

1. LEGEMIDLETS NAVN

Quetiapine Accord 200 mg depottabletter
Quetiapine Accord 300 mg depottabletter
Quetiapine Accord 400 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

For 200 mg:

Hver depottablett inneholder 200 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: 40,70 mg laktosemonohydrat og 3,5 mg natrium pr. tablett

For 300 mg:

Hver depottablett inneholder 300 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: 61,05 mg laktosemonohydrat og 5,3 mg natrium pr. tablett

For 400 mg:

Hver depottablett inneholder 400 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: 81,40 mg laktosemonohydrat og 7,1 mg natrium pr. tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

For 200 mg:

Gule, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter merket med "I2" på den ene siden og blanke på den andre.

200 mg tablett diameter er ca. 9,6 mm.

For 300 mg:

Lysegule, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter merket med "Q300" på den ene siden og blanke på den andre.

300 mg tablett diameter er ca. 11,2 mm.

For 400 mg:

Hvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter merket med "I4" på den ene siden og blanke på den andre.

400 mg tablett diameter er ca. 12,8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Quetiapine Accord depottablett er indisert for:

- 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.

- Tilleggsbehandling av depressive episoder hos pasienter med unipolar depresjon (Major Depressive Disorder – MDD) som har hatt suboptimal respons på monoterapi med antidepressiva (se pkt. 5.1). Før behandlingen igangsettes bør legen vurdere sikkerhetsprofilen til Quetiapine Accord depottabletter (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Det finnes ulike doseringsplaner for hver indikasjon. Man må derfor påse at pasientene får tydelig informasjon om egnet dosering for deres tilstand.

Voksne

Behandling av schizofreni og moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse

Quetiapine Accord depottabletter skal administreres minst én time før et måltid. Den daglige dosen ved behandlingsstart er 300 mg på dag 1 og 600 mg på dag 2. Den anbefalte daglige dosen er 600 mg, men hvis det er klinisk berettiget kan dosen økes til 800 mg daglig. Dosen bør justeres innen det effektive doseområdet på 400 mg til 800 mg pr. døgn, avhengig av pasientens kliniske respons og toleranse. For vedlikeholdsbehandling ved schizofreni er det ikke nødvendig å justere dosen.

Behandling av alvorlige depressive episoder ved bipolar lidelse

Quetiapine Accord depottabletter skal administreres ved leggetid. Den daglige dosen for de første fire behandlingsdagene er 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4). Den anbefalte daglige dosen er 300 mg. I kliniske studier ble det ikke observert ytterligere fordeler i gruppen med 600 mg sammenlignet med gruppen med 300 mg (se pkt. 5.1). Enkelte pasienter kan ha nytte av en dose på 600 mg. Doser på mer enn 300 mg bør initieres av leger med erfaring innen behandling av bipolar lidelse. Hos enkelte pasienter med toleranseproblemer har kliniske studier indisert at en dosereduksjon til minst 200 mg kan overveies.

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 Quetiapine Accord depottabletter for akutt behandling av bipolar lidelse fortsette med Quetiapine Accord depottabletter ved samme dose administrert ved leggetid. Dosen kan justeres ut fra hver enkelt pasients kliniske respons og tolerabilitet innen doseområdet på 300 mg til 800 mg/døgn. Det er viktig at den laveste effektive dosen brukes ved vedlikeholdsbehandling.

Tilleggsbehandling av depressive episoder ved unipolar depresjon (MDD)

Quetiapine Accord depottabletter skal administreres før leggetid. Den daglige dosen ved behandlingsstart er 50 mg på dag 1 og 2 og 150 mg på dag 3 og 4. Antidepressiv effekt ble observert ved 150 og 300 mg/døgn i kortvarige studier som tilleggsbehandling (med amitriptylin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin og venlafaksin – se pkt. 5.1) og ved 50 mg/døgn i kortvarige monoterapi studier. Risikoen for bivirkninger økes ved høyere doser. Leger bør derfor påse at den laveste effektive dosen med utgangspunkt i 50 mg/døgn brukes til behandlingen. Behovet for å øke dosen fra 150 til 300 mg/døgn bør baseres på vurdering av den enkelte pasient.

