

1. LEGEMIDLETS NAVN

Quetiapine Teva 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25, 100, 200, 300 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

25 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 14 mg laktose og 0,031 mg paraoransje (E110).

100 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 57 mg laktose og 0,124 mg paraoransje (E110).

200 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 113 mg laktose.

300 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 170 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

25 mg: Lysoransje, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett gravert med "25" på en side og ikke merket på den andre.

100 mg: Lysoransje, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett gravert med "100" på en side og ikke merket på den andre.

200 mg: Hvit til offwhite, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett gravert med "200" på en side og ikke merket på den andre.

300 mg: Svakt gul, kapselformet, bikonveks, filmdrasjert tablett gravert med "300" på en side og ikke merket på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Quetiapine Teva er indisert til:

- Behandling av schizofreni.
- Behandling av bipolar lidelse
 - Til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse
 - Til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse
 - Til forebygging av tilbakefall av maniske eller depressive episoder hos pasienter med bipolar lidelse, som tidligere har respondert på behandling med kvetiapin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringsplan varierer avhengig av indikasjon. Man må derfor sørge for at pasienten får klar informasjon om hva den riktige dosen er for deres tilstand.

Voksne

Til behandling av schizofreni

Til behandling av schizofreni bør kvetiapin administreres to ganger daglig. Den totale døgndosen de fire første dagene av behandling er 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4).

Fra og med dag 4 bør dosen titreres opp til den vanlige effektive dosen på 300 - 450 mg daglig. Dosen kan individualiseres i doseområdet 150 - 750 mg daglig, avhengig av klinisk respons og toleranse.

Til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse

Til behandling av maniske episoder i forbindelse med bipolar lidelse bør kvetiapin administreres to ganger daglig. Den totale døgndosen de første fire dagene er 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) og 400 mg (dag 4). Videre justering av dosen opp til 800 mg/dag innen dag 6 bør ikke overskride 200 mg/dag.

Dosen kan tilpasses individuelt i doseringsintervallet 200 - 800 mg/dag, avhengig av klinisk respons og toleranse. Normal effektiv dose ligger i intervallet 400 - 800 mg/dag.

Til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse

Quetiapine Teva bør tas en gang daglig ved sengetid. Døgndosen de fire første dagene av behandlingen er 50 mg (Dag 1), 100 mg (Dag 2), 200 mg (Dag 3) og 300 mg (Dag 4). Anbefalt daglig dose er 300 mg. Kliniske studier har ikke vist noen ytterligere fordel i gruppen behandlet med 600 mg i forhold til gruppen behandlet med 300 mg (se pkt.5.1) Enkelte pasienter kan ha nytte av en dose på 600 mg. Doser som er høyere enn 300 mg skal igangsettes av lege med erfaring i behandling av bipolar lidelse. Kliniske studier har vist at dosereduksjon til minimum 200 mg kan vurderes for enkelte pasienter dersom det er bekymring for toleranseutvikling.

Til forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse

For å forebygge tilbakefall av maniske, blandede eller depressive episoder ved bipolar lidelse bør pasienter som har respondert på kvetiapin ved akuttbehandling av bipolar lidelse, fortsette med samme dose kvetiapin. Dosen kan justeres avhengig av klinisk respons og toleranse hos den enkelte pasient innenfor doseintervallet 300 mg til 800 mg/dag, administrert to ganger daglig. Det er viktig at laveste effektive dose brukes til vedlikeholdsbehandling.

Eldre

Som for andre antipsykotika, bør kvetiapin gis med forsiktighet til eldre pasienter, særlig initialt i doseringsperioden. Avhengig av klinisk respons og toleranse hos den enkelte pasient, kan langsommere dosetitrering og lavere vedlikeholdsdose være nødvendig sammenlignet med yngre pasienter. Plasmaclearance for kvetiapin er i gjennomsnitt 30 - 50 % lavere hos eldre sammenlignet med yngre pasienter.

Effekt og sikkerhet er ikke evaluert for pasienter over 65 år med depressive episoder ved bipolar lidelse.

Pediatrisk populasjon

Quetiapine Teva anbefales ikke brukt til barn og ungdom under 18 år pga. mangel på data som støtter bruk hos denne aldersgruppen. Data fra placebokontrollerte kliniske studier presenteres i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Quetiapine Teva metaboliseres i stor grad i leveren, og kvetiapin skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon, særlig initialt i doseringsperioden.

Pasienter med kjent nedsatt leverfunksjon bør starte med 25 mg/dag. Dosen bør økes trinnvis med 25-50 mg/dag til en effektiv døgndose, avhengig av pasientens kliniske respons og toleranse.

Administrasjonsmåte

Oral.

Quetiapine Teva kan administreres med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av cytokrom P450 3A4-hemmere, som HIV-proteasehemmere, antifungale stoffer (azoler), erytromycin, klaritromycin og nefazodon er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Siden kvetiapin har flere indikasjoner bør man vurdere sikkerhetsprofilen i forhold til den enkelte pasientens diagnose og dosen som blir administrert.

Pediatrisk populasjon

Quetiapine Teva anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år pga. mangel på data som støtter bruk hos denne aldersgruppen. Kliniske studier med kvetiapin har vist at i tillegg til den kjente sikkerhetsprofilen som er identifisert hos voksne (se pkt. 4.8), opptrådte visse hendelser hyppigere hos barn og ungdom sammenlignet med hos voksne (økt appetitt, økt serumprolaktin, oppkast, rhinitt og synkope), eller visse hendelser kan påvirke barn og ungdom på en annen måte (ekstrapyramidale symptomer og irritabilitet). Det ble også identifisert en hendelse som ikke tidligere har vært sett i studier med voksne (økt blodtrykk). Endringer i tyreoidafunksjonstester har også vært observert hos barn og ungdom.

Dessuten har ikke de langsiktige sikkerhetsimplikasjonene av behandling på vekst og modning vært studert lenger enn i 26 uker. Langsiktige implikasjoner for kognitiv- og atferdsmessig utvikling er ikke kjent.

I placebokontrollerte kliniske studier med barn og ungdom ble kvetiapin forbundet med en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos pasienter som ble behandlet for schizofreni, bipolar mani og bipolar depresjon (se pkt. 4.8).

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon ved bipolar lidelse er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer inntil det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene eller mer av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil slik bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

I tillegg bør leger vurdere mulig risiko for selvmordsrelaterte hendelser etter brå seponering av kvetiapinbehandling på grunn av kjente risikofaktorer for lidelsen som behandles. Andre psykiatriske lidelser, som kvetiapin forskrives for, kan også være forbundet med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. I tillegg kan disse tilstandene være komorbide med depressive episoder. De samme forholdsregler som følges ved behandling av pasienter med depressive episoder bør derfor følges ved behandling av pasienter med andre psykiatriske lidelser.

Pasienter som tidligere har hatt selvmordsrelaterte hendelser, eller de som har en betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen er kjent for å ha større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøk. Slike pasienter bør overvåkes nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier med antidepressiva til voksne pasienter med psykiatriske lidelser viste en økt risiko for suicidal oppførsel med antidepressiva sammenliknet med placebo hos pasienter yngre enn 25 år.

Pasienter bør følges nøye under legemiddelterapien, og spesielt gjelder dette høyrisikopasienter, særlig tidlig i behandlingen og etter doseendringer. Pasientene (og pasientenes omsorgspersoner) bør bli varslet om behovet for å følge med på enhver klinisk forverring, selvmordsrelatert oppførsel eller tanker, og uvanlige endringer i oppførsel, og de bør søke medisinsk råd umiddelbart dersom disse symptomene oppstår.

I kortvarige, placebokontrollerte kliniske studier med pasienter med depressive episoder i bipolar lidelse ble det observert en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser hos unge voksne pasienter (yngre enn 25 år) som ble behandlet med kvetiapin, sammenlignet med de som fikk placebo (henholdsvis 3,0% versus 0%). En populasjonsbasert retrospektiv studie av kvetiapin til behandling av pasienter med depresjon, viste økt risiko for selvskading og selvmord hos pasienter i alderen 25-64 år uten tidligere selvskading ved bruk av kvetiapin sammen med andre antidepressiva.

