

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Quetiapin Sandoz 100 mg filmdrasjerte tabletter  
Quetiapin Sandoz 200 mg filmdrasjerte tabletter  
Quetiapin Sandoz 300 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg, 200 mg eller 300 mg kvetiapin (som fumarat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

100 mg: Hver filmdrasjert tablett inneholder 21,78 mg laktose (som monohydrat).

200 mg: Hver filmdrasjert tablett inneholder 43,4 mg laktose (som monohydrat).

300 mg: Hver filmdrasjert tablett inneholder 65,2 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

*Quetiapin Sandoz 100 mg filmdrasjerte tabletter:*

Gule, runde (ca. 8,8 mm i diameter) filmdrasjerte tabletter med delelinje på den ene siden.

Tabletten kan deles i fire like doser.

*Quetiapin Sandoz 200 mg filmdrasjerte tabletter:*

Hvite, runde (ca. 11,5 mm i diameter) filmdrasjerte tabletter med delelinje på den ene siden.

Tabletten kan deles i fire like doser.

*Quetiapin Sandoz 300 mg filmdrasjerte tabletter:*

Hvite, ovale (ca. 18 mm lange og 8,8 mm brede) filmdrasjerte tabletter med delelinje på begge sider.

Tabletten kan deles i to like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Quetiapin Sandoz er indisert til:

- behandling av schizofreni
- behandling av bipolar lidelse:
  - til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse
  - til behandling av alvorlige 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

Det er forskjellige doseringsskjemaer for hver indikasjon. Det må derfor sørges for at pasienten får tydelig informasjon om riktig dose for sin tilstand.

#### Voksne

*Til behandling av schizofreni:*

Quetiapin Sandoz skal tas 2 ganger daglig. Den totale døgndosen de 4 første dagene er: 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4).

Fra og med dag 4 skal dosen titreres til det vanlige doseringsområdet på 300 til 450 mg daglig. Dosen kan individualiseres innenfor doseringsområdet 150 til 750 mg daglig avhengig av klinisk respons og toleranse.

*Til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse:*

Quetiapin Sandoz skal tas 2 ganger daglig. Den totale døgndosen for de 4 første 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 daglig innen dag 6, skal skje i intervaller som ikke overskrider 200 mg per dag.

Dosen kan individualiseres innenfor doseringsområdet 200 til 800 mg daglig avhengig av klinisk respons og toleranse. Normal effektiv dose ligger i intervallet 400 til 800 mg daglig.

*Til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse:*

Quetiapin Sandoz skal tas én gang daglig ved sengetid. Den totale døgndosen de 4 første dagene er: 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4). Anbefalt daglig dose er 300 mg.

I kliniske studier er det ikke observert tilleggseffekter i 600 mg-gruppen sammenlignet med 300 mg-gruppen (se pkt. 5.1). Det kan likevel hende at enkeltpasienter oppnår en tilleggseffekt fra en dose på 600 mg. Større doser enn 300 mg kvetiapin skal innledes av leger med erfaring innen behandling av bipolar lidelse. Når det gjelder bekymring angående toleranse hos enkeltpasienter, har kliniske studier vist at en dosereduksjon til minimum 200 mg kan vurderes.

*Forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse:*

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

Eldre

Som med andre antipsykotika skal Quetiapin Sandoz gis med forsiktighet til eldre, særlig i den innledende doseringsperioden. Avhengig av klinisk respons og toleranse kan langsommere dosetitrering og lavere daglig terapeutisk dose være nødvendig sammenlignet med yngre pasienter. Gjennomsnittlig plasmaclearance av kvetiapin reduseres med 30–50 % hos eldre sammenlignet med yngre pasienter.

Effekt og sikkerhet er ikke undersøkt hos pasienter over 65 år med depressive episoder innen bipolar lidelse.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Kvetiapin metaboliseres i stor grad i leveren. Derfor skal Quetiapin Sandoz gis med forsiktighet til pasienter med kjent nedsatt leverfunksjon, særlig i den innledende doseringsperioden. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon skal startdosen være 25 mg daglig. Avhengig av klinisk effekt og toleranse hos den enkelte pasient, skal dosen økes med 25 til 50 mg daglig opp til effektiv vedlikeholdsdose.

Pediatrik populasjon

Quetiapin Sandoz anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende datagrunnlag for å støtte bruk i denne aldersgruppen. De tilgjengelige funnene fra placebokontrollerte kliniske studier er presentert i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Merk

For doser som ikke er praktiske eller realistiske å gi med dette legemidlet, er andre kvetiapinprodukter med lavere styrker tilgjengelige.

## **Administrasjonsmåte**

Quetiapin Sandoz kan administreres med eller uten mat.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

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

Samtidig administrasjon av cytokrom P450 3A4-hemmere, for eksempel hiv-proteasehemmere, antifungale azol-midler, erytromycin, klaritromycin og nefazodon, er kontraindisert (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Siden kvetiapin har flere indikasjoner, bør sikkerhetsprofilen vurderes på bakgrunn av den enkelte pasients diagnose og dosen som blir administrert.

### Pediatrisk populasjon

Kvetiapin anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende datagrunnlag for å støtte bruk i denne aldersgruppen. Kliniske studier med kvetiapin har vist at det i tillegg til den kjente sikkerhetsprofilen som er identifisert for voksne (se pkt. 4.8), forekom visse bivirkninger med hyppigere frekvens hos barn og ungdom enn hos voksne (økt appetitt, økte serumprolaktinnivåer, oppkast, rinitt og synkope) eller kan ha ulike implikasjoner for barn og ungdom (ekstrapyramidale symptomer og irritabilitet) og en av bivirkningene har ikke tidligere blitt observert i studier av voksne (blodtrykksstigning). Endringer i tyreoidfunksjonsprøver har også blitt observert hos barn og ungdom.

Videre er ikke de langsiktige sikkerhetsimplikasjonene ved bruk av kvetiapin når det gjelder vekst og modning, studert lenger enn i 26 uker. Langsiktige implikasjoner for kognitiv og adferdsmessig utvikling er ukjent.

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

### Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon ved bipolar lidelse er forbundet med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid forekommer i løpet av de første ukene av behandlingen, må pasientene overvåkes nøye til en slik bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de tidlige stadiene av bedringen.

I tillegg må legen vurdere den potensielle risikoen for selvmordsrelaterte hendelser etter brå seponering av kvetiapinbehandlingen, opp mot de kjente risikofaktorene for sykdommen som behandles.

Andre psykiatriske tilstander som kvetiapin forskrives mot, kan også være forbundet med økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse tilstandene kan også være komorbide med alvorlige depressive episoder. De samme forholdsreglene skal derfor tas ved behandling av pasienter med alvorlige depressive episoder som ved behandling av pasienter med andre psykiske lidelser.

Det er kjent at pasienter med tidligere selvmordsrelaterte hendelser eller pasienter som i stor grad har selvmordsforestillinger før behandlingen starter, har større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøk, og de bør derfor overvåkes nøye under behandlingen. En metaanalyse av placebokontrollerte, kliniske studier på bruk av antidepressiva hos voksne pasienter med psykiske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsrelatert adferd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år.

