboryhmien potilailla. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (plasebokontrolloidut, avoimet, aktiivista vertailuvalmistetta käyttäneet; potilaat, joiden lähtötason neutrofiiliarvo $\geq 1,5 \times 10^9/l$) neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle $1,5 \times 10^9/l$ havaittiin 2,9 %:lla ja alle $0,5 \times 10^9/l$ taas 0,21 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista.

Ketiapiinihoidon yhteydessä esiintyi kilpirauhashormonin annosriippuvaista pienenemistä. TSH-arvojen muutosten ilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 3,2 % ja lumeryhmässä 2,7 %. Vastavuoroisten mahdollisesti kliinisesti merkittäviä 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 kuuden ensimmäisen 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 risperidoniin

(2–8 mg/vrk) skitsofreniaa tai skitsoaffektivista 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 tutkittiin 3 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (n=284 yhdysvaltalaisista potilasta, ikä 10–17 vuotta). Noin 45 prosentilla potilaista oli lisäksi diagnosoitu ADHD. Lisäksi suoritettiin 6 viikkoa kestänyt plasebokontrolloitu tutkimus skitsofrenian hoidossa (n=222 potilasta, ikä 13–17 vuotta). Molemmista tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilta tiedettiin puuttuvan vaste ketiapiinille. Ketapiinihoito aloitettiin annoksella 50 mg/vrk ja toisena päivänä annosta nostettiin 100 mg/vrk. Tämän jälkeen annos titrattiin tavoiteannokseen (mania 400–600mg/vrk, skitsofrenia 400–800 mg/vrk) lisäämällä annosta 100 mg/vrk annettuna 2-3 kertaa vuorokaudessa.

Maniatutkimuksessa LS-keskiarvojen (least square means) ero lähtötasosta Youngin mania-asteikon (Young Mania Rating Scale, YMRS) kokonaistuloksessa (aktiivi - plasebo) oli -5,21 annoksella 400mg ketiapiinia vuorokaudessa ja -6,56 annoksella 600 mg ketiapiinia vuorokaudessa. Vastearvot (YMRS parannus > 50 %) olivat ketiapiiniannoksella 400 mg/vrk 64 %, ketiapiiniannoksella 600 mg/vrk 58 % ja plasebolla 37 %.

Skitsofreniatutkimuksessa LS-keskiarvojen ero lähtötasosta PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaistuloksessa (aktiivi - plasebo) oli -8,16 annoksella 400mg ketiapiinia vuorokaudessa ja -9,29 annoksella 800mg ketiapiinia vuorokaudessa. Pienempi (400 mg/vrk) tai suurempi (800 mg/vrk) ketiapiiniannos ei ollut plaseboa tehokkaampi prosentuaalisesti siitä potilasmäärästä, joka saavutti vasteen. Vaste määritettiin 30 % alenemana lähtötasosta PANSS-asteikon kokonaistuloksesta. Sekä maniassa että skitsofreniassa suuremmat annokset saivat aikaan numeerisesti pienemmän vasteen.

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

Ylläpitotehosta tai uusiutumisen estosta ei ole saatavilla tietoa 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 saaneiden hoitohaarassa potilaista, kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaihetta koskeneessa tutkimuksessa määrä oli vastaavasti 3,6 % ja 1,1 % ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa tutkimuksessa vastaavasti 1,1 % ja 0 %. Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanista vaihetta koskeneissa tutkimuksissa vähintään 7 % painon nousua lähtötilanteesta todettiin aktiivista hoitoa saaneiden hoitohaarassa 17 %:lla potilaista ja lumelääkettä saaneiden hoitohaarassa 2,5 %:lla potilaista ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneissa tutkimuksissa määrät olivat 13,7 % ja 6,8 %. Itsemurhiin liittyvien tapahtumien määrä skitsofreniatutkimuksessa aktiivista hoitoa saaneiden ryhmässä oli 1,4 % ja lumelääkettä saaneiden hoitohaarassa 1,3 %, kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaihetta koskeneessa tutkimuksessa määrät olivat 1,0 % ja 0 %, ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa tutkimuksessa 1,1 % ja 0 %. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta koskeneessa hoitovaiheen jälkeen toteutetussa pidennetyssä seurantavaiheessa todettiin lisäksi kaksi itsemurhaan liittyntä tapahtumaa kahdella potilaalla, joista toinen sai tapahtumahetkellä ketiapiinia.