Metabolsk risiko

Grunnet den observerte risikoen for forverring av den metabolske profilen, inkludert endringer i vekt, blodsukker (se hyperglykemi) og lipider, som er observert i kliniske studier, bør pasientenes metabolske parametre evalueres ved behandlingsoppstart, og det bør jevnlig kontrolleres for endringer av disse parametrene i løpet av behandlingsperioden. Forverring av disse parametrene bør behandles på en klinisk relevant måte (se også pkt. 4.8).

Ekstrapyramidale symptomer

I placebokontrollerte kliniske studier med voksne pasienter ble kvetiapin assosiert med en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos pasienter behandlet for depressive episoder ved bipolar lidelse (se pkt. 4.8 og 5.1).

Bruken av kvetiapin har vært forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert av en subjektiv ubehagelig eller stressende rastløshet og behov for å bevege seg ofte, ledsaget av manglende evne til å sitte eller stå stille. Dette har størst sannsynlighet for å forekomme i løpet av de første få ukene av behandlingen. For pasienter som utvikler disse symptomene, kan doseøkning være skadelig.

Tardiv dyskinesi

Hvis tegn og symptomer på tardiv dyskinesi oppstår, bør dosereduksjon eller seponering av kvetiapin overveies. Symptomer på tardive dyskinesier kan forverres eller endog oppstå etter seponering av behandling (se pkt. 4.8).

Somnolens og svimmelhet

Kvetiapinbehandling har blitt assosiert med somnolens og relaterte symptomer, slik som sedasjon (se pkt. 4.8). I kliniske studier med pasienter med bipolar depresjon var symptomstart vanligvis i løpet av de første 3 dagene av behandlingen, og var i hovedsak av mild til moderat grad. Pasienter som opplever somnolens av betydelig grad, kan behøve hyppigere oppfølging i minst 2 uker fra somnolens inntreffer, eller til symptombedring. Det kan være behov for å vurdere seponering av behandlingen.

Ortostatisk hypotensjon

Kvetiapinbehandling har vært forbundet med ortostatisk hypotensjon og relatert svimmelhet (se pkt. 4.8) som, tilsvarende somnolens, vanligvis forekommer i løpet av den initiale dosetitreringsperioden. Dette kan øke forekomsten av ulykkesskade (fall), spesielt for eldre. Pasientene bør derfor rådes til å utvise forsiktighet inntil de er kjente med de potensielle effektene av behandlingen.

Kvetiapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, cerebrovaskulær sykdom eller andre tilstander som disponerer for hypotensjon. Dosereduksjon eller mer gradvis titrering bør vurderes hvis ortostatisk hypotensjon oppstår, spesielt hos pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom.

Søvnapnésyndrom

Søvnapnésyndrom er rapportert hos pasienter som bruker kvetiapin. Kvetiapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får legemidler som virker beroligende på sentralnervesystemet, og som har en historie med eller en risiko for søvnapné, slik som overvektige/ekstremt overvektige eller menn.

Anfall

I kontrollerte kliniske studier så man ingen forskjell mellom placebo og kvetiapin med hensyn til insidens av anfall. Det er ingen tilgjengelige data om insidensen av anfall hos pasienter som tidligere

har hatt anfall. Som med andre antipsykotiske midler, anbefales forsiktighet i behandling av pasienter med anfall i anamnesen (se pkt. 4.8).

Nevroleptisk malignt syndrom

Nevroleptisk malignt syndrom er satt i forbindelse med bruk av antipsykotika, inkludert kvetiapin (se pkt. 4.8). Kliniske manifestasjoner inkluderer hypertermi, endret mental status, muskelrigiditet, autonom ustabilitet og økte verdier for kreatinfosfokinase. Dersom dette oppstår, skal behandling med kvetiapin avbrytes og nødvendig medisinsk behandling iverksettes.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Quetiapine Teva og andre serotonerge legemidler, som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er), serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-er) eller trisykliske antidepressiva, kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk berettiget, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt ved behandlingsstart og doseøkninger. Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte forandringer i mentaltilstand, autonom ustabilitet, nevromuskulære abnormiteter og/eller gastrointestinale symptomer.

Ved mistanke om serotonergt syndrom skal dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Alvorlig nøytropeni og agranulocytose

I kliniske studier med kvetiapin har alvorlig nøytropeni (nøytrofilnivå $< 0,5 \times 10^9/L$) blitt rapportert. De fleste tilfeller av alvorlig nøytropeni har oppstått innenfor et par måneder etter behandlingsstart med kvetiapin. Det var ingen tydelig sammenheng med dosen. Erfaring etter markedsføring inkluderer noen fatale tilfeller. Mulige risikofaktorer for nøytropeni inkluderer på forhånd lavt antall hvite blodceller og legemiddelindusert nøytropeni i anamnesen. Noen tilfeller forekom imidlertid hos pasienter uten pre-eksisterende risikofaktorer. Kvetiapin bør seponeres hos pasienter med nøytrofilnivå $< 1,0 \times 10^9/L$. Pasientene bør observeres for tegn og symptomer på infeksjoner, og nøytrofilnivåene må følges inntil de overskrider $1,5 \times 10^9/L$ (se pkt. 5.1).

Nøytropeni bør vurderes hos pasienter som har en infeksjon eller feber, spesielt ved fravær av åpenbare predisponerende faktor(er), og bør behandles klinisk hensiktsmessig.

Pasienter bør rådes til umiddelbart å rapportere tegn/symptomer forenelig med agranulocytose eller infeksjon (f.eks. feber, svakhet, letargi eller sår hals), når som helst i løpet av behandlingen med kvetiapin. Det bør raskt utføres en undersøkelse av leukocyttall og absolutt nøytrofiltall hos disse pasientene, spesielt i fravær av predisponerende faktorer.

Antikolinerge (muskarinerge) effekter

Norkvetiapin, en aktiv metabolitt av kvetiapin, har moderat til høy affinitet til flere subtyper av muskarinerge reseptorer. Dette bidrar til bivirkninger som gjenspeiler antikolinerge effekter når kvetiapin brukes ved anbefalte doser, når det brukes samtidig med andre legemidler med antikolinerge effekter og ved overdosering. Kvetiapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får legemidler med antikolinerge (muskarinerge) effekter. Kvetiapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en nåværende diagnose eller tidligere historie med urinretensjon, klinisk signifikant prostatahypertrofi, tarmobstruksjon eller relaterte tilstander, økt intraokulært trykk eller trangvinkelglaukom (se pkt. 4.5, 4.8, 5.1 og 4.9).

Interaksjoner

Se pkt. 4.5.

Samtidig bruk av kvetiapin og sterke leverenzyminduserende legemidler som karbamazepin eller fenytoin fører til betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjon av kvetiapin, og dette kan påvirke effekten av behandlingen med kvetiapin. Hos pasienter som får leverenzyminduserende legemidler, bør behandling med kvetiapin kun initieres hvis legen anser at fordelene ved behandling med kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduseren. Det er viktig at enhver endring i bruk av

induseren er gradvis og at den blir erstattet med en ikke-induser dersom dette er nødvendig (f.eks. natriumvalproat).

Vekt

Det har vært rapportert vektøkning hos pasienter som har vært behandlet med kvetiapin, og disse bør overvåkes og behandles i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for antipsykotika (se pkt. 4.8 og 5.1).

Hyperglykemi

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes noen ganger assosiert med ketoacidose eller koma er rapportert sjeldent, inkludert noen fatale tilfeller (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller har en initiell vektøkning blitt rapportert, noe som kan være en predisponerende faktor. Hensiktsmessig klinisk monitorering anbefales i henhold til retningslinjer for antipsykotika. Pasienter som behandles med et antipsykotisk middel, inkludert kvetiapin, bør overvåkes for tegn og symptomer på hyperglykemi, (som f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter som har diabetes mellitus eller risikofaktorer for diabetes mellitus bør monitoreres regelmessig ved forverret blodsukkerkontroll. Vekt bør monitoreres regelmessig.

Lipider

I kliniske forsøk med kvetiapin er det sett økning av triglyserider, LDL og total kolesterol, og reduksjon i HDL-kolesterol (se pkt. 4.8). Endringer i lipidnivåer skal håndteres i forhold til klinisk praksis.