Legemiddelbehandlingen må følges opp med nøye overvåking av pasientene, og da særlig pasienter med høy risiko, spesielt tidlig i behandlingen og etter doseendringer. Pasienter (og deres omsorgspersoner) må informeres om hvor viktig det er å være oppmerksom på eventuell klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker og unormale adferdsendringer, og at det må oppsøkes legehjelp umiddelbart dersom slike symptomer oppstår.

I placebokontrollerte, kliniske korttidsstudier av pasienter med alvorlige depressive episoder i forbindelse med bipolar lidelse, ble det observert en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser hos unge voksne (pasienter under 25 år) som ble behandlet med kvetiapin, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo (henholdsvis 3,0 % kontra 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 av voksne ble kvetiapin forbundet med økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos pasienter behandlet for alvorlige depressive episoder i forbindelse med bipolar lidelse (se pkt. 4.8 og 5.1).

Bruk av kvetiapin har vært forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert ved en subjektivt ubehagelig eller plagsom rastløshet og trang til å bevege seg, ofte ledsaget av manglende evne til å sitte eller stå stille. Dette vil mest sannsynlig inntre i løpet av de første ukene av behandlingen. Hos pasienter som utvikler disse symptomene, kan en økning av dosen være skadelig.

#### Tardiv dyskinesi

Hvis det oppstår tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, skal dosereduksjon eller seponering av kvetiapin vurderes. Symptomene på tardiv dyskinesi kan forverres eller til og med oppstå etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.8).

#### Somnolens og svimmelhet

Behandling med kvetiapin er forbundet med somnolens og relaterte symptomer, for eksempel sedasjon (se pkt. 4.8). I kliniske studier av behandling av pasienter med bipolar depresjon, satte effekten vanligvis inn i løpet av de første tre dagene og var hovedsakelig av mild til moderat grad. Pasienter som opplever somnolens av alvorlig grad, vil kreve økt tilsyn i minimum to uker etter inntreden av somnolens eller inntil symptomene avtar, og det kan være nødvendig å vurdere seponering av behandlingen.

#### Ortostatisk hypotensjon

Kvetiapinbehandling har vært forbundet med ortostatisk hypotensjon og svimmelhet relatert til dette (se pkt. 4.8). I likhet med somnolens vil symptomene vanligvis oppstå i begynnelsen av behandlingen. Dette vil kunne øke forekomsten av ulykkesskade (fall), spesielt hos eldre. Pasientene bør derfor anmodes om å utvise forsiktighet til de er godt kjent med mulige virkninger av legemidlet.

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.

#### Søvnapné syndrom

Søvnapné syndrom 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.

#### Kramper

I kontrollerte kliniske studier var det ingen forskjell mellom kvetiapin og placebo med hensyn til forekomst av kramper. Det foreligger ingen data for forekomsten av anfall hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall. Som med andre antipsykotika anbefales forsiktighet i behandling av pasienter som tidligere har vært plaget med kramper (se pkt. 4.8).

#### Malignt nevroleptikasyndrom

Malignt nevroleptikasyndrom har vært assosiert med antipsykotisk behandling, inkludert kvetiapin (se pkt. 4.8). Kliniske manifestasjoner omfatter hypertermi, endret mental status, muskelrigiditet, autonom instabilitet og økt kreatinfosfokinase. Hvis dette inntreffer, skal kvetiapin seponeres og nødvendig medisinsk behandling iverksettes.

#### Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Quetiapin Sandoz 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

Alvorlig nøytropeni (antall nøytrofiler  $<0,5 \times 10^9/l$ ) er rapportert i kliniske studier med kvetiapin. De fleste tilfeller av alvorlig nøytropeni oppstod i løpet av et par måneder etter oppstart av behandling med kvetiapin. Det var ingen tydelig sammenheng med dosen. Erfaring etter markedsføring inkluderer noen fatale tilfeller. Mulige risikofaktorer for nøytropeni kan være på forhånd lavt antall hvite blodceller (WBC) og legemiddelindusert nøytropeni i anamnesen. Noen tilfeller forekom imidlertid hos pasienter uten pre-eksisterende risikofaktorer. Kvetiapin må seponeres hos pasienter som har antall nøytrofiler på  $<1,0 \times 10^9/l$ . Pasienter må observeres med hensyn til tegn og symptomer på infeksjon, og antall nøytrofiler må følges opp (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 i henhold til gjeldende retningslinjer.

Pasientene 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 Quetiapin Sandoz. Det bør raskt utføres en undersøkelse av leukocyttall og absolutt nøytrofilitall 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 med sterke leverenzymindusere, som for eksempel karbamazepin og fenytoin, fører til betydelig reduksjon av plasmakonsentrasjonen av kvetiapin. Dette kan påvirke effekten av behandling med kvetiapin. Hos pasienter som får leverenzymindusere, skal behandling med kvetiapin kun initieres hvis legen anser at fordelene av kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduseren. Det er viktig at enhver endring i bruk av induseren er gradvis og, hvis det er påkrevd, at den blir erstattet med en ikke-induser (for eksempel natriumvalproat).

#### Vekt

Vektøkning er rapportert hos pasienter som er behandlet med kvetiapin, og bør følges opp og behandles klinisk hensiktsmessig og i henhold til gjeldende retningslinjer for antipsykotika (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### Hyperglykemi

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes, av og til forbundet med ketoacidose eller koma, inkludert enkelte fatale tilfeller, er rapportert i sjeldne tilfeller (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller er forutgående vektøkning rapportert, noe som kan være en predisponerende faktor. Hensiktsmessig klinisk overvåking anbefales, i henhold til gjeldende retningslinjer for antipsykotika. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert kvetiapin, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (for eksempel polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus eller risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus, bør kontrolleres regelmessig med tanke på forverring av glukosekontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig.

#### Lipider

I kliniske studier med kvetiapin er økninger i triglyserider, LDL og total kolesterol og reduksjoner i HDL-kolesterol observert (se pkt. 4.8). Lipidendringer skal behandles på en klinisk hensiktsmessig måte.

#### QT-forlengelse

I kliniske studier og ved bruk i henhold til preparatomtalen er ikke kvetiapin forbundet med en vedvarende økning i absolutte QT-intervaller. Etter markedsføring ble QT-forlengelse rapportert ved bruk av kvetiapin ved terapeutiske doser (se pkt. 4.8) og ved overdose (se pkt. 4.9). Som for andre antipsykotika skal det utvises forsiktighet når kvetiapin forskrives til pasienter med kardiovaskulære lidelser eller familiehistorie med QT-forlengelse. Det må også utvises forsiktighet når kvetiapin forskrives enten sammen med legemidler som er kjent for å øke QT-intervallet, eller sammen med antipsykotiske legemidler, spesielt hos eldre personer, 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 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 nøytrofili. De fleste av disse reaksjonene forekom innen 4 uker etter oppstart av behandling med kvetiapin, men noen DRESS-reaksjoner forekom 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 i løpet av minimum én til to uker anbefales (se pkt. 4.8).

#### Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Kvetiapin er ikke godkjent til behandling av demensrelatert psykose.