Bytte fra kvetiapintabletter (umiddelbar frisetting)

For mer praktisk dosering kan pasienter som for øyeblikket behandles med oppdelte doser av kvetiapintabletter med umiddelbar frisetting overføres til Quetiapine Accord depottabletter med tilsvarende total dagsdose tatt én gang daglig. Individuelle dosejusteringer kan bli nødvendig.

Eldre

Som med andre antipsykotika og antidepressiva bør Quetiapine Accord depottabletter brukes med forsiktighet hos eldre, spesielt i den innledende doseringsperioden. Det kan bli nødvendig å redusere dosetitreringshastigheten for Quetiapine Accord depottabletter og redusere den daglige terapeutiske

dosen sammenlignet med unge pasienter. Gjennomsnittlig plasmaclearance for kvetiapin ble redusert med 30 % til 50 % hos eldre pasienter sammenlignet med yngre pasienter. Eldre pasienter bør startes på 50 mg/døgn. Dosen kan økes i trinn på 50 mg/døgn til en effektiv dose, avhengig av hver enkelt pasients kliniske respons og toleranse.

Hos eldre pasienter med depressive episoder ved unipolar depresjon (MDD), bør doseringen starte med 50 mg/døgn på dag 1–3, og øke til 100 mg/døgn på dag 4 og 150 mg/døgn på dag 8. Den laveste effektive dosen med utgangspunkt i 50 mg/døgn bør brukes. Basert på individuell pasientvurdering, må en eventuelt påkrevd doseøkning til 300 mg/døgn ikke utføres før dag 22 av behandlingen.

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

Pediatrisk populasjon

Quetiapine Accord depottabletter anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år grunnet manglende data for å støtte bruk i denne aldersgruppen. Tilgjengelige funn 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

Kvetiapin metaboliseres i stor utstrekning i leveren. Quetiapine Accord depottabletter bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent nedsatt leverfunksjon, spesielt i den innledende doseringsperioden. Pasienter med kjent nedsatt leverfunksjon bør startes på 50 mg/døgn. Dosen kan økes i trinn på 50 mg/døgn til en effektiv dose, avhengig av hver enkelt pasients kliniske respons og toleranse.

Administrasjonsmåte

Quetiapine Accord depottabletter bør administreres én gang daglig, uten mat. Tablettene skal svelges hele og ikke deles, tygges eller knuses.

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, azol-antimykotika, erytromycin, klaritromycin og nefazodon, er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Siden Quetiapine Accord depottabletter har flere indikasjoner, bør sikkerhetsprofilen vurderes med hensyn til hver enkelt pasients diagnose og dosen som administreres.

Langvarig effekt og sikkerhet hos pasienter med MDD er ikke vurdert som tilleggsbehandling, men langvarig effekt og sikkerhet er blitt vurdert hos voksne pasienter som monoterapi (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Kvetiapin anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år grunnet manglende data for å støtte bruk i denne aldersgruppen. Kliniske studier med kvetiapin har vist at i tillegg til den kjente sikkerhetsprofilen som er identifisert hos voksne (se pkt. 4.8), oppsto enkelte bivirkninger med høyere frekvens hos barn og ungdom sammenlignet med voksne (økt appetitt, forhøyet serumprolaktin, oppkast, rhinitt og synkope) eller kan ha ulike konsekvenser for barn og unge (ekstrapyrimidale symptomer og irritabilitet) og det ble identifisert én bivirkning som ikke tidligere er observert i studier av voksne (økt blodtrykk). Endringer i tyreoidfunksjonstester er også observert hos barn og ungdom.