QT-forlengelse

I kliniske studier og ved bruk i henhold til preparatomtalen, er ikke kvetiapin forbundet med en vedvarende økning i absolutt QT-intervall. QT-forlengelse er sett ved terapeutiske doser (se pkt. 4.8) og ved overdose (se pkt. 4.9) etter lansering. Som for andre antipsykotika, skal man utvise forsiktighet når kvetiapin forskrives til pasienter med kardiovaskulær sykdom eller anamnese av QT-forlengelse i familien. Forsiktighet bør også utvises når kvetiapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QT-intervallet eller ved samtidig bruk av nevroleptika, spesielt hos eldre, og hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se pkt. 4.5).

Kardiomyopati og myokarditt

Det er rapportert om kardiomyopati og myokarditt i kliniske studier og i perioden etter markedsføring (se pkt. 4.8). Hos pasienter med mistenkt kardiomyopati eller myokarditt bør det vurderes å avslutte behandlingen med kvetiapin.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), som kan være livstruende eller fatale, har i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert i forbindelse med kvetiapinbehandling og inkluderer Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), erythema multiforme (EM) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Vanligvis opptrer alvorlige kutane bivirkninger med en eller flere av følgende symptomer: utbredt hudutslett som kan være kløende eller forbundet med pustler, eksfoliativ dermatitt, feber, lymfadenopati og potensielt eosinofili eller nøytropeni. De fleste av disse reaksjonene oppstod innen 4 uker etter oppstart av behandling med kvetiapin, mens noen DRESS-reaksjoner oppstod innen 6 uker etter oppstart av behandling med kvetiapin. Hvis tegn og symptomer på slike alvorlige hudreaksjoner oppstår, skal kvetiapin seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes.

Seponering

Akutte symptomer som søvnløshet, kvalme, hodepine, diaré oppkast, svimmelhet og irritabilitet har blitt beskrevet ved brå seponering av kvetiapin. Gradvis seponering over en periode på minst en til to uker anbefales (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Kvetiapin er ikke godkjent for behandling av pasienter med demensrelatert psykose.

Randomiserte placebokontrollerte studier på demenspopulasjon har for enkelte atypiske antipsykotika vist omtrent 3-ganger økt risiko for cerebrovaskulære, uønskede medisinske hendelser. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Kvetiapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

I en meta-analyse av atypiske antipsykotika, har det blitt rapportert at eldre pasienter med demensrelatert psykose har en økt risiko for død sammenlignet med placebo. Insidensen av mortalitet hos kvetiapinbehandlede pasienter var 5,5 % mot 3,2 % i placebogruppen i to 10-ukers placebokontrollerte kvetiapinstudier på den samme pasientpopulasjonen (n=710; gjennomsnittsalder: 83 år; fra 56-99 år). Pasientene i disse studiene døde av varierende årsaker som var i samsvar med forventningene for denne populasjonen.

Eldre pasienter med Parkinsons sykdom (PD)/parkinsonisme

En populasjonsbasert retrospektiv studie av kvetiapin til behandling av pasienter med unipolar depresjon ("Major Depressive Disorder", MDD), viste økt risiko for død ved bruk av kvetiapin hos pasienter > 65 år. Denne sammenhengen var ikke til stede når pasienter med PD ble fjernet fra analysen. Forsiktighet bør utvises dersom kvetiapin forskrives til eldre pasienter med PD.

Dysfagi

Dysfagi er sett ved bruk av kvetiapin (se pkt. 4.8). Kvetiapin skal brukes med forsiktighet til pasienter med risiko for aspirasjonspneumoni.

Forstoppelse og intestinal obstruksjon

Forstoppelse utgjør en risikofaktor for intestinal obstruksjon. Forstoppelse og intestinal obstruksjon har vært rapportert ved bruk av kvetiapin (se pkt. 4.8). Dette inkluderer rapporter om fatale tilfeller hos pasienter som har økt risiko for intestinal obstruksjon, inkludert pasienter som får samtidig behandling med flere legemidler som reduserer intestinal motilitet, og/eller pasienter som ikke rapporterer symptomer på forstoppelse. Pasienter med intestinal obstruksjon/ileus bør overvåkes nøye og gis umiddelbar behandling.

Venøs tromboembolisme (VTE)

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med kvetiapin og forebyggende tiltak iverksettes.

Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert i kliniske forsøk og fra erfaring etter markedsføring. Blant rapportene etter markedsføring hadde mange pasienter faktorer som er kjent for å være forbundet med pankreatitt, slik som økte triglyserider (se pkt. 4.8), gallestener og alkoholinntak, selv om ikke alle tilfellene var påvirket av risikofaktorer.

Ytterligere informasjon

Data for kvetiapin i kombinasjon med natriumvalproat eller litium ved akutte moderate til alvorlige maniske episoder er begrenset, men samtidig behandling var godt tolerert (se pkt. 4.8 og 5.1). Dataene viste en tilleggseffekt ved 3 uker.

Feilbruk og misbruk

Tilfeller av feilbruk og misbruk er rapportert. Forsiktighet må utvises når kvetiapin forskrives til pasienter med tidligere alkohol- eller stoffmisbruk.

Hjelpestoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

25 mg og 100 mg:

Paraoransje

Dette legemidlet inneholder paraoransje (E110) og kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Grunnet kvetiapins primære effekt på sentralnervesystemet skal kvetiapin brukes med forsiktighet sammen med andre sentralt virkende legemidler og med alkohol.

Kvetiapin skal brukes med forsiktighet i kombinasjon med serotonerge legemidler, som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) eller trisykliske antidepressiva, på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter som får andre legemidler med antikolinerge (muskarinerge) effekter (se pkt. 4.4).

Enzymet cytokrom P450 (CYP) 3A4 er hovedansvarlig for cytokrom P450-mediert metabolisme av kvetiapin. I en interaksjonsstudie på friske frivillige medførte samtidig administrasjon av kvetiapin (25 mg) og ketokonazol (en CYP3A4-hemmer) en 5-8 ganger økning av AUC for kvetiapin. Basert på dette er samtidig bruk av kvetiapin og CYP3A4-hemmere kontraindisert. Det anbefales heller ikke å drikke grapefruktjuice under behandling med kvetiapin.

I en flerdosestudie som vurderte farmakokinetikken for kvetiapin gitt før og under behandling med karbamazepin (en kjent leverenzyminduser), økte clearance av kvetiapin ved samtidig behandling med karbamazepin. Denne økningen i clearance reduserte AUC for kvetiapin til gjennomsnittlig 13 % av AUC ved behandling med kvetiapin alene. Hos noen pasienter var likevel effekten større. Denne interaksjonen kan føre til lavere plasmakonsentrasjoner, som igjen kan påvirke effekten av behandling med kvetiapin.

Samtidig behandling med kvetiapin og fenytoin (en annen mikrosomal enzyminduser) forårsaket en kraftig økning i clearance for kvetiapin på ca. 450 %. Pasienter som behandles med leverenzyminduserende legemidler bør bare starte behandling med kvetiapin dersom legen anser at fordelene ved kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduseren. Det er viktig at enhver endring i leverenzyminduksjonen skjer gradvis, og erstattes med et ikke-induserende legemiddel dersom dette er nødvendig (f.eks. natriumvalproat) (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til kvetiapin ble ikke signifikant endret etter samtidig administrering av antidepressive legemidler som imipramin (hemmer av CYP2D6) eller fluoksetin (hemmer av CYP3A4 og CYP2D6).

Farmakokinetikken til kvetiapin ble ikke signifikant endret ved samtidig administrering av de antipsykotiske legemidlene risperidon eller haloperidol. Imidlertid førte samtidig administrasjon av kvetiapin og tioridazin til ca. 70 % økning i clearance av kvetiapin.

Farmakokinetikken for kvetiapin ble ikke endret ved samtidig administrasjon av cimetidin.

Farmakokinetikken til litium endres ikke ved samtidig administrasjon av kvetiapin.

I en 6-ukers randomisert studie av litium og kvetiapin depotbehandling versus placebo og kvetiapin depotbehandling hos voksne pasienter med akutt mani, ble det sett en høyere insidens av ekstrapyramidalrelaterte hendelser (særlig skjelvinger), somnolens og vektøkning i gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling sammenlignet med gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling (se pkt. 5.1).