Randomiserte placebokontrollerte studier utført på demenspasienter har for enkelte atypiske antipsykotika vist omtrent tre ganger økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientgrupper. Kvetiapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

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

#### Eldre pasienter med Parkinsons sykdom (PD)/parkinsonisme

En populasjonsbasert retrospektiv studie av kvetiapin til behandling av pasienter med 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 (se pkt. 4.8) er rapportert ved bruk av kvetiapin. Kvetiapin må brukes med forsiktighet hos 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)

Det er rapportert om tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) i forbindelse med bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, må alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med kvetiapin, og preventive tiltak må foretas.

#### Pankreatitt

Pankreatitt er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. I rapportene etter markedsføring var ikke alle tilfeller forbundet med konfunderende risikofaktorer, men mange pasienter hadde risikofaktorer som man vet er relatert til pankreatitt, som for eksempel forhøyede triglyserider (se pkt. 4.4), gallestein og alkoholforbruk.

#### Tilleggsinformasjon

Data på kvetiapin i kombinasjon med divalproex eller litium ved akutte moderate til alvorlige maniske episoder er begrenset, men samtidig behandling ble imidlertid godt tolerert (se pkt. 4.8 og 5.1). Dataene viste en tilleggseffekt ved uke 3.

#### Misbruk og feilbruk

Tilfeller av misbruk og feilbruk er rapportert. Forsiktighet ved forskrivning av kvetiapin til pasienter med tidligere alkohol- eller narkotikamisbruk kan være nødvendig.

#### Quetiapin Sandoz tabletter inneholder natrium og laktose

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

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

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

På grunn av 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).

Cytokrom P450 (CYP) 3A4 er det enzymet som er hovedansvarlig for cytokrom P450-mediert metabolisme av kvetiapin. I en interaksjonsstudie på friske frivillige førte samtidig administrering av kvetiapin 25 mg og ketokonazol, en CYP3A4-hemmer, til en 5- til 8-dobling av AUC for kvetiapin. Basert på dette er samtidig bruk av kvetiapin og CYP3A4-hemmere kontraindisert. Videre frarådes det å drikke grapefruktjuice ved behandling med kvetiapin.

I en flerdosestudie på pasienter for å evaluere farmakokinetikken for kvetiapin gitt før og under behandling med karbamazepin (en kjent leverenzyminduser), økte kvetiapin-clearance ved samtidig behandling med karbamazepin signifikant. Denne økningen i clearance reduserte den systemiske kvetiapineksponeringen (målt i AUC) til gjennomsnittlig 13 % av eksponeringen ved behandling med kvetiapin alene. En større effekt ble imidlertid sett hos enkelte pasienter. Denne interaksjonen kan føre til lavere plasmakonsentrasjoner, noe som kan påvirke effekten av behandling med kvetiapin. Samtidig administrering av kvetiapin og fenytoin (en annen mikrosomal enzyminduser) førte til en betydelig økning (ca. 450 %) i clearance av kvetiapin. Hos pasienter som får leverenzymindusere, skal behandling med kvetiapin kun initieres hvis legen anser at fordelene av kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduseren. Det er viktig at enhver endring i bruk av induseren er gradvis og, hvis det er påkrevd, at den blir erstattet med en ikke-induser (for eksempel natriumvalproat) (se punkt 4.4).

Kvetiapins farmakokinetikk ble ikke signifikant endret etter samtidig administrering av det antidepressive legemidlet imipramin (en kjent hemmer av CYP 2D6) eller fluoksetin (en kjent hemmer av CYP 3A4 og CYP 2D6).

Kvetiapins farmakokinetikk ble ikke signifikant endret ved samtidig administrering av de antipsykotiske midlene risperidon eller haloperidol. Samtidig bruk av kvetiapin og tioridazin forårsaket økt clearance av kvetiapin med ca. 70 %.

Farmakokinetikken for kvetiapin ble ikke endret ved samtidig behandling med cimetidin.



Farmakokinetikken for litium ble ikke endret ved samtidig behandling med kvetiapin. I en 6-ukers randomisert studie med litium og kvetiapin depottabletter vs. placebo og kvetiapin depottabletter hos voksne pasienter med akutt mani, ble det sett en høyere insidens av ekstrapyramidale hendelser (særlig skjelvninger), somnolens og vektøkning i gruppen med tillegg av litium, sammenlignet med gruppen med tillegg av placebo (se pkt.5.1).

Farmakokinetikken for natriumvalproat og kvetiapin ble ikke klinisk relevant endret ved samtidig behandling. I en retrospektiv studie med barn og ungdom som fikk valproat, kvetiapin eller begge deler, ble det funnet en høyere forekomst av levkopeni og nøytropeni i kombinasjonsgruppen enn i monoterapigruppene.

Interaksjonsstudier med vanlige kardiovaskulære legemidler er ikke utført.

Forsiktighet bør utvises når kvetiapin brukes samtidig med legemidler som er kjent for å forårsake ubalanse i elektrolyttene, eller som øker QT-intervallet.

Det har blitt rapportert om falske positive resultater i enzym immunoassay for metadon og trisykliske antidepressiva hos pasienter som har tatt kvetiapin. Det anbefales å verifisere usikre immunoassay screeningresultater ved hjelp av en formålstjenlig 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 all tilgjengelig data kan det imidlertid ikke trekkes en definitiv 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 har vært eksponert for antipsykotika (inkludert kvetiapin) i løpet av tredje trimester av svangerskapet, har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer som kan variere med hensyn til alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det er rapportert om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, åndenød eller sugeforstyrrelser. Nyfødte må 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 å være inkonsekvent. Grunnet mangel på robuste data, må det tas en beslutning om å slutte å amme eller seponere kvetiapin behandlingen tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen.

##### Fertilitet

Effektene av kvetiapin på human fertilitet har ikke blitt vurdert. Effekter knyttet til forhøyet prolaktinnivåer ble sett hos rotter, selv om disse ikke er direkte relevant for mennesker (se punkt 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 årvåkenhet. Pasienter skal derfor frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner inntil den individuelle responsen på legemidlet er klarlagt.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (ADRs) av kvetiapin ( $\geq 10\%$ ) er somnolens, svimmelhet, hodepine, munntørrehet, seponeringssymptomer (abstinens), økte triglyseridnivåer i serum, økt total kolesterol (hovedsakelig LDL-kolesterol), reduksjon av HDL-kolesterol, vektøkning, redusert hemoglobin og ekstrapyramidale symptomer.

#### Tabulert liste over bivirkninger

Insidensen av bivirkninger forbundet med kvetiapinbehandling er listet opp nedenfor i formatet som er anbefalt av The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