I tillegg er ikke langvarige sikkerhetsmessige innvirkninger ved behandling med kvetiapin på vekst og modning studert utover 26 uker. Langvarige innvirkninger på kognitiv og atferdsmessig utvikling er ikke kjent.

I placebokontrollerte kliniske studier med barn og unge pasienter ble kvetiapin satt i sammenheng 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 er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

I tillegg bør leger vurdere den potensielle risikoen for selvmordsrelaterte hendelser etter brå seponering av kvetiapinbehandling på grunn av de kjente risikofaktorene for sykdommen som behandles.

Andre psykiatriske lidelser kvetiapin forskrives for, kan også være assosiert med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Videre kan disse lidelsene være komorbide med depressive episoder. Man bør derfor ta de samme forholdsreglene når man behandler pasienter med depressive episoder som når man behandler andre psykiatriske lidelser.

Det er kjent at pasienter med selvmordsrelaterte hendelser i anamnesen eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En metaanalyse av placebo-kontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsrelatert adferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

I kortere placebokontrollerte kliniske studier av pasienter med depressive episoder ved bipolar lidelse ble økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser observert hos unge voksne pasienter (yngre enn 25 år) som ble behandlet med kvetiapin sammenlignet med de behandlet med placebo (henholdsvis 3,0 % kontra 0 %). I kliniske studier av pasienter med MDD var forekomsten av selvmordsrelaterte hendelser observert hos unge voksne pasienter (yngre enn 25 år), 2,1 % (3/144) for kvetiapin og 1,3 % (1/75) for placebo. 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 ble sett i kliniske studier, bør pasientenes metabolske parametere vurderes ved behandlingsoppstart, og det bør jevnlig kontrolleres for endringer av disse parameterne i løpet av behandlingsperioden. Forverring av disse parameterne bør behandles på klinisk hensiktsmessig måte (se også pkt. 4.8).

Ekstrapyramidale symptomer

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

Bruken av kvetiapin er assosiert med utvikling av akatisi, som karakteriseres av en subjektivt ubehagelig eller besværlig rastløshet og behov for å bevege seg ofte ledsaget av manglende evne til å sitte eller stå stille. Dette oppstår mest sannsynlig i løpet av de første behandlingsukene. Hos pasienter som utvikler disse symptomene kan det være ugunstig å øke dosen.

Tardiv dyskinesi

Hvis tegn og symptomer på tardiv dyskinesi oppstår, bør man overveie å redusere dosen eller seponere kvetiapin. Symptomene på tardiv dyskinesi kan bli verre eller til og med oppstå etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.8).

Søvnighet og svimmelhet

Behandling med kvetiapin er assosiert med søvnighet og relaterte symptomer som f.eks. sedasjon (se pkt. 4.8). I kliniske studier med behandling av pasienter med bipolar lidelse og unipolar depresjon, oppstod symptomene normalt i løpet av de første 3 behandlingsdagene og hadde stort sett mild til moderat intensitet.

Pasienter som opplever kraftig søvnighet kan behøve hyppigere oppfølging i minst 2 uker fra starten av søvnigheten eller til symptomene forbedres. Det kan være behov for å vurdere seponering av behandlingen.

Ortostatisk hypotensjon

Behandling med kvetiapin er assosiert med ortostatisk hypotensjon og relatert svimmelhet (se pkt. 4.8) som i likhet med søvnighet normalt oppstår under den innledende dosetitreringsperioden. Dette kan øke faren for ulykkesskader (fall), spesielt hos eldre pasienter. Pasienter bør derfor tilrådes å utvise forsiktighet til de er fortrolige med de potensielle effektene av legemidlet.

Kvetiapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, cerebrovaskulær sykdom eller andre lidelser med disposisjon for hypotensjon. Dosereduksjon eller mer gradvis titrering bør derfor overveies hvis ortostatisk hypotensjon inntreffer, 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 var det ingen forskjell i forekomsten av anfall hos pasienter behandlet med kvetiapin eller placebo. Det foreligger ingen data om forekomst av anfall hos pasienter med tidligere anfallsforstyrrelser. Som med andre antipsykotika anbefales forsiktighet ved behandling av pasienter med tidligere anfall (se pkt. 4.8).

Malignt nevroleptikasyndrom

Malignt nevroleptikasyndrom er assosiert med behandling med antipsykotika, herunder kvetiapin (se pkt. 4.8). Kliniske manifestasjoner inkluderer hypertermi, endret mental tilstand, muskelstivhet, autonom ustabilitet og økt kreatininfosfokinase. I slike tilfeller skal kvetiapin seponeres og egnet medisinsk behandling innsettes.

Serotonergt syndrom

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

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge legemidler 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 nøytrofile $<0,5 \times 10^9/l$) er rapportert i kliniske studier med kvetiapin. De fleste tilfeller med alvorlig nøytropeni oppstod innen noen få måneder etter behandlingsstart med kvetiapin. Det fantes ingen tilsynelatende tilknytning til dosering. Erfaring etter markedsføring inkluderer noen fatale tilfeller. Mulige risikofaktorer for nøytropeni omfatter eksisterende lavt antall hvite blodlegemer (WBC) og tidligere legemiddelindusert nøytropeni. Enkelte tilfeller forekom imidlertid hos pasienter uten eksisterende risikofaktorer. Kvetiapin bør seponeres hos pasienter med

antall nøytrofile $<1,0 \times 10^9/l$. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på infeksjon og antall nøytrofile følges (til 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 opplagt(e) predisponerende faktor(er), og bør behandles klinisk hensiktsmessig.

Pasienter bør rådes til øyeblikkelig å rapportere tegn/symptomer som kan være forenelig med agranulocytose eller infeksjon (f.eks. feber, svakhet, sløvhets eller sår hals) når som helst i løpet av kvetiapin-behandlingen. Slike pasienter bør få antall leukocytter kontrollert og et absolutt nøytrofittall (ANC) bør utføres raskt, spesielt i fravær av predisponerende faktorer.

Antikolinerge (muskarinerge) effekter

Norkvetipain, 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 skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får legemidler med antikolinerge (muskarinerge) effekter. Kvetiapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med 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 også pkt. 4.5.

Samtidig bruk av kvetiapin med en sterk leverenzyminduktor, for eksempel karbamazepin eller fenytoin, reduserer plasmakonsentrasjonene av kvetiapin betydelig, noe som kan påvirke effekten av kvetiapinbehandlingen. Hos pasienter som får en leverenzyminduktor, bør behandling med kvetiapin kun utføres hvis legen anser at fordelene med kvetiapin overgår risikoene med å fjerne leverenzyminduktoren. Det er viktig at en eventuell endring av induktor er gradvis og om nødvendig erstattes med en ikke-induktor (f.eks. natriumvalproat).

Vekt

Vektøkning er rapportert hos pasienter som er behandlet med kvetiapin og bør overvåkes og behandles på en klinisk hensiktsmessig måte i samsvar med gjeldende antipsykotiske retningslinjer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Hyperglykemi

Hyperglykemi og/eller utvikling eller forverring av diabetes som iblant er assosiert med ketoacidose eller koma er sjelden rapportert, inkludert enkelte fatale tilfeller (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller er en tidligere økning av kroppsvekt rapportert, hvilket kan være en disponerende faktor. Egnede kliniske overvåking anbefales i samsvar med gjeldende antipsykotiske retningslinjer. Pasienter behandlet med antipsykotika, inkludert kvetiapin, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og pasienter med diabetes mellitus eller med risikofaktorer for diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig for forverret glukosekontroll. Vekten bør overvåkes med jevne mellomrom.