Ved samtidig administrering av natriumvalproat og kvetiapin ble ikke farmakokinetikken endret i klinisk relevant grad. I en retrospektiv studie med barn og ungdom som fikk valproat, kvetiapin eller begge, ble det funnet en høyere forekomst av leukopeni og nøytropeni i kombinasjonsgruppen i forhold til monoterapigruppene.

Formelle interaksjonsstudier med vanlig brukte kardiovaskulære legemidler er ikke utført.

Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling av kvetiapin sammen med andre legemidler som kan forårsake ubalanse i elektrolytter eller forlenge QT-intervall.

Det har blitt rapportert om falske positive resultater fra enzymimmunanalyser for metadon og trisykliske antidepressiva hos pasienter som har tatt kvetiapin. Det anbefales å verifisere usikre screeningsresultater fra immunanalyser med en egnet kromatografisk teknikk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Første trimester

Den moderate mengden publiserte data fra eksponerte graviditeter (dvs. mellom 300 og 1000 graviditetsutfall), inkludert individuelle rapporter og noen observasjonsstudier, antyder ikke noen økt risiko for misdannelser på grunn av behandling. Basert på alle tilgjengelige data kan det imidlertid ikke trekkes noen endelig konklusjon. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Kvetiapin skal derfor kun brukes under graviditet hvis fordelene oppveier mulig risiko.

Tredje trimester

Nyfødte som er eksponert for antipsykotiske midler (inkludert kvetiapin) i løpet av svangerskapets tredje trimester har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni og hypotoni, tremor, somnolens, åndenød eller problemer med matinntak. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye

Amming

Basert på svært begrensede data fra publiserte rapporter om utskillelse av kvetiapin i morsmelk hos mennesker, synes utskillelse av kvetiapin ved terapeutiske doser ikke å være konsistent. På grunn av mangel på sikre data må det tas en avgjørelse om enten å avbryte ammingen eller seponere kvetiapin-behandlingen ved å vurdere barnets nytte av ammingen og nytten av behandlingen for kvinnen.

Fertilitet

Kvetiapins effekt på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått. Det ble observert effekt forbundet med forhøyede prolaktinnivåer i rotter, selv om dette ikke er direkte relevant for mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kvetiapin har virkning på sentralnervesystemet og kan derfor påvirke aktiviteter som krever oppmerksomhet. Pasienter bør derfor frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner inntil den individuelle responsen på legemidlet er klarlagt.

4.8 Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene ved kvetiapin ($\geq 10\%$) er søvnighet, svimmelhet, hodepine, munntørrehet, seponeringssymptomer, økte triglyseridnivåer i serum, økt total kolesterol (hovedsakelig

LDL-kolesterol), reduksjon av HDL-kolesterol, vektøkning, redusert hemoglobin og ekstrapyramidale symptomer.

Rapporterte bivirkninger knyttet til behandling med kvetiapin er listet nedenfor (tabell 1) i samsvar med format anbefalt av Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

Tabell 1 Bivirkninger forbundet med kvetiapinbehandling

Forekomsten av bivirkninger er rangert slik: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjente (kan ikke estimeres fra de tilgjengelige data)

Organklasse system (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Redusert hemoglobin ²²	Leukopeni ^{1, 28} , redusert nøytrofittall, økning i eosinofile granulocytter ²⁷	Nøytropeni ¹ , trombocytopeni, anaemia, redusert trombocytall ¹³	Agranulocytose ²⁶		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet (inkludert allergiske hudreaksjoner)		Anafylaktisk reaksjon ⁵	
Endokrine sykdommer		Hyperprolaktinemi ¹⁵ , reduksjon i total T ₄ ²⁴ , reduksjon i fritt T ₄ ²⁴ , reduksjon i total T ₃ ²⁴ , økning i TSH ²⁴	Reduksjon i fritt T ₃ ²⁴ , hypothyroidisme ²¹		Utilstrekkelig sekresjon av antidiuretisk hormon	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økte serum triglyseridnivåer ^{10,30} økning i totalkolesterol (hovedsakelig LDL-kolesterol) ^{11,30} reduksjon av HDL-kolesterol ^{17,30} vektøkning ^{8,30}	Økt appetitt, blodglukose økt til hyperglykemiske nivåer ^{6,30}	Hyponatremi ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , eksaserbasjon av eksisterende diabetes	Metabolsk syndrom ²⁹		
Psykiatriske lidelser		Uvanlige drømmer og mareritt, suicidale tanker		Søvnjengeri og relaterte reaksjoner, som å snakke i søvne og		

		og suicidal atferd ²⁰		søvnrelaterte spiseforstyrrelser		
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Svimmelhet ^{4,16} , somnolens ^{2,16} , hodepine, ekstrapyramidale symptomer ^{1, 21}	Dysartri	Krampeanfall ¹ , restless legs- syndrom, tardive dyskinesier ^{1, 5} , synkope ^{4,16} , forvirringstilstand			
<i>Øyesykdommer</i>		Sløret syn				
<i>Hjertesykdommer</i>		Takykardi ⁴ , palpitasjoner ²³	QT-forlengelse ^{1,12, 18} Bradykardi ³²			Kardiomyopati, myokarditt
<i>Karsykdommer</i>		Ortostatisk hypotensjon ^{4,16}		Venøs tromboembolisme ¹		Slag ³³
<i>Sykdommer i respirasjonso rganer, thorax og mediastinum</i>		Dyspné ²³	Rhinitt			
<i>Gastrointesti nale sykdommer</i>	Munntørrehet	Forstoppelse, dyspepsi, oppkast ²⁵	Dysfagi ⁷	Pankreatitt ¹ , intestinal obstruksjon/ileus		
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		Økning i serum alaninaminotran sferase (ALAT) ³ , økninger i gamma-GT- nivåer ³	Økning i serum aspartataminotran sferase (ASAT) ³	Gulsott ⁵ , hepatitt		
<i>Hud- og underhudssyk dommer</i>					Angiødem ⁵ , Stevens- Johnson syndrom ⁵	Toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), kutan vaskulitt
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>					Rabdomyolys e	
<i>Sykdommer i</i>			Urinretensjon			

nyre og urinveier						
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser						Neonatale seponeringssymptomer ³¹
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Seksuell dysfunksjon	Priapisme, galaktoré, hevelse i brystene, menstruasjonsforstyrrelse		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Seponeringssymptomer ^{1,9}	Mild asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi		Malignt nevroleptikasyndrom ¹ , hypotermi		
Undersøkelser				Økning i blodkreatinfosfokinase ¹⁴		

1. Se pkt. 4.4.
2. Somnolens kan oppstå, vanligvis i løpet av de to første ukene av behandlingen, og forsvinner vanligvis ved fortsatt bruk av kvetiapin.
3. Asymptomatiske økninger (skifte fra normal til > 3 x ULN når som helst) i serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT er observert hos pasienter som brukte kvetiapin. Disse økningene var vanligvis reversible ved fortsatt behandling med kvetiapin.
4. Som med andre antipsykotika som blokkerer alfa-1-adrenerg aktivitet, er det vanlig at kvetiapin induserer ortostatisk hypotensjon, forbundet med svimmelhet, takykardi og, hos noen pasienter, synkope, spesielt i den initiale dosetitreringsperioden (se pkt. 4.4).
5. Frekvensberegning av bivirkninger er utelukkende basert på bivirkningsdata etter markedsføring.
6. Minst et tilfelle av fastende blodglukose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller ikke fastende blodglukose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).
7. Det var kun i kliniske studier av bipolar depresjon at man så en økning i forekomst av dysfagi med kvetiapin versus placebo.
8. Basert på > 7 % økning av kroppsvekt fra baseline. Forekommer hovedsakelig de første ukene av behandlingen hos voksne.
9. I akutte placebokontrollerte monoterapistudier der seponeringssymptomer ble evaluert, ble følgende seponeringssymptomer hyppigst observert: Søvnløshet, kvalme, hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet og irritabilitet. Hyppigheten falt signifikant 1 uke etter seponering.
10. Minst et tilfelle av triglyserider ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pasienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pasienter < 18 år).
11. Minst et tilfelle av kolesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pasienter ≥ 18 år) eller ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pasienter < 18 år). Økning i LDL-kolesterol på ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) er observert svært hyppig. Gjennomsnittlig endring hos pasienter som hadde slik økning var 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Se tekst under.
13. Minst et tilfelle av trombocytter $\leq 100 \times 10^9/L$.
14. Basert på bivirkningsrapporter fra kliniske studier vedrørende økning av blodkreatinfosfokinase som ikke var assosiert med malignt nevroleptisk syndrom.
15. Prolaktinnivåer (pasienter > 18 år.): >20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 pmol/l) menn: >30 $\mu\text{g/l}$ (>1304,34 pmol/l) kvinner uavhengig av tidspunkt.
16. Kan føre til fall.