**Tabell 1: Bivirkninger forbundet med kvetiapinbehandling**

Forekomsten av bivirkninger er rangert slik:

|                        |                                                |
|------------------------|------------------------------------------------|
| <i>Svært vanlige:</i>  | ( $\geq 1/10$ )                                |
| <i>Vanlige:</i>        | ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )                  |
| <i>Mindre vanlige:</i> | ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )                |
| <i>Sjeldne:</i>        | ( $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$ )            |
| <i>Svært sjeldne:</i>  | ( $< 1/10\,000$ )                              |
| <i>Ikke kjent:</i>     | (kan ikke beregnes ut ifra tilgjengelige data) |

| Bivirkninger ifølge systemorganklasser og forekomst |                |                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MedDRA Systemorganklasse                            | Forekomst      | Bivirkninger                                                                                                                                                                                                |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer              | Svært vanlige  | Redusert hemoglobin <sup>22</sup>                                                                                                                                                                           |
|                                                     | Vanlige        | Leukopeni <sup>1, 28</sup> , redusert nøytrofilitall, forhøyet nivå av eosinofiler <sup>27</sup>                                                                                                            |
|                                                     | Mindre vanlige | Nøytropeni <sup>1</sup> , trombocytopeni, anemi, redusert blodplatetall <sup>13</sup>                                                                                                                       |
|                                                     | Sjeldne        | Agranulocytose <sup>26</sup>                                                                                                                                                                                |
| Forstyrrelser i immunsystemet                       | Mindre vanlige | Hypersensitivitet (herunder allergiske hudreaksjoner)                                                                                                                                                       |
|                                                     | Svært sjeldne  | Anafylaktisk reaksjon <sup>5</sup>                                                                                                                                                                          |
| Endokrine sykdommer                                 | Vanlige        | Hyperprolaktinemi <sup>15</sup> , redusert nivå av totalt T4 <sup>24</sup> , redusert fritt T4 <sup>24</sup> , redusert totalt T3 <sup>24</sup> , forhøyet TSH <sup>24</sup>                                |
|                                                     | Mindre vanlige | Redusert fritt T3 <sup>24</sup> , hypotyreoidisme <sup>21</sup>                                                                                                                                             |
|                                                     | Svært sjeldne  | Utilstrekkelig utskillelse av antidiuretisk hormon                                                                                                                                                          |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer        | Svært vanlige  | Forhøyet serumnivå av triglyserider <sup>10, 30</sup> , forhøyet total kolesterol (hovedsakelig LDL-kolesterol) <sup>11, 30</sup> , redusert HDL-kolesterol <sup>17, 30</sup> , vektøkning <sup>8, 30</sup> |
|                                                     | Vanlige        | Økt appetitt, blodglukose forhøyet til hyperglykemisk nivå <sup>6, 30</sup>                                                                                                                                 |
|                                                     | Mindre vanlige | Hyponatremi <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1, 5</sup> , eksaserbasjon av eksisterende diabetes                                                                                                      |
|                                                     | Sjeldne        | Metabolsk syndrom <sup>29</sup>                                                                                                                                                                             |

|                                                               |                       |                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                  | <b>Vanlige</b>        | Unormale drømmer og mareritt, selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd <sup>20</sup>                                                                                               |
|                                                               | <b>Sjeldne</b>        | Somnambulisme og relaterte reaksjoner, som snakking i søvne og søvnrelatert spiseforstyrrelse                                                                                         |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                 | <b>Svært vanlige</b>  | Svimmelhet <sup>4, 16</sup> , somnolens <sup>2, 16</sup> , hodepine, ekstrapyramidale symptomer <sup>1, 21</sup>                                                                      |
|                                                               | <b>Vanlige</b>        | Dysartri                                                                                                                                                                              |
|                                                               | <b>Mindre vanlige</b> | Krampeanfallet <sup>1</sup> , restless legs-syndrom, tardiv dyskinesi <sup>1, 5</sup> , synkope <sup>4, 16</sup> , forvirringstilstand                                                |
| <b>Øyesykdommer</b>                                           | <b>Vanlige</b>        | Tåkesyn                                                                                                                                                                               |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                        | <b>Vanlige</b>        | Takykardi <sup>4</sup> , palpitasjoner <sup>23</sup>                                                                                                                                  |
|                                                               | <b>Mindre vanlige</b> | QT-forlengelse <sup>1, 12, 18</sup> , bradykardi <sup>32</sup>                                                                                                                        |
|                                                               | <b>Ikke kjent</b>     | Kardiomyopati, myokarditt                                                                                                                                                             |
| <b>Karsykdommer</b>                                           | <b>Vanlige</b>        | Ortostatisk hypotensjon <sup>4, 16</sup>                                                                                                                                              |
|                                                               | <b>Sjeldne</b>        | Venøs tromboembolisme <sup>1</sup>                                                                                                                                                    |
|                                                               | <b>Ikke kjent</b>     | Slag <sup>33</sup>                                                                                                                                                                    |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> | <b>Vanlige</b>        | Dyspné <sup>23</sup>                                                                                                                                                                  |
|                                                               | <b>Mindre vanlige</b> | Rhinitt                                                                                                                                                                               |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                            | <b>Svært vanlige</b>  | Munntørhet                                                                                                                                                                            |
|                                                               | <b>Vanlige</b>        | Forstoppelse, dyspepsi, oppkast <sup>25</sup>                                                                                                                                         |
|                                                               | <b>Mindre vanlige</b> | Dysfagi <sup>7</sup>                                                                                                                                                                  |
|                                                               | <b>Sjeldne</b>        | Pankreatitt <sup>1</sup> , intestinal obstruksjon/ileus                                                                                                                               |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                        | <b>Vanlige</b>        | Forhøyede serumalaninaminotransaminaser (ALAT) <sup>3</sup> , forhøyet nivå av gamma-GT <sup>3</sup>                                                                                  |
|                                                               | <b>Mindre vanlige</b> | Forhøyede serum aspartattransaminaser (ASAT) <sup>3</sup>                                                                                                                             |
|                                                               | <b>Sjeldne</b>        | Ikterus <sup>5</sup> , hepatitt                                                                                                                                                       |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                             | <b>Svært sjeldne</b>  | Angioødem <sup>5</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>5</sup>                                                                                                                        |
|                                                               | <b>Ikke kjent</b>     | Toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), kutan vaskulitt |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>              | <b>Svært sjeldne</b>  | Rabdomyolyse                                                                                                                                                                          |
| <b><u>Sykdommer i nyre og urinveier</u></b>                   | <b>Mindre vanlige</b> | Urinretensjon                                                                                                                                                                         |
| <b>Graviditet, puerperale og</b>                              | <b>Ikke kjent</b>     | Abstinenssyndrom hos nyfødte <sup>31</sup>                                                                                                                                            |

|                                                                  |                       |                                                                     |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>perinatale lidelser</b>                                       |                       |                                                                     |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                | <b>Mindre vanlige</b> | Seksuell dysfunksjon                                                |
|                                                                  | <b>Sjeldne</b>        | Priapisme, galaktoré, brystforstørrelse, menstruasjonsforstyrrelser |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> | <b>Svært vanlige</b>  | Symptomer ved seponering <sup>1, 9</sup>                            |
|                                                                  | <b>Vanlige</b>        | Mild asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi                  |
|                                                                  | <b>Sjeldne</b>        | Malignt nevroleptikasyndrom <sup>1</sup> , hypotermi                |
| <b>Undersøkelser</b>                                             | <b>Sjeldne</b>        | Økning i kreatinfosfokinase i blodet <sup>14</sup>                  |