Pitkäaikainen turvallisuus

26 viikkoa kestäneestä avoimesta akuutin tutkimuksen jatkotutkimuksesta (n=380 potilasta), jossa ketiapiinia annettiin vaihtelevasti 400–800 mg/vrk, saatiin lisää turvallisuustietoa. Lapsilla ja nuorilla raportoitii verenpaineen kohoamista. Ruokahalun lisääntymistä, ekstrapyramidaalioireita ja seerumin prolaktiinitasojen

kohoamista raportoitiin yleisemmin lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Kun painon nousu suhteutettiin normaaliin kasvuun pitkällä ajanjaksolla, käytettiin kliinisesti merkittävänä muutoksena poikkeamaa Body Mass Indexin (BMI) lähtöarvosta, joka oli vähintään 0,5. Ketiapiinilla vähintään 26 viikon ajan hoidetuista potilaista 18,3 % saavutti tämän kriteerin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin vakaan tilan huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta.

Ketiapiinilla ja norketiapiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka 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 osoittivat, että CYP3A4 on ensisijainen ketiapiinin sytokromi P450-välitteisestä metaboliasta vastaava entsyymi. norketiapiini muodostuu ja eliminoituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä.

Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin.

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

Eliminaatio

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

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

Erityisryhmät

Sukupuoli

Ketiapiinin kinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

Vanhuksset

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

Munuaisten vajaatoiminta

Ketiapiinin keskimääräinen puhdistuma plasmasta aleni noin 25 % henkilöillä, joilla oli vaikea munuaisten

vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min/1,73 m²), mutta yksilölliset puhdistuma-arvot ovat normaaliaalueella.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriiset potilaat

Tiedot farmakokinetikasta koottiin yhdeksältä 10–12-vuotiaalta lapselta ja kahdeltatoista nuorelta, joiden hoito oli vakaassa tilassa annoksella 400 mg ketiapiinia kaksi kertaa vuorokaudessa. Vakaassa tilassa ketiapiinin pitoisuusplasmassa lapsilla ja nuorilla (10–17-vuotiaat) oli yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla. Lapsilla C_{max} oli kuitenkin suurempi havaitulla alueella kuin aikuisilla.

Aktiivisen metaboliitin N-ketiapiinin AUC- ja C_{max}-arvot olivat suuremmat lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla, 62 % ja 49 % lapsilla (10–12-vuotiaat) ja vastaavasti nuorilla (13–17-vuotiaat) 28 % ja 14 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Kliinisesti merkittäville altistustasoilla on havaittu koe-eläimillä seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkäaikaisessa kliinisessä tutkimuksessa:

rotilla pigmenttikertymää kilpirauhasessa; cynomolgus-apinoilla kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T₃-pitoisuuden alenemista ja hemoglobiinipitoisuuden sekä puna- ja valkosolumäärän laskua; koirilla linssien sameutta ja kaihia. (Kaihi ja linssien sameus, 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 liittyivät suurentuneisiin prolaktiiniarvoihin eivätkä ne koske suoraan ihmistä, koska lisääntymiseen liittyvä hormonisäätely on lajien välillä erilainen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Lisäksi 25 mg tableteissa:
Makrogoli 400
Rautaoksidi, punainen (E 172)

Lisäksi 100 mg tableteissa:
Makrogoli 6000
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Talkki

Lisäksi 200 mg ja 300 mg tableteissa:
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset

1, 3, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tablettia paketissa.

Vain 25 mg tabletit: perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus jossa on 6x1 tablettia.

25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg tabletit: perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus jossa on 60x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

HDPE-purkit, joissa PP-kannet

60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 tablettia purkissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB

PL 23033

104 35 Tukholma, Ruotsi.

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 22246

100 mg: 22247

200 mg: 22249

300 mg: 22250

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.11.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.6.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.9.2021