17. HDL-kolesterol: <40 ml/dl (1,025 mmol/l), menn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l), kvinner uavhengig av tidspunkt.
18. Forekomst av pasienter som har QTc endring fra <450 msek til ≥ 450 msek med en ≥ 30 msek økning. Gjennomsnittlig endring og forekomst av pasienter som har endring til et klinisk signifikant nivå er lik i kvetiapin og placebo i placebo-kontrollerte studier med kvetiapin.
19. Skifte fra >132 mmol/l til ≤ 132 mmol/l ved minst et tilfelle.
20. Tilfeller av selvmordsidéer og suicidal oppførsel har blitt rapportert under behandling med kvetiapin eller etter tidlig seponering av behandlingen (se pkt. 4.4 og 5.1).
21. Se pkt. 5.1.
22. Redusert hemoglobin til ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) menn, ≤ 12 g/dl (7,5 mmol/l) kvinner forekom minst en gang hos 11 % av kvetiapinpasientene i alle studier inkludert åpne forlengelsesstudier. For disse pasientene var gjennomsnittlig maksimal reduksjon i hemoglobin på ethvert tidspunkt -1,50 g/dl.
23. Disse rapportene forekom ofte i settinger med takykardi, svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, og/eller underliggende hjertesykdom/respiratorisk sykdom.
24. Basert på skifte fra normal baseline til potensiell klinisk betydningsfull verdi på ethvert tidspunkt etter baseline i alle studier. Skifte i total T4, fritt T4, total T3 og fritt T3 er definert som $<0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) og skifte i TSH er > 5 mIU/l på ethvert tidspunkt.
25. Basert på økt forekomst av oppkast hos eldre pasienter (≥ 65 år).
26. Basert på endring i nøytrofiler fra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ved baseline til $<0,5 \times 10^9/l$ når som helst under behandling, og basert på pasienter med alvorlig nøytropeni ($<0,5 \times 10^9/l$) og infeksjon under alle kliniske studier med kvetiapin (se pkt. 4.4).
27. Basert på skifte fra normal baseline til potensiell klinisk betydningsfull verdi på ethvert tidspunkt etter baseline i alle studier. Skifte i eosinofile er definert som $>1 \times 10^9$ celler/l på ethvert tidspunkt.
28. Basert på skifte fra normal baseline til potensiell klinisk betydningsfull verdi på ethvert tidspunkt etter baseline i alle studier. Skifte i antall hvite blodlegemer er definert som $\leq 3 \times 10^9$ celler/l på ethvert tidspunkt.
29. Basert på bivirkningsrapporter for metabolsk syndrom fra alle kliniske studier med kvetiapin.
30. I noen pasienter var det i kliniske studier observert en forverring i mer enn én av de metabolske faktorene av vekt, blodsukker og lipider (se pkt. 4.4).
31. Se pkt. 4.6.
32. Kan forekomme ved eller i nærheten av behandlingsstart og være forbundet med hypotensjon og / eller synkope. Frekvens basert på bivirkningsrapporter fra bradykardi og relaterte hendelser i alle kliniske studier med kvetiapin.
33. Basert på én retrospektiv, ikke-randomisert epidemiologisk studie.

Tilfeller av QT-forlengelse, ventrikulær arytmi, plutselig uventet død, hjertestans og Torsades de pointes har blitt rapportert ved bruk av nevroleptika og betraktes som klasseeffekter.

Alvorlige hudreaksjoner (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert i forbindelse med kvetiapinbehandling.

Pediatrisk populasjon

De samme bivirkningene som beskrevet ovenfor for voksne skal vurderes for barn og ungdom. Følgende tabell gir et sammendrag over bivirkninger som oppstår i en hyppigere frekvenskategori hos barn og ungdom (10-17 år) enn hos den voksne populasjonen eller bivirkninger som ikke har vært identifisert hos den voksne populasjonen.

Tabell 2 Bivirkninger hos barn og ungdom forbundet med kvetiapinbehandling som forekommer med en høyere frekvens enn hos voksne, eller som ikke er sett i den voksne populasjonen

Frekvensene for bivirkninger er rangert i henhold til følgende: Svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($> 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Organklasseystem (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Endokrine sykdommer	Økt prolaktinnivå ¹	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økt appetitt	
Nevrologiske sykdommer	Ekstrapyramidale symptomer ^{3,4}	Synkope
Karsykdommer	Økt blodtrykk ²	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Irritabilitet ³

1. Prolaktinnivå (pasienter < 18 år): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) menn, >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) kvinner uavhengig av tidspunkt. Mindre enn 1 % av pasientene hadde økning til et prolaktinnivå >100 µg/l.
2. Basert på endringer over klinisk signifikante grenseverdier (adaptert fra kriterier fra National Institutes of Health), eller økninger >20 mmHg for systolisk eller >10 mmHg for diastolisk blodtrykk når som helst i løpet av to akutte (3-6 uker) placebokontrollerte studier hos barn og ungdom.
3. Merk: Frekvensen er konsistent med det som ble observert hos voksne, men kan være forbundet med andre kliniske implikasjoner hos barn og ungdom enn hos voksne.
4. Se pkt. 5.1.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Rapporterte tegn og symptomer var generelt slike som oppsto grunnet en økning av virkestoffets kjente farmakologiske effekter, dvs. søvnighet og sedasjon, takykardi, hypotensjon og antikolinerge effekter.

Overdose kan medføre QT-forlengelse, krampeanfoll, status epilepticus, rabdomyolyse, respiratorisk depresjon, urinretensjon, forvirring, delirium og/eller agitasjon, koma og dødsfall. Pasienter med eksisterende alvorlig kardiovaskulær sykdom kan ha forhøyet risiko for følgene av en overdosering (se pkt. 4.4 Ortostatisk hypotensjon).

Behandling av overdosering

Det finnes ingen spesifikk antidot mot kvetiapin. Ved tegn på alvorlig overdosering bør mulighetene for at flere legemidler er innblandet vurderes, og prosedyrer for intensiv pleie anbefales, inkludert åpne luftveier, tilstrekkelig oksygen og ventilasjon samt kardiovaskulær overvåking.

I henhold til publisert litteratur kan pasienter med delirium og agitasjon og et tydelig antikolinerg syndrom behandles med fysostigmin, 1-2 mg (under kontinuerlig EKG-monitorering). Dette anbefales ikke som standard behandling, siden fysostigmin kan ha potensiell negativ effekt på hjertets ledningsevne. Fysostigmin kan brukes dersom det ikke er noen avvik i EKG. Bruk ikke fysostigmin ved tilfeller av rytmeforstyrrelser, enhver grad av hjerteblokk eller QRS-utvidelse.

Selv om forebygging av absorpsjon ved overdosering ikke er undersøkt, kan magetømming være indisert ved alvorlig forgiftning og hvis det er mulig å gjennomføre innen 1 time etter inntak. Administrering av kull bør vurderes.

Ved eventuell kvetiapinoverdose bør refraktorisk hypotensjon behandles med egnede tiltak, som intravenøs væske og/eller sympatomimetiske midler. Adrenalin og dopamin bør unngås, siden betastimuleringen kan forverre hypotensjonen i settingen med kvetiapinindusert alfa-blokkering.

Tett medisinsk overvåking og oppfølging bør fortsette inntil pasienten kommer seg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsykotika; Diazepiner, oksazepiner, tiazepiner og oksepiner
ATC-kode: N05A H04

Virkningsmekanisme

Kvetiapin er et atypisk antipsykotisk legemiddel.