- (1) Se pkt. 4.4.
- (2) Somnolens kan oppstå, vanligvis i løpet av de to første ukene av behandling, og forsvinner vanligvis ved fortsatt bruk av kvetiapin.
- (3) Asymptomatiske økninger (endring fra normalt til > 3 x ULN på et hvilket som helst tidspunkt) i serumtransaminase (ALAT, ASAT) eller gamma-GT-nivåer ble observert hos pasienter som brukte kvetiapin. Disse økningene var vanligvis reversible ved fortsatt behandling med kvetiapin.
- (4) Som med andre antipsykotika som blokkerer alfa1-adrenerg aktivitet, er det vanlig at kvetiapin induserer ortostatisk hypotensjon forbundet med svimmelhet, takykardi og, hos enkelte pasienter, synkope, spesielt i den initiale dosetitreringsperioden (se pkt. 4.4).
- (5) Frekvensberegning av disse bivirkningene er kun gjort ut fra data etter markedsføring.
- (6) Fastende blodglukose  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) eller en ikke-fastende blodglukose  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) ved minst én anledning.
- (7) Det var kun i kliniske studier av bipolar depresjon at det ble funnet en økt forekomst av dysfagi med kvetiapin kontra med placebo.
- (8) Basert på >7 % økning i kroppsvekt i forhold til utgangsnivå. Forekommer hovedsakelig hos voksne i de første ukene med behandling.
- (9) Følgende seponeringssymptomer er oftest observert i akutte placebokontrollerte kliniske monoterapistudier som evaluerte symptomer ved avslutning av behandling: søvnløshet, kvalme, hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet og irritabilitet. Forekomsten av disse reaksjonene var betydelig redusert én uke etter avsluttet behandling.
- (10) Triglyserider  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pasienter  $\geq 18$  år) eller  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pasienter <18 år) ved minst én anledning.
- (11) Kolesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pasienter  $\geq 18$  år) eller  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pasienter <18 år) ved minst én anledning. En økning i LDL-kolesterol på  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) er svært ofte observert. Gjennomsnittlig endring blant pasienter som hadde denne økningen, var 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l)
- (12) Se teksten nedenfor.
- (13) Blodplater  $\leq 100 \times 10^9/l$  ved minst én anledning.
- (14) Basert på kliniske studier med bivirkningsrapport om økning i kreatinfosfokinase i blodet ikke forbundet med malignt nevroleptikasyndrom.
- (15) Prolaktinnivåer (pasienter >18 år): >20 mikrog/l (>869,56 pmol/l) mannlige; >30 mikrog/l (>1304,34 pmol/l) kvinnelige til enhver tid.
- (16) Kan føre til fall
- (17) HDL-kolesterol: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) mannlige, < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) kvinnelige til enhver tid.
- (18) Forekomst av pasienter som har et QTc-skifte fra < 450 ms til  $\geq 450$  ms med en  $\geq 30$  ms økning. I placebokontrollerte studier med kvetiapin er gjennomsnittlig endring og insidensen for pasienter som har et skifte til et klinisk signifikant nivå, den samme i både kvetiapin- og placebogruppen.
- (19) Endring fra >132 mmol/l til  $\leq 132$  mmol/l i minst ett tilfelle.

- (20) Det er rapportert om tilfeller av selvmordsrelaterte tanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert under kvetiapinbehandling eller like etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4 og 5.1).
- (21) Se pkt. 5.1.
- (22) Redusert hemoglobin til  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) hos menn,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) hos kvinner, ved minst én anledning, forekom hos 11 % av pasientene som fikk kvetiapin i alle studier, inkludert åpne forlengelsesfaser. Hos disse pasientene var gjennomsnittlig maksimal reduksjon i hemoglobin på et hvilket som helst tidspunkt -1,50 g/dl.
- (23) Dette ble oftest rapportert når det forekom takykardi, svimmelhet, ortostatisk hypotensjon og/eller underliggende hjertesykdom/respiratorisk sykdom.
- (24) Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk relevant verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer i totalt T<sub>4</sub>, fritt T<sub>4</sub>, totalt T<sub>3</sub> og fritt T<sub>3</sub> er definert som  $< 0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/l), og endring i TSH er  $> 5$  mIU/l på et hvilket som helst tidspunkt.
- (25) Basert på økt forekomst av oppkast hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år).
- (26) Basert på endring i nøytrofile fra  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$  ved baseline til  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$  når som helst under behandling, og basert på pasienter med alvorlig nøytropeni ( $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) og infeksjon under alle kliniske studier med kvetiapin (se pkt. 4.4).
- (27) Basert på endringer fra normal baseline til potensielt klinisk relevant verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer i eosinofiler er definert som  $> 1 \times 10^9$  celler/l på et hvilket som helst tidspunkt.
- (28) Basert på endringer fra normal baseline til potensielt klinisk relevant verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer i fullblodtelling er definert som  $\leq 3 \times 10^9$  celler/liter på et hvilket som helst tidspunkt.
- (29) Basert på bivirkningsrapporter om metabolsk syndrom i alle kliniske studier med kvetiapin.
- (30) I kliniske studier ble det hos noen pasienter observert forverring av mer enn én metabolsk faktor for vekt, blodglukose og lipider (se pkt. 4.4).
- (31) Se pkt. 4.6.
- (32) Kan forekomme ved eller like etter behandlingsstart og kan være forbundet med hypotensjon og/eller synkope. Hyppigheten er basert på bivirkningsrapporter av 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 (VF, VT), plutselig uforklarlig dødsfall, hjertestans og Torsades de Pointes er rapportert ved bruk av antipsykotika og betraktes som klasseeffekter av antipsykotika.

Alvorlige hudreaksjoner (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons 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 er beskrevet ovenfor for voksne skal vurderes for barn og ungdom. Følgende tabell (Tabell 2) 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**

De følgende estimater blir brukt for forekomsten av bivirkninger:

|                        |                                     |
|------------------------|-------------------------------------|
| <i>Svært vanlige:</i>  | ( $\geq 1/10$ )                     |
| <i>Vanlige:</i>        | ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )       |
| <i>Mindre vanlige:</i> | ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )     |
| <i>Sjeldne:</i>        | ( $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$ ) |
| <i>Svært sjeldne:</i>  | ( $< 1/10\,000$ )                   |

Ikke kjent:

(kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

| Bivirkninger ifølge systemorganklasser og forekomst       |               |                                           |
|-----------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------|
| MedDRA Systemorganklasse                                  | Forekomst     | Bivirkninger                              |
| Endokrine sykdommer                                       | Svært vanlige | Økt prolaktinnivå <sup>1</sup>            |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer              | Svært vanlige | Økt appetitt                              |
| Nevrologiske sykdommer                                    | Svært vanlige | Ekstrapyramidale symptomer <sup>3,4</sup> |
|                                                           | Vanlige       | Synkope                                   |
| Karsykdommer                                              | Svært vanlige | Økt blodtrykk <sup>2</sup>                |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum    | Vanlige       | Rhinitt                                   |
| Gastrointestinale sykdommer                               | Svært vanlige | Oppkast                                   |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Vanlige       | Irritabilitet <sup>3</sup>                |

- (1) Prolaktinnivåer (pasienter < 18 år): > 20 mikrog/l (> 869,56 pmol/l) mannlige, > 26 mikrog/l (> 1130,428 pmol/l) kvinnelige til enhver tid. Mindre enn 1 % av pasientene hadde en økning til et prolaktinnivå > 100 mikrog/l.
- (2) Basert på skift som er over klinisk signifikante terskler (i henhold til kriteriene til National Institutes of Health) eller økninger > 20 mm Hg for systolisk eller > 10 mm Hg for diastolisk blodtrykk til enhver tid i to akutte (3–6 ukers) placebokontrollerte studier av barn og ungdom.
- (3) Merk: Hyppigheten er i samsvar med den som ble observert hos voksne, men kan assosieres med ulike kliniske implikasjoner hos barn og ungdom sammenlignet med 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](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Rapporterte tegn og symptomer er vanligvis slike som skyldes en forsterkning av virkestoffets kjente farmakologiske effekter, det vil si døsighet og sedasjon, takykardi, hypotensjon og antikolinerge effekter.