Lipider

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

QT-forlengelse

I kliniske studier og ved bruk i samsvar med preparatomtalen, ble ikke kvetiapin assosiert med vedvarende økning av absolutte QT-intervaller. Etter markedsføring ble QT-forlengelse rapportert med kvetiapin ved de terapeutiske doser (se pkt. 4.8) og ved overdosering (se pkt. 4.9). Som med andre antipsykotika bør man være forsiktig når kvetiapin forskrives til pasienter med kardiovaskulær sykdom eller familiehistorikk med QT-forlengelse. Forsiktighet bør også utvises når kvetiapin forskrives enten med legemidler som er kjent for å øke QTc-intervallet eller med samtidige

nevroleptika, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt lang QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, kardiell hypertrofi, hypokalemi eller hyopmagnesemi (se pkt. 4.5).

Kardiomyopati og myokarditt:

Kardiomyopati og myokarditt har blitt rapportert 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 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 seponeringssymptomer som insomnia, kvalme, hodepine, diaré, brekninger, svimmelhet og irritabilitet er beskrevet ved brå seponering av kvetiapin. Gradvis seponering over en periode på minst én til to uker anbefales (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter med demensrelatert psykose:

Kvetiapin er ikke godkjent for behandling av demensrelatert psykose.

Circa tre ganger økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger er observert i randomiserte placebokontrollerte studier i demenspopulasjonen med enkelte atypiske antipsykotika. Mekanismen bak denne økte risikoen er ikke kjent. 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 er det rapportert at eldre pasienter med demensrelatert psykose har økt risiko for dødsfall sammenlignet med placebo. I to 10-ukers placebokontrollerte studier av kvetiapin i samme pasientpopulasjon (n=710; gjennomsnittsalder: 83 år; område: 56–99 år) var forekomsten av mortalitet hos pasienter behandlet med kvetiapin 5,5 % kontra 3,2 % i placebogruppen. Pasientene i disse studiene døde av en rekke årsaker som stemte overens med forventningene for denne populasjonen.

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 er rapportert med kvetiapin (se pkt. 4.8). Kvetiapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med fare for aspirasjonspneumoni.

Forstoppelse og tarmobstruksjon:

Forstoppelse kan være en risikofaktor ved tarmobstruksjon. Forstoppelse og tarmobstruksjon har vært rapportert i forbindelse med Kvetiapin (se pkt. 4.8). Dette omfatter fatale rapporter hos pasienter som har høyere risiko for tarmobstruksjon, herunder de som får flere legemidler samtidig som reduserer intestinal motilitet og/eller som kanskje ikke rapporterer symptomer på forstoppelse. Pasienter med tarmobstruksjon/ileus bør overvåkes nøye og gis akutt behandling.

Venøs tromboembolisme (VTE)

Tilfeller med venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert med antipsykotiske legemidler. Siden alle pasienter som behandles med antipsykotika ofte utviser ervervede risikofaktorer for VTE, bør man identifisere alle mulige risikofaktorer for VTE før og under behandling med kvetiapin og iverksette forebyggende tiltak.

Pankreatitt

Pankreatitt er rapportert i kliniske studier og i erfaring etter markedsføring, men kausalitet er ikke fastslått. Blant rapportene etter markedsføring hadde mange pasienter faktorer med dokumentert tilknytning til pankreatitt, for eksempel forhøyede triglyserider (se pkt. 4.4 Lipider), gallestein og alkoholinntak

Ytterligere opplysninger

Data om kvetiapin i kombinasjon med divalproex eller litium i akutte moderate til alvorlige maniske episoder er begrensede, men kombinasjonsbehandling ble godt tolerert (se pkt. 4.8 og 5.1). Dataene viste en additiv effekt ved uke 3.

Laktose

Quetiapine Accord depottabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

Natrium

Quetiapine Accord depottabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Misbruk og overforbruk

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tatt i betraktning kvetiapins primære effekter på sentralnervesystemet, bør kvetiapin brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre sentraltvirkende legemidler og alkohol.