Kvetiapin og den aktive plasmametabolitten norkvetiapin interagerer med ett vidt spektrum av neurotransmitter-reseptorer. Kvetiapin og norkvetiapin har affinitet til serotonin (5HT₂) og dopamin D₁- og D₂-reseptorer i hjernen. Det er denne kombinasjonen av reseptorantagonister med høyere affinitet for 5HT₂- i forhold til D₂-reseptorer som antas å bidra til kvetiapins kliniske antipsykotiske egenskaper og det lave potensialet for ekstrapyramidale bivirkninger sammenlignet med konvensjonelle antipsykotika. Kvetiapin og norkvetiapin har ingen vesentlig affinitet til benzodiazepinreseptorer, men har høy affinitet til histaminergerge og adrenerge alfa1-reseptorer og moderat affinitet til adrenerge alfa₂-reseptorer. Kvetiapin har også lav eller ingen affinitet til muskarinergerge reseptorer, mens norkvetiapin har moderat til høy affinitet til flere muskarinergerge reseptorer, som muligens kan forklare antikolinerge (muskarinergerge) effekter. Norkvetiapins hemming av NET samt partiell agonisteffekt på 5HT_{1A}-reseptorer kan bidra til kvetiapins terapeutiske effekt som antidepressivum.

Farmakodynamiske effekter

Kvetiapin er aktiv i tester for antipsykotisk effekt, som for eksempel i unnnvikelsesreaksjoner (conditioned avoidance). Legemidlet motvirker også effekten av dopaminagonister målt enten adferdsmessig eller elektrofysiologisk og øker konsentrasjonen av dopaminmetabolitter - en nevrokjemisk indeks for D₂-reseptor-blokade.

I prekliniske tester som anslår ekstrapyramidale bivirkninger skiller kvetiapin seg fra de konvensjonelle antipsykotiske midlene og viser en atypisk profil. Ved langvarig bruk av kvetiapin ses ikke overfølsomhet hos dopamin D₂-reseptorene. Kvetiapin gir kun svak katelepsi ved doser som blokkerer dopamin D₂-reseptorene. Ved langvarig bruk av kvetiapin ses en selektivitet i det limbiske system gjennom depolariserende blokader av mesolimbiske nevroner, men ikke dopamin-inneholdende nigrostriatale nevroner. Kvetiapin har et meget lavt potensial for å indusere dystoni hos haloperidolsensibiliserte og ikke-sensibiliserte Cebus-aper både etter akutt og kronisk administrering (se pkt. 4.8).

Klinisk effekt

Schizofreni

I tre placebo-kontrollerte kliniske studier med schizofrenipasienter, der pasientene fikk ulike doser av kvetiapin, så man ingen forskjeller mellom behandlingsgruppene med kvetiapin og placebo med hensyn til insidens av ekstrapyramidale bivirkninger eller samtidig bruk av antikolinergika. En placebokontrollert studie med faste doser av kvetiapin på mellom 75 mg og 750 mg daglig viste ingen økning i EPS eller samtidig bruk av antikolinergika. Langtidseffekten av kvetiapin IR til forebyggelse av tilbakefall av schizofreni har ikke blitt verifisert i kliniske blindstudier. I åpne studier av pasienter med schizofreni var kvetiapin effektiv i å vedlikeholde den kliniske bedringen ved fortsatt behandling av pasienter som hadde vist en initiell behandlingsrespons, hvilket antyder noe langtidseffekt.

Bipolar lidelse

I fire placebo-kontrollerte studier hvor man så på kvetiapin-doser opp til 800 mg per dag ved behandling av moderate til alvorlige maniske episoder (to i monoterapi og to i kombinasjon med litium eller divalproex), var det ingen forskjell mellom kvetiapin- og placebobehandlingsgruppene med hensyn til ekstrapyramidale bivirkninger eller samtidig bruk av antikolinergika.

Ved behandling av moderate til alvorlige maniske episoder er det i to monoterapistudier vist at kvetiapin har overlegen effekt sammenlignet med placebo i reduksjon av maniske symptomer ved uke 3 og 12. Det finnes ingen data fra langtidsstudier som viser effekt av kvetiapin ved forebygging av nye maniske eller depressive episoder. Data på kvetiapin i kombinasjon med divalproex eller litium ved akutte moderate til alvorlige maniske episoder ved uke 3 og 6 er begrenset, men kombinasjonsbehandlingen var godt tolerert. Det ble vist en tilleggs effekt ved 3 uker. En annen studie viste ingen tilleggs effekt ved 6 uker.

Hos respondere var gjennomsnittlig siste uke median dose av kvetiapin ca. 600 mg daglig og ca. 85% av responderne lå i doseområdet 400-800 mg daglig.

I 4 kliniske studier av 8 ukers varighet for pasienter med moderate til alvorlige depressive episoder av bipolar lidelse I og II, var kvetiapin IR 300 mg og 600 mg signifikant bedre enn placebo for de relevante måleparametrene: gjennomsnittlig forbedring på MADRS-skalaen og respons definert som minst 50 % forbedring av MADRS totalscore fra utgangspunktet. Det var ingen forskjell i effektstørrelse mellom de pasienter som fikk 300 mg kvetiapin IR og de som fikk 600 mg dosering.

I oppfølgingsfasen av to av disse studiene ble det vist at langtidsbehandling av pasienter som responderte på kvetiapin IR 300 eller 600 mg, var effektivt sammenlignet med placebobehandling i forhold til depressive symptomer, men ikke i forhold til maniske symptomer.

I to kliniske studier omhandlende forebygging av nye episoder der kvetiapin ble evaluert i kombinasjon med stemningsstabiliserende behandling hos pasienter med maniske, depressive eller blandede sykdomsepisoder, var kombinasjonen med kvetiapin bedre enn stemningsstabiliserende monoterapi med hensyn til å øke tid til ny sykdomsepisode (manisk, blandet eller depressiv). Kvetiapin ble gitt 2 ganger daglig, totalt 400 mg til 800 mg per dag, som kombinasjonsbehandling med litium eller valproat.

I en 6-ukers randomisert studie av litium og kvetiapin depotbehandling versus placebo og kvetiapin depotbehandling hos voksne pasienter med akutt mani, var forskjellen i gjennomsnittlig forbedring av YMRS (Young Mania Rating Scale) mellom gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling og gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling 2,8 poeng og forskjellen i % respondere (definert som 50 % forbedring fra baseline av YMRS) var 11 % (79 % i gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling versus 68 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling).

I en langtidsstudie (inntil 2 års behandling), som vurderte forebygging av tilbakefall hos pasienter med maniske, blandede eller depressive stemningsepisoder, var kvetiapin bedre enn placebo med hensyn på å øke tiden til tilbakefall av alle typer stemningsepisoder (maniske, blandede eller depressive) hos pasienter med bipolar lidelse type I. Antall pasienter med en stemningsepisode var 91 (22,5 %) i gruppen som fikk kvetiapin, 208 (51,5 %) i gruppen som fikk placebo, og 95 (26,1 %) i gruppen som fikk litium. Ved sammenligning av fortsatt kvetiapinbehandling og bytte til litium, viste resultatene at bytte til litiumbehandling ikke ser ut til å øke tiden til tilbakefall av en stemningsepisode for pasienter som responderer på kvetiapin.

Kliniske studier har vist at kvetiapin er effektiv mot schizofreni og mani når det gis to ganger daglig, selv om kvetiapin har en halveringstid på ca. 7 timer. Dette støttes ytterligere av data fra PET-studier (positron emission tomography), som har vist at bindingen av kvetiapin til 5HT₂- og D₂-reseptorer vedvarer i inntil 12 timer. Sikkerhet og effekt ved doser over 800 mg daglig er ikke undersøkt.

Klinisk sikkerhet

I en korttids placebokontrollert klinisk studie av schizofreni og bipolar mani var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer like med placebo (schizofreni: 7,8% for kvetiapin og 8,0% for placebo; bipolar mani: 11,2% for kvetiapin og 11,4% for placebo). Ekstrapyramidale symptomer ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med kvetiapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i kortvarige, placebokontrollerte studier på unipolar depresjon og bipolar depresjon. I korttids placebokontrollerte kliniske studier av bipolar depresjon var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 8,9 % for kvetiapin sammenlignet med 3,8 % for placebo. I korttids placebokontrollerte kliniske monoterapistudier av unipolar depresjon, var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for kvetiapin depot og 3,2 % for placebo. I en korttids placebokontrollert monoterapistudie hos eldre pasienter med unipolar depresjon, var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 9,0 % for kvetiapin depot og 2,3 % for placebo. Forekomsten av de individuelle bivirkningene for både bipolar depresjon og MDD (f.eks. akatisi, ekstrapyramidal forstyrrelse, tremor, dyskinesi, dystoni, rastløshet, ufrivillige muskelkontraksjoner, psykomotorisk hyperaktivitet og muskelstivhet) oversteg ikke 4 % for noen av behandlingsgruppene.