Overdose kan medføre QT-forlengelse, krampeanfoll, status epilepticus, rabdomyolyse, respirasjonsdepresjon, urinretensjon, konfusjon, delirium, og/eller agitasjon, koma og dødsfall. Pasienter med eksisterende alvorlig kardiovaskulær sykdom kan ha økt risiko for effektene av en overdose (Se pkt. 4.4, Ortostatisk hypotensjon).

### Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot til kvetiapin. Ved tegn på alvorlig overdosering bør mulighetene for at flere medikamenter er innblandet vurderes, og prosedyrer for intensivpleie anbefales, blant annet etablering og opprettholdelse av åpne luftveier, tilstrekkelig oksygen og luftpassasje samt kardiovaskulær overvåking. Selv om forebygging av absorpsjon ved overdosering ikke er undersøkt, kan det ved alvorlig forgiftning være nødvendig med magetømming, som om mulig bør utføres innen 1 time etter inntak. Administrering av aktivt kull bør vurderes.

I henhold til publisert litteratur kan pasienter med delirium og agitasjon og et tydelig antikolinergt 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 overdosering av kvetiapin bør refraktær hypotensjon behandles med egnede tiltak, som intravenøs væske og/eller sympatomimetiske midler. Adrenalin og dopamin bør unngås, siden betastimulering kan forverre hypotensjon ved kvetiapin-indusert alfa-blokade.

Tett oppfølging og overvåking bør fortsette til 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 middel. Kvetiapin og den aktive humane plasmametabolitten, norkvetiapin, interagerer med et bredt spekter av neurotransmitterreseptorer. Kvetiapin og norkvetiapin har affinitet til serotonin (5HT<sub>2</sub>)- og dopamin D<sub>1</sub>- og D<sub>2</sub>-reseptorer i hjernen. Det er denne kombinasjonen av reseptorantagonisme med høyere affinitet for 5HT<sub>2</sub> i forhold til D<sub>2</sub>-reseptorer som anses å bidra til kvetiapins kliniske antipsykotiske egenskaper og det lave potensialet for ekstrapyramidale bivirkninger sammenlignet med typiske antipsykotiske midler. Kvetiapin og norkvetiapin har ingen målbar affinitet til benzodiazepinreseptorer, men høy affinitet til histaminerger og adrenerge alfa<sub>1</sub>-reseptorer og moderat affinitet til adrenerge alfa<sub>2</sub>-reseptorer. Kvetiapin har også lav eller ingen affinitet til muskarinerge reseptorer, mens norkvetiapin har moderat til høy affinitet til flere muskarinerge reseptorer, som muligens kan forklare antikolinerge (muskarinerge) effekter. Norkvetiapins hemming av NET og delvis agonisteffekt på 5HT<sub>1A</sub>-stedene kan bidra til kvetiapins virkning som et antidepressivum.

#### Farmakodynamiske effekter:

Kvetiapin er aktivt i tester for antipsykotisk effekt, for eksempel betinget unnvikelsesrespons. Midlet motvirker også effekten av dopaminagonister målt enten adferdsmessig eller elektrofysiologisk, og øker konsentrasjonen av dopaminmetabolitter, en nevrokjemisk indeks for D<sub>2</sub>-reseptorblokkade.

I prekliniske tester som anslår ekstrapyramidale bivirkninger (EPS), skiller kvetiapin seg fra typiske antipsykotiske midlene og viser en atypisk profil. Bruk av kvetiapin over lang tid fører ikke til overfølsomhet overfor dopamine D<sub>2</sub>-reseptorer. Kvetiapin gir kun svak katalepsi ved doser som blokkerer dopamine D<sub>2</sub>-reseptorer. Ved administrering av kvetiapin over lang tid ses en selektivitet i det limbiske system gjennom depolariserende blokkade av mesolimbiske nevroner, men ikke av dopamininneholdende nigrostriale nevroner. Kvetiapin viser meget lavt potensiale 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 placebokontrollerte kliniske studier av schizofrenipasienter, der pasientene fikk ulike doser av kvetiapin, var det ingen forskjeller mellom kvetiapin- og placebobehandlede grupper med hensyn til forekomsten av ekstrapyramidale bivirkninger eller samtidig bruk av antikolinergika. En placebokontrollert studie med faste doser av kvetiapin mellom 75 mg og 750 mg daglig viste ingen tegn til økning i ekstrapyramidale bivirkninger eller samtidig bruk av antikolinergika.

Langtidseffekten av kvetiapinformuleringer med umiddelbar frigivelse for forebygging av tilbakefall ved schizofreni, er ikke verifisert i kliniske blindstudier. I åpne studier med schizofrenipasienter opprettholdt kvetiapin den kliniske bedringen ved vedvarende behandling av pasienter som viste initiell respons på behandlingen, noe som tyder på en viss effekt også over tid.

#### *Bipolar lidelse*

I fire placebokontrollerte studier hvor man evaluerte kvetiapindoser på opptil 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 placebogruppene med hensyn til EPS eller samtidig bruk av antikolinergika.

I behandling av moderate til alvorlige maniske episoder, viste kvetiapin overlegen effekt sammenlignet med placebo med hensyn til reduksjon av maniske symptomer ved uke 3 og 12 i to monoterapistudier. Det finnes ingen data fra langtidsstudier som viser effekten 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 ble imidlertid godt tolerert. Det ble vist en tilleggseffekt ved tre uker. En annen studie viste ingen tilleggseffekt ved seks uker.

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

I fire kliniske studier over åtte uker med pasienter med moderate til alvorlige episoder ved bipolar lidelse av type I eller II, var kvetiapin 300 mg og 600 mg tabletter med umiddelbar frigivelse betydelig bedre enn placebo med hensyn til relevante endepunkter: median forbedring av MADRS og for respons definert som minst 50 % forbedring i MADRS' totalresultat i forhold til baseline. Det var ingen forskjell i effekten mellom pasienter som fikk kvetiapin 300 mg tabletter med umiddelbar frigivelse og de som fikk 600 mg.

I fortsettelsesfasen av disse to studiene ble det vist at langtidsbehandling av pasienter som responderte på kvetiapin 300 mg eller 600 mg tabletter med umiddelbar frigivelse, var effektiv sammenlignet med placebo med hensyn til depressive symptomer, men ikke med hensyn til maniske symptomer.

I to studier av forebyggelse av tilbakefall hvor kvetiapin i kombinasjon med stemningsleiestabilisatorer ble gitt til pasienter med maniske, depressive eller blandede episoder, var kombinasjonen med kvetiapin overlegen i forhold til monoterapi med stemningsleiestabilisatorer når det gjaldt økning i tiden før tilbakefall av enhver episode (manisk, blandet eller depressiv). Kvetiapin ble administrert to ganger daglig med totalt 400 til 800 mg daglig i kombinasjonsbehandling med litium eller valproat.