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

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).

Cytokrom P450 (CYP) 3A4 er enzymet som har hovedansvaret for cytokrom P450-mediert metabolisme av kvetiapin. I en interaksjonsstudie av friske frivillige, forårsaket samtidig administrasjon av kvetiapin (dose på 25 mg) med ketokonazol, en CYP3A4-hemmer, en 5- til 8-ganger økning av AUC for kvetiapin. På grunnlag av dette er samtidig bruk av kvetiapin med CYP3A4-hemmere kontraindisert. Det anbefales heller ikke å drikke grapefruktjuice mens man behandles med kvetiapin.

I en flerdosestudie av pasienter for å vurdere farmakokinetikken til kvetiapin administrert før og under behandling med karbamazepin (en kjent leverenzyminduser), ga samtidig administrasjon av karbamazepin en betydelig økning av quetiapinclearance. Denne økningen av clearance reduserte systemisk eksponering for kvetiapin (som målt med AUC) til gjennomsnittlig 13 % av eksponeringen under administrasjon av kun kvetiapin, selv om en større effekt ble observert hos enkelte pasienter. Som følge av denne interaksjonen kan det oppstå lavere plasmakonsentrasjoner, som igjen kan påvirke effekten av behandlingen med kvetiapin. Samtidig administrasjon av kvetiapin og fenytoin (en annen mikrosomal enzyminduser) forårsaket en sterk økning av quetiapinclearance på ca. 450 %. Hos pasienter som får en leverenzyminduser, bør behandling med kvetiapin kun utføres hvis legen anser at fordelene med kvetiapin overgår risikoene med å fjerne leverenzyminduseren. Det er viktig at en

eventuell endring av induseren er gradvis og om nødvendig erstattes med en ikke-induser (f.eks. natriumvalproat) (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til kvetiapi ble ikke signifikant endret av samtidig administrasjon av det antidepressive legemidlet imipramin (en kjent CYP2D6-hemmer) eller fluoksetin (en kjent CYP3A4- og CYP2D6-hemmer).

Farmakokinetikken til kvetiapi ble ikke signifikant endret av samtidig administrasjon av de antipsykotiske legemidlene risperidon eller haloperidol. Samtidig bruk av kvetiapi og tioridazin førte til at clearance av kvetiapi økte med ca. 70 %.

Farmakokinetikken til kvetiapi ble ikke endret etter samtidig administrasjon med cimetidin.

Farmakokinetikken til litium ble ikke endret ved samtidig administrering med kvetiapi.

I en 6-ukers randomisert studie av litium og kvetiapi depottabletter kontra placebo og kvetiapi depottabletter hos voksne pasienter med akutt mani, ble det sett en høyere forekomst av ekstrapyramidal relaterte hendelser (spesielt tremor), somnolens og vektøkning i gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling sammenlignet med gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling (se pkt. 5.1).

Farmakokinetikken til natriumvalproat og kvetiapi ble ikke endret i klinisk relevant grad ved samtidig administrasjon. En retrospektiv studie av barn og ungdom som fikk valproat, kvetiapi eller begge deler, påviste en høyere forekomst av leukopeni og nøytropeni i kombinasjonsgruppen sammenlignet med monoterapi gruppene.

Formelle interaksjonsstudier med ofte brukte kardiovaskulære legemidler er ikke utført.

Forsiktighet bør utvises når kvetiapi brukes samtidig med legemidler som er kjente for å forårsake elektrolyttubalanse eller økning av QTc-intervall.