I kortvarige (3-8 uker), placebo-kontrollerte studier med faste doser (50 mg/dag til 800 mg/dag), var gjennomsnittlig vektøkning hos pasienter behandlet med kvetiapin fra 0,8 kg for 50 mg/dag til 1,4 kg for 600 mg/dag (lavere vektøkning for 800 mg/dag), sammenlignet med 0,2 kg for placebo. Prosentandel av kvetiapinbehandlede pasienter som fikk en vektøkning på ≥ 7 % av kroppsvekten varierte fra 5,3 % for 50 mg/dag til 15,5% for 400 mg/dag (lavere vektøkning for 600 og 800 mg/dag), sammenlignet med 3,7% for placebo-behandlede pasienter.

En 6-ukers randomisert studie av litium og kvetiapin depotbehandling versus placebo og kvetiapin depotbehandling hos voksne pasienter med akutt mani indikerte at kombinasjonen kvetiapin depot og litium gir en høyere insidens av bivirkninger (63 % versus 48 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling til depotbehandling). Sikkerhetsresultater viste en høyere insidens av ekstrapyramidale symptomer, rapportert hos 16,8 % av pasientene i gruppen med litium som tilleggsbehandling og 6,6 % i gruppen med placebo som tilleggsbehandling. Dette var i hovedsak skjelvninger, rapportert hos 15,6 % av pasientene i gruppen med litium som tilleggsbehandling og 4,9 % i gruppen med placebo som tilleggsbehandling. Insidensen av somnolens var høyere i gruppen på kvetiapin depot med litium som tilleggsbehandling (12,7 %) sammenlignet med gruppen kvetiapin depot med placebo som tilleggsbehandling (5,5 %). I tillegg hadde en høyere andel av pasientene (8 %) i gruppen behandlet med litium som tilleggsbehandling vektøkning (≥ 7 %) etter endt behandling sammenlignet med pasienter i gruppen med placebo som tilleggsbehandling (4,7 %).

Studier av mer langvarig art for forebygging av tilbakefall hadde en åpen fase (fra 4 til 36 ukers varighet), der pasientene ble behandlet med kvetiapin, etterfulgt av en randomisert fase der pasientene ble randomisert til behandling med kvetiapin eller placebo. Pasientene som ble randomisert til kvetiapinbehandling hadde en gjennomsnittlig vektøkning på 2,56 kg i den åpne fasen, og innen uke 48 av den randomiserte fasen var gjennomsnittlig vektøkning 3,22 kg sammenlignet med baseline av åpen fase. For pasienter som ble randomisert til placebo var gjennomsnittlig vektøkning i åpen fase 2,39 kg, og innen uke 48 av den randomiserte fasen var gjennomsnittlig vektøkning 0,89 kg, sammenlignet med baseline av åpen fase.

I placebokontrollerte studier med eldre pasienter med dementrelatert psykose var forekomsten av cerebrovaskulære bivirkninger per 100 pasientår ikke høyere hos kvetiapinbehandlede pasienter sammenlignet med pasienter som fikk placebo.

I alle kortvarige placebokontrollerte monoterapistudier med pasienter med en utgangsverdi for antall nøytrofile på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var forekomsten av minst ett tilfelle av endring av antall nøytrofile til $<1,5 \times 10^9/l$ på 1,9 % hos pasienter som fikk kvetiapinbehandling, sammenlignet med 1,5 % hos placebobehandlede pasienter. Forekomsten av endring til $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/l$ var lik (0,2 %) hos pasienter som ble behandlet med kvetiapin og pasienter som fikk placebo. I alle kliniske studier (placebokontrollerte, åpne, aktiv komparator) hos pasienter med en utgangsverdi av antall nøytrofile på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var forekomsten av minst ett tilfelle av endring av antall nøytrofile til $<1,5 \times 10^9/l$ var 2,9 % og til $<0,5 \times 10^9/l$ på 0,21 % hos pasienter som fikk kvetiapinbehandling.

Behandling med kvetiapin har blitt forbundet med doserelaterte fall i tyroideahormonnivået. Forekomsten av endringer i TSH var 3,2 % for kvetiapin versus 2,7 % for placebo. Forekomsten av resiproke, potensielt klinisk signifikante endringer i både T₃ eller T₄ og TSH i disse studiene var sjeldne, og de observerte endringene i tyroidhormonnivåer var ikke forbundet med klinisk symptomatisk hypothyroidisme.

Reduksjonen av total og fritt T₄ var størst i løpet av de første seks ukene med kvetiapinbehandling, og det var ingen ytterligere reduksjon under langvarig behandling. I ca. 2/3 av tilfellene ble seponering av kvetiapinbehandling forbundet med en reversering av effektene av total og fritt T₄, uten hensyn til behandlingsvarighet.

Katarakt/linseopasitet

I et klinisk forsøk for å evaluere kataraktpotensialet til kvetiapin (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg/dag) hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse, var prosentandel pasienter med økt linseopasitet ikke høyere for kvetiapin (4 %) sammenliknet med risperidon (10 %) hos pasienter med minst 21 måneders eksponering.

Pediatrisk populasjon

Klinisk effekt

Effekt og sikkerhet av kvetiapin ble vurdert i en 3 ukers placebokontrollert studie på behandling av mani (n=284 pasienter fra USA, mellom 10 og 17 år gamle). Omtrent 45 % av pasientpopulasjonen hadde ADHD som tilleggsdiagnose. Det ble også utført en 6 ukers placebokontrollert studie på behandling av schizofreni (n=222 pasienter, mellom 13 og 17 år gamle). I begge studiene ble pasienter med kjent mangel på respons overfor kvetiapin ekskludert. Behandling med kvetiapin ble startet med 50 mg/dag, og på dag 2 økt til 100 mg/dag. Dosen ble så titrert til en måldose (mani 400-600 mg/dag, schizofreni 400-800 mg/dag) ved hjelp av doseøkninger på 100 mg/dag gitt to eller tre ganger daglig.

I manistudien var forskjellen i LS (least squares) gjennomsnittlig endring fra baseline YMRS totalskår (aktiv minus placebo) -5,21 for kvetiapin 400 mg/dag og -6,56 for kvetiapin 600 mg/dag. Andel respondere (YMRS-bedring ≥ 50 %) var 64 % for kvetiapin 400 mg/dag, 58 % for 600 mg/dag og 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var forskjellen i LS (least squares) gjennomsnittlig ending fra baseline PANSS totalskår (aktiv minus placebo) -8,16 for kvetiapin 400 mg/dag og -9,29 for kvetiapin 800 mg/dag. Verken lavdose- (400 mg/dag) eller høydosebehandlingen (800 mg/dag) med kvetiapin var mer effektiv enn placebo med hensyn til andel pasienter som oppnådde respons, definert som ≥ 30 % reduksjon av baseline PANSS totalskår. Både ved mani og schizofreni resulterte høye doser i numerisk lavere responsrater.

I en tredje placebokontrollert, korttidsstudie med kvetiapin depotbehandling som monoterapi hos barn og ungdom (10-17 år) med bipolar depresjon, ble det ikke vist effekt.

Det foreligger ikke data om vedlikehold av effekt eller forebygging av tilbakefall hos denne aldersgruppen.

Klinisk sikkerhet

I den pediatriske korttidsstudien med kvetiapin som er beskrevet over, var frekvensen av EPS i den aktive armen versus placeboarmen i på 12,9 % versus 5,3 % i schizofrenistudien, 3,6 % versus 1,1 % i studien av bipolar mani og 1,1 % versus 0 % i studien av bipolar depresjon. Frekvensen av vektøkning ≥ 7 % fra baseline kroppsvekt i den aktive armen versus placebo var 17 % versus 2,5 % i studiene av schizofreni og bipolar mani, og 13,7 % versus 6,8 % i studien av bipolar depresjon. Frekvensen av selvmordsrelaterte hendelser i den aktive armen versus placebo var 1,4 % versus 1,3 % i schizofrenistudien, 1,0 % versus 0 % i studien av bipolar mani, og 1,1 % versus 0 % i studien av bipolar depresjon. I løpet av en utvidet oppfølgingsfase av studien av bipolar depresjon var det i tillegg

to selvmordsrelaterte hendelser hos to pasienter; en av disse pasientene tok kvetiapin ved tidspunktet for hendelsen.