I en 6-ukers randomisert studie med litium og kvetiapin depottabletter vs. placebo og kvetiapin depottabletter 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 vs. 68 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling).



I en langtidsstudie (opptil 2 års behandling) som evaluerte forebygging av tilbakefall hos pasienter med maniske, depressive eller blandede episoder, var kvetiapin bedre enn placebo når det gjaldt økt tid til tilbakefall av en hvilken som helst stemningsepisode (manisk, blandet eller depressiv) hos pasienter med bipolar lidelse type I. Antall pasienter med en stemningsepisode var 91 (22,5 %) i kvetiapin-gruppen, 208 (51,5 %) i placebo-gruppen og 95 (26,1 %) i litium-gruppen. Ved sammenligning av fortsatt kvetiapinbehandling med bytte til litium, tydet resultatene på at bytte til litiumbehandling hos pasienter som responderte på kvetiapin, ikke var forbundet med økt tid til tilbakefall av en stemningsepisode.

Kliniske studier har vist at kvetiapin har effekt på schizofreni og mani når det gis to ganger daglig, selv om halveringstiden er ca. 7 timer. Dette understøttes ytterligere av PET-studier (Positron Emission Tomography) som har vist at bindingen av kvetiapin til 5HT<sub>2</sub>- og D<sub>2</sub>-reseptorer vedvarer i opptil 12 timer. Sikkerhet og effekt ved doser over 800 mg daglig er ikke undersøkt.

#### Klinisk sikkerhet

I placebokontrollerte, kliniske korttidsstudier av schizofreni og bipolar mani var den samlede insidens av ekstrapyramidale symptomer omtrent den samme som for placebo (schizofreni: 7,8 % for kvetiapin og 8,0 % for placebo; bipolar mani: 11,2 % for kvetiapin og 11,4 % for placebo). I placebokontrollerte, kliniske korttidsstudier av unipolar depresjon og bipolar depresjon ble ekstrapyramidale symptomer rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med kvetiapin enn hos pasienter behandlet med placebo. I placebokontrollerte, kliniske korttidsstudier av bipolar depresjon var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 8,9 % for kvetiapin og 3,8 % for placebo. I kortvarige, placebokontrollerte, kliniske monoterapi-studier av unipolar depresjon var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for kvetiapin depot og 3,2 % for placebo. I en kortvarig, placebokontrollert, klinisk monoterapi-studie av 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 (f.eks. akatisi, ekstrapyramidal forstyrrelse, tremor, dyskinesi, dystoni, rastløshet, ufrivillige muskelkontraksjoner, psykomotorisk hyperaktivitet og muskelstivhet) overskred ikke 4 % i noen av behandlingsgruppene ved verken bipolar depresjon eller unipolar depresjon.

I placebokontrollerte korttidsstudier (3-8 ukers varighet) med faste doser (50 mg/dag til 800 mg/dag) var gjennomsnittlig vektøkning hos pasienter behandlet med kvetiapin fra 0,8 kg ved 50 mg/dag til 1,4 kg ved 600 mg/dag (lavere vektøkning ved 800 mg/dag), sammenlignet med 0,2 kg for placebo. Prosentandelen av kvetiapinbehandlede pasienter som fikk en vektøkning på  $\geq 7$  % av kroppsvekten, varierte fra 5,3 % ved 50 mg/dag til 15,5 % ved 400 mg/dag (lavere vektøkning ved 600 og 800 mg/dag), sammenlignet med 3,7 % for placebobehandlede pasienter.

En 6-ukers randomisert studie med litium og kvetiapin depottabletter vs. placebo og kvetiapin depottabletter hos voksne pasienter med akutt mani antydte at kombinasjonen av kvetiapin depottabletter med litium fører til flere bivirkninger (63 % vs. 48 % hos gruppen med kvetiapin depottabletter i kombinasjon med placebo). 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 med litium som tilleggsbehandling (12,7 %) sammenlignet med gruppen kvetiapin med placebo som tilleggsbehandling (5,5 %). I tillegg hadde en høyere andel av pasientene (8 %) i gruppen behandlet med litium som tilleggsbehandling vektøkning ( $\geq 7$  %) etter endt behandling sammenlignet med pasienter i gruppen med placebo som tilleggsbehandling (4,7 %).

Langtidsstudier av 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 kvetiapin, 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 for åpen fase. Pasientene som ble randomisert til placebo, hadde en gjennomsnittlig vektøkning på 2,39 kg i den åpne fasen, og innen uke 48 av den randomiserte fasen var gjennomsnittlig vektøkning 0,89 kg sammenlignet med baseline for åpen fase.

I placebokontrollerte studier med eldre pasienter med demensrelatert psykose, var forekomsten av cerebrovaskulære bivirkninger per 100 pasientår ikke høyere for kvetiapinbehandlede pasienter enn for pasienter på placebo.

I alle kortvarige, placebokontrollerte monoterapistudier av pasienter med baseline nøytrofilitall  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  ved baseline, var forekomsten av minst én hendelse med endring til nøytrofilitall  $< 1,5 \times 10^9/l$  på 1,9 % hos pasienter som fikk kvetiapin, sammenlignet med 1,5 % hos pasienter behandlet med placebo. Forekomsten av endring til  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  var den samme (0,2 %) hos pasienter som ble behandlet med kvetiapin og hos pasienter som fikk placebo. Hos kvetiapinbehandlede pasienter med nøytrofilitall  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ved baseline, var i alle kliniske studier (placebokontrollerte, åpne, med aktive sammenligningspreparater) forekomsten av minst én hendelse med endring til nøytrofilitall  $< 1,5 \times 10^9/l$  på 2,9 % og forekomsten av endring til  $< 0,5 \times 10^9/l$  var på 0,21 %.

Behandling med kvetiapin var forbundet med doserelatert reduksjon av nivået av tyreoidhormoner. Forekomsten av endret TSH var 3,2 % for kvetiapin mot 2,7 % for placebo. Forekomsten av resiprok, potensielt klinisk signifikant endring av både  $T_3$  eller  $T_4$  og TSH i disse studiene var i kategorien Sjeldne, og de observerte endringene i tyreoidhormonnivå var ikke forbundet med klinisk symptomatisk hypotyreoidisme.

Reduksjonen av totalt og fritt  $T_4$  var maksimal i løpet av de seks første ukene med kvetiapinbehandling, uten videre reduksjon ved langtidsbehandling. I 2/3 av tilfellene var seponert kvetiapinbehandling forbundet med reversering av effekt på totalt og fritt  $T_4$ , uavhengig av behandlingens varighet.

#### *Katarakt/uklar linse*

I en klinisk studie av den potensielt kataraktinduserende effekt av kvetiapin (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg/dag) hos pasienter med schizofreni eller schizoaffectiv lidelse, var prosentandelen av pasienter med høyere grad av uklar linse, ikke høyere for kvetiapin (4 %) enn for risperidon (10 %) hos pasienter med minst 21 måneders eksponering.