Det foreligger rapporter om falskt positive resultater i immunologiske enzymanalyser for metadon og trisykliske antidepressiva hos pasienter som tar tatt kvetiapi. Det anbefales at tvilsomme screeningsresultater fra immunologiske analyser bekreftes ved hjelp av en egnet kromatografisk teknikk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Første trimester

Den beskjedne mengden publiserte data fra bruk under graviditet (dvs. mellom 300-1000 svangerskapsutfall), inkludert enkeltrapporter og noen observasjonsstudier, tyder ikke på økt risiko for misdannelser som følge av behandlingen. Basert på alle tilgjengelige data kan det imidlertid ikke trekkes noen endelig konklusjon. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Kvetiapi skal derfor kun brukes under graviditet hvis fordelene oppveier mulig risiko.

Tredje trimester

Nyfødte som eksponeres for antipsykotika (herunder kvetiapi) i løpet av tredje trimester av svangerskapet risikerer bivirkninger, herunder ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer med varierende alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det foreligger rapporter om anspenhet, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respirasjonsproblemer eller problemer med mating. Nyfødte skal derfor overvåkes nøye.

Amming

Basert på svært begrensede data fra publiserte rapporter om utskillelse av kvetiapi i morsmelk hos mennesker, synes utskillelse av kvetiapi ved terapeutiske doser å være inkonsekvent. På grunn av mangel på sikre data, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med kvetiapi depottablett skal seponeres, tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen.

Fertilitet

Virkningen av kvetiapin på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått. Effekter knyttet til forhøyet prolaktinnivåer ble sett hos rotter, selv om disse ikke er direkte relevante for mennesker (se pkt. 5.3, prekliniske data).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tatt i betraktning de primære effektene på sentralnervesystemet, kan kvetiapin forstyrre aktivitetene som krever mental årvåkenhet. Pasientene bør derfor frarådes å kjøre eller bruke maskiner til deres individuelle følsomhet overfor dette er kjent.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene med kvetiapin ($\geq 10\%$) er søvnighet, svimmelhet, hodepine, munntørrehet, abstinenssymptomer (seponering), økning av totalkolesterol (hovedsakelig LDL kolesterol), reduksjon i HDL-kolesterol, vektøkning, redusert hemoglobin og ekstrapyramidale symptomer.

Forekomsten av bivirkninger assosiert med kvetiapinbehandling er oppført i tabellen nedenfor (Tabell 1) i henhold til formatet anbefalt av Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Tabell 1 Bivirkninger assosiert med kvetiapin-behandling

Frekvensen av bivirkninger er rangert i henhold til følgende: 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 $<1/1000$) og svært sjeldne ($<1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Redusert hemoglobin ²²	Leukopeni ^{1, 28} , reduserte nøytrofilverdier, økning i eosinofile granulocytter ²⁷	Nøytropeni ¹ , trombocytopeni, anemi, reduserte trombocytverdier ¹³	Agranulocytose ²⁶		
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet (inkludert allergiske hudreaksjoner)		Anafylaktisk reaksjon ⁵	
<i>Endokrine sykdommer</i>		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 , hypotyreose ²¹		Forstyrret sekresjon av antidiuretisk hormon	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Økte serumtriglyseridnivåer ^{10,30} Økte nivåer av	Økt appetitt, blodglukose økt til hyperglykemi	Hyponatremi ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} forverring av	Metabolsk syndrom ²⁹		

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
	totalt kolesterol (primært LDL-kolesterol) ^{11,30} reduksjon av HDL-kolesterol ^{17,30} , vektøkning ^{8,30}	ke nivåer ^{6, 30}	eksisterende diabetes			
Psykiatriske lidelser		Unormale drømmer og mareritt, suicidale tanker og suicidal atferd ²⁰		Somnambulismer og relaterte reaksjoner, for eksempel snakking i søvne og søvnrelatert spiseforstyrrelse		
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet ^{4, 16} , somnolens ^{2,16} , hodepine, ekstrapyramidale symptomer ^{1, 21}	Dysartri	Krampeanfall ¹ , rastløse ben, tardiv dyskinesi ^{1, 5} , synkope ^{4,16} forvirringstilstand			
Hjertesykdommer		Takykardi ⁴ , palpitasjoner ²³	Forlenget QT-intervall ^{1,12, 18} bradykardi ³²			Kardiomyopati, myokarditt
Øyesykdommer		Tåkesyn				
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon ^{4,16}		Venøs tromboembolisme ¹		Stroke ³⁴
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné ²³	Rhinitt			
Gastrointestinale sykdommer	Munntørhet	Konstipasjon, dyspepsi, brekninger ²⁵	Dysfagi ⁷	Pankreatitt ¹ , tarmobstruksjon/ileus		
Sykdommer i lever og galleveier		Økte nivåer av serumalaninaminotransferase (ALAT) ³ , økninger av gamma-GT-nivåer ³	Økte nivåer av serumaspartataminotransferase (ASAT) ³	Gulsott ⁵ hepatitt		