Sikkerhet ved langtidsbruk

En åpen 26-ukers forlengelsesstudie av akuttstudier (n=380 pasienter) med kvetiapin dosert fleksibelt mellom 400 og 800 mg/dag ga ekstra sikkerhetsdata. Økning i blodtrykk ble rapportert hos barn og ungdom, og økt appetitt, ekstrapyramidale symptomer og forhøyede nivå av serumprolaktin ble rapportert med høyere frekvens hos barn og ungdom enn hos voksne pasienter (se pkt. 4.4 og 4.8). Med tanke på økt vekt, når justert for normal vekst over lang tid, ble en økning på minst 0,5 standardavvik fra baseline i kroppsmasseindeks (BMI) brukt som et mål på klinisk signifikant endring; 18,3 % av pasientene som ble behandlet med kvetiapin i minst 26 uker møtte dette kriteriet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved peroral administrasjon absorberes kvetiapin godt og gjennomgår en omfattende metabolisering. Biotilgjengeligheten av kvetiapin påvirkes ikke nevneverdig av samtidig matinntak. Den maksimale molare konsentrasjonen av den aktive metabolitten norkvetiapin ved steady state er 35 % av det som er observert for kvetiapin. Farmakokinetikken for kvetiapin og norkvetiapin er lineær ved godkjent doseringsnivå.

Distribusjon

Kvetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Kvetiapin gjennomgår en omfattende metabolisering i leveren, hvor uendret hovedsubstans utgjør mindre enn 5 % uomdannet legemiddelrelatert stoff i urin eller feces etter administrasjon av radioaktivt merket kvetiapin.

In vitro-studier har vist at enzymet CYP3A4 er hovedansvarlig for den cytokrom P450-medierte nedbrytningen av kvetiapin. Norkvetiapin dannes og elimineres primært av CYP3A4.

Ca. 73 % av radioaktivt materiale ble utskilt i urin og ca. 21 % i feces.

Kvetiapin og flere av dets metabolitter (inkludert norkvetiapin) er funnet å være svake hemmere av humant cytokrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 aktivitet *in vitro* CYP-hemming *in vitro* er kun observert ved konsentrasjoner minst 5 til 50 ganger høyere enn det som observeres ved et doseringsregime på 300-800 mg daglig hos mennesker. Basert på disse *in vitro*-resultatene, er det lite sannsynlig at samtidig tilførsel av kvetiapin og andre legemidler skulle gi en signifikant hemming av cytokrom P450-mediert metabolisme av det andre legemidlet. Dyrestudier indikerer at kvetiapin kan indusere cytokrom P450-enzymmer. I en spesifikk interaksjonsstudie i psykotiske pasienter ble det imidlertid ikke funnet økning i cytokrom P450-aktivitet etter administrering av kvetiapin.

Eliminasjon

Halveringstiden til kvetiapin og norkvetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Den gjennomsnittlige molare dosefraksjonen av fritt kvetiapin og den aktive humane plasmametabolitten norkvetiapin er < 5 % utskilt i urinen.

Spesielle populasjoner

Kjønn

Det er ingen forskjell mellom menn og kvinner med hensyn til farmakokinetikken til kvetiapin.

Eldre

Den gjennomsnittlige clearance av kvetiapin hos eldre er ca. 30-50 % lavere enn hos voksne mellom 18 og 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Den gjennomsnittlige plasmaclearanceverdien av kvetiapin ble redusert med ca. 25 % hos individer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min/1,73 m²), men de individuelle clearanceverdiene ligger innenfor normalområdet.

Nedsatt leverfunksjon

Den gjennomsnittlige plasmaclearanceverdien av kvetiapin reduseres med ca. 25 % hos individer med kjent leversvikt (stabil alkoholisk cirrhose). Siden kvetiapin i stor grad metaboliseres i lever, forventes høyere plasmaverdier for individer med nedsatt leverfunksjon. Dosejustering kan være nødvendig for disse pasientene (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data ble samlet hos 9 barn fra 10-12 år og hos 12 ungdommer, som var på steady-state behandling med 400 mg kvetiapin to ganger daglig. Ved steady-state var de dose-normaliserte plasmanivåene for morforbindelsen, kvetiapin, hos barn og ungdom (10-17 år) generelt de samme som hos voksne, men C_{max} hos barn var i det øvre sjiktet av observasjonene som ble gjort hos voksne. AUC og C_{max} for den aktive metabolitten, norkvetiapin, var høyere, henholdsvis ca. 62 % og 49 % hos barn (10-12 år), og henholdsvis 28 % og 14 % hos ungdom (13-17 år), sammenlignet med voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet har ikke blitt observert ved en rekke *in vitro*- og *in vivo*-genotoksisitetsstudier.

Hos forsøksdyr eksponert for doser tilsvarende kliniske doser, er følgende avvik observert uten at det er bekreftet ved langvarig klinisk forskning:

I skjoldbruskkjertelen hos rotter ble det observert pigmentforandringer og hos cynomolgus-aper ble tyreoid follikulær cellehypertrofi, en senking av T₃-nivåer i plasma, redusert hemoglobinkonsentrasjon og redusert antall hvite og røde blodceller observert. Hos hund ble det i øynene observert linseklarhet og katarakt. (For katarakt/linseopasitet, se pkt. 5.1)

I en embryoføtal toksisitetsstudie på kaniner var forekomsten av carpal/tarsal bøyning økt blant fostrene. Denne effekten oppstod i nærvær av åpenbare maternale effekter som f.eks. redusert vektøkning. Disse effektene var tydelige når maternale eksponeringsnivåer var tilsvarende eller litt høyere enn hos mennesker ved maksimal terapeutisk dose. Den kliniske relevansen av dette funnet hos mennesker er ukjent.

I en fertilitetsstudie på rotter ble det sett en marginal reduksjon av fertilitet hos hannrotter, og pseudograviditet, langvarige perioder med diøstrus, økt precoitalt intervall og redusert forekomst av graviditet ble observert. Disse effektene er relatert til økning i prolaktinnivå og er ikke direkte relevant for mennesker pga. artsforskjeller i hormonell kontroll av reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat

Laktosemonohydrat

Povidon K-25

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Natriumstivelseglykolat (type A)

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Tablett drasjering

Alle styrker:

Hypromellose,
Titandioksid (E 171)
Triacetin

25, 100 mg:

Laktosemonohydrat
Gult jernoksid ((E172)
Paraoransje (E110)

200 mg:

Polydektrose (E1200)
Makrogol 8000

300 mg:

Laktosemonohydrat
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite ugjennomsiktige PVC/PE/Aclar- aluminium- eller hvite ugjennomsiktige
PVC/PVdC-aluminium-blisterpakninger

25 mg: Pakningsstørrelser på 1, 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 (10x10) filmdrasjerte tabletter.
Sykehuspakning: 50 filmdrasjerte tabletter

100 mg: Pakningsstørrelser på 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 (10x10) filmdrasjerte tabletter.
Sykehuspakning: 50 filmdrasjerte tabletter

200 mg: Pakningsstørrelser på 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 (10x10) filmdrasjerte tabletter.
Sykehuspakning: 50 filmdrasjerte tabletter

300 mg: Pakningsstørrelser på 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 (10x10) filmdrasjerte tabletter.
Sykehuspakning: 50, 120, 180 og 240 filmdrasjerte tabletter

HDPE-boks med hvitt, barnesikret, polypropylenlokk med tørkemiddel:
Pakningsstørrelser på 100 og 250 filmdrasjerte tabletter for alle styrker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
SE – 251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 07-5147
100 mg: 07-5148
200 mg: 07-5149
300 mg: 07-5150

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

08.07.2009 / 05.12.2012

10. OPPDATERINGSDATO

11.06.2024