#### Pediatrisk populasjon

##### *Klinisk effekt*

Effekten og sikkerheten for kvetiapin ble undersøkt i en 3-ukers placebokontrollert studie på behandling av mani (n = 284 pasienter fra USA, i alderen 10–17 år). Ca. 45 % av pasientgruppen hadde tilleggsdiagnosen ADHD. I tillegg ble det utført en 6-ukers placebokontrollert studie på behandling av schizofreni (n = 222 pasienter, i alderen 13–17 år). I begge studiene ble pasienter med dokumentert mangel på respons på kvetiapin ekskludert. Behandlingen med kvetiapin startet med 50 mg/dag og ble økt til 100 mg/dag på dag 2. Deretter ble dosen titrert opp til en måldose (mani 400–600 mg/dag, schizofreni 400–800 mg/dag) i økninger på 100 mg/dag gitt to eller tre ganger daglig.

I manistudien var differansen i gjennomsnittlig LS for prosentvis endring fra utgangsnivå i YMRS' totalresultat (aktiv minus placebo) -5,21 for kvetiapin 400 mg/dag og -6,56 for kvetiapin 600 mg/dag. Responsrater (YMRS-forbedring  $\geq 50$  %) var 64 % for kvetiapin 400 mg/dag, 58 % for 600 mg/dag og 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var differansen i gjennomsnittlig LS for prosentvis endring fra utgangsnivå i PANSS' totalresultat (aktiv minus placebo) -8,16 for kvetiapin 400 mg/dag og -9,29 for kvetiapin 800 mg/dag. Verken regime med lav kvetiapindose (400 mg/dag) eller høy kvetiapindose (800 mg/dag) ga bedre resultater enn placebo når det gjelder prosentandelen pasienter som oppnådde respons, definert som  $\geq 30$  % reduksjon av PANSS totalskår ved baseline. Høyere doser førte til numerisk lavere responsrater både ved mani og schizofreni.

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

Det foreligger ingen data om opprettholdelse av effekt eller forhindring av tilbakefall for denne aldersgruppen.

#### *Klinisk sikkerhet*

I den pediatrike 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  $\geq 7$  % 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 26-ukers åpen forlengelse av akuttstudiene (n = 380 pasienter), med kvetiapin fleksibelt dosert fra 400–800 mg/dag, ga ytterligere sikkerhetsdata. Økninger i blodtrykk ble rapportert hos barn og ungdom, og økt appetitt, ekstrapyramidale symptomer og økte serumprolaktinnivåer ble rapportert med høyere frekvens hos barn og ungdom enn hos voksne pasienter (se pkt. 4.4 og 4.8). Med hensyn til økt vekt, når den justeres for normal vekst på lang sikt, 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 så en omfattende metabolisering. Biotilgjengeligheten av kvetiapin påvirkes ikke signifikant av samtidig matinntak. Maksimal steady-state molar konsentrasjoner av den aktive metabolitten norkvetiapin ved "steady state" er 35 % av det som er observert for kvetiapin.

Farmakokinetikken for kvetiapin og norkvetiapin er lineær i det godkjente doseringsområdet.

### Distribusjon

Kvetiapins bindingsgrad til plasmaproteiner er ca. 83 %.

### Biotransformasjon

Kvetiapin gjennomgår en omfattende metabolisering i leveren. Etter administrering av radioaktivt merket kvetiapin utgjorde uendret hovedsubstans mindre enn 5 % av utskilt mengde via urin og feces. *In vitro*-studier har vist at CYP3A4-enzymet er hovedansvarlig for den cytokrom P450-medierte nedbrytningen av kvetiapin. Norkvetiapin dannes og elimineres primært via 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 inhibitorer av humant cytokrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- og 3A4-aktiviteter *in vitro*. *In vitro* CYP-inhibering er kun sett ved konsentrasjoner som er ca. 5–50 ganger høyere enn det som observeres ved dosering av 300–800 mg daglig hos mennesker. Basert på disse *in vitro*-resultatene er det ikke trolig at samtidig administrering av kvetiapin og andre legemidler skulle gi en signifikant inhibering av cytokrom P450-medierte metabolisme av det andre legemidlet. Dyrestudier indikerer at kvetiapin kan indusere CYP

450-enzymet. I en spesifikk interaksjonsstudie av psykotiske pasienter ble det imidlertid ikke funnet økning i CYP 450-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 pasientgrupper

##### *Kjønn*

Kinetikken til kvetiapin er ikke forskjellig hos menn og kvinner.

##### *Eldre*

Gjennomsnittlig clearance hos eldre er ca. 30–50 % lavere enn hos voksne i alderen 18–65 år.

##### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Gjennomsnittlig plasmaclearance for kvetiapin ble redusert med ca. 25 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>), men de individuelle clearanceverdiene lå likevel innenfor normalområdet.

##### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Gjennomsnittlig plasmaclearance for kvetiapin er ca. 25 % redusert hos pasienter med kjent nedsatt leverfunksjon (stabil alkoholcirrhose). Siden kvetiapin i stor grad metaboliseres i leveren, kan det forventes høyere plasmanivå hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det kan være nødvendig med dosejustering for disse pasientene (se pkt. 4.2).

##### *Pediatrisk populasjon*

Farmakokinetiske data ble samlet hos 9 barn i alderen 10–12 år og hos 12 ungdommer som fikk "steady state"-behandling med 400 mg kvetiapin to ganger daglig. Ved "steady state" var de dosenormaliserte plasmanivåene for modersubstansen, kvetiapin, generelt de samme hos barn og ungdom (i alderen 10–17 år) som hos voksne, men C<sub>max</sub> hos barn var i det øvre sjiktet av observasjonene som ble gjort hos voksne. AUC og C<sub>max</sub> 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**

Det var ingen evidens for genotoksisitet i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-genotoksisitetsstudier. Ved klinisk relevant eksponeringsnivå ble det hos forsøksdyr funnet følgende avvik, som ikke er bekreftet ennå i langsiktig klinisk forskning:

Hos rotter ble pigmentforandringer i skjoldbruskkjertelen observert, hos aper er follikulær cellehypertrofi, reduksjon av plasma T<sub>3</sub>-nivåer, redusert hemoglobinkonsentrasjon og reduksjon av røde og hvite blodceller sett, og hos hunder ble det observert linseklarhet og katarakt i øynene. (For katarakt/uklar linse 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 precoatalt 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  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Povidon (K 29/32)  
Silika, kolloidal vannholdig  
Natriumstivelseglykolat, type A

*Tablettdrasjering:*

Hypromellose  
Laktosemonohydrat  
Makrogol 4000  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, gult (E172) (100 mg)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Holdbarhet etter at HDPE-boksen er åpnet: 6 måneder

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Quetiapin Sandoz filmdrasjerte tabletter er pakket i PVC/PVDC/aluminium eller PVC/PE/PVDC/aluminium blisterpakninger og leveres i esker eller i HDPE-flasker med PP-skrukorker inneholdende tørkemiddel.

Pakningsstørrelser:

100 mg og 300 mg filmdrasjerte tabletter

Blister: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 (perforert endoseblisterpakning), 120 eller 180 filmdrasjerte tabletter.

Flasker: 100, 120, 250 eller 500 filmdrasjerte tabletter.

200 mg filmdrasjerte tabletter

Blister: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 (perforert endoseblisterpakning), 120 eller 180 filmdrasjerte tabletter.

Flasker: 100, 250 eller 500 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 København S  
Danmark

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

100 mg: 08-6111  
200 mg: 08-6113  
300 mg: 08-6114

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. april 2010  
Dato for siste fornyelse: 27. mars 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

04.07.2024