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer					Angioødem ⁵ , Stevens-Johnsons syndrom ⁵	Toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ³³ , kutan vaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					Rabdomyolyse	
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinretensjon			
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser						Neonatalt abstinenssyndrom ³¹
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Seksuell dysfunksjon	Priapisme, galaktoré, hevelse i brystene, menstruasjonssforstyrrelse		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Abstinenssymptomer ^{1,9}	Mild asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi		Malignt nevroleptikasyndrom ¹ , hypotermi		
Undersøkelser				Økte blodverdier av kreatinfosfokinase ¹⁴		

1. Se pkt. 4.4.

2. Søvnighet kan inntreffe, normalt under de første to behandlingsukene, og forsvinner som regel

med fortsatt administrasjon av kvetiapin.

3. Asymptomatiske forhøyede nivåer (endring fra normal til $> 3X$ ULN når som helst) av serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT er observert hos enkelte pasienter som mottar kvetiapin. Disse forhøyelsene var normalt reversible ved fortsatt kvetiapinbehandling.
4. Som med andre antipsykotika som blokkerer alfa-1-adrenerg saktivitet, kan kvetiapin ofte indusere ortostatisk hypotensjon assosiert med svimmelhet, takykardi og, hos enkelte pasienter, synkope, spesielt under den innledende dosetitreringsperioden. (Se pkt. 4.4).
5. Frekvensberegning for disse bivirkningene er kun utført basert på data etter markedsføring med kvetiapin-preparat med umiddelbar frisetting.
6. Fastende blodglukose $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) eller ikke-fastende blodglukose $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) ved minst én anledning.
7. Økt frekvens av dysfagi med kvetiapin kontra placebo ble kun observert i de kliniske studiene av bipolar depresjon.
8. Basert på $>7\%$ økning av kroppsvekt fra baseline. Inntreffer hovedsakelig i løpet av de første behandlingsukene hos voksne.
9. Følgende seponeringssymptomer er observert hyppigst i akutte placebokontrollerte, kliniske monoterapi studier som evaluerte seponeringssymptomer: insomnia, kvalme, hodepine, diaré, brekninger, svimmelhet og irritabilitet. Forekomsten av disse bivirkningene var signifikant redusert én uke etter seponeringen.
10. Triglyserider $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (pasienter ≥ 18 år) eller $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (pasienter < 18 år) ved minst én anledning.
11. Kolesterol ($\geq 6,2064$ mmol/l) ≥ 240 mg/dl (pasienter ≥ 18 år) eller $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (pasienter < 18 år) ved minst én anledning. En økning av LDL-kolesterol på $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) er ofte blitt observert. Gjennomsnittlig endring blant pasienter med denne økningen var $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
12. Se teksten nedenfor.
13. Trombocytter $\leq 100 \times 10^9/l$ ved minst én anledning.
14. Basert på bivirkningsrapporter fra kliniske studier om forhøyet kreatinfosfokinase i blod som ikke er assosiert med malignt neuroleptikasyndrom.
15. Prolaktinnivåer (pasienter > 18 år): > 20 mikrog/l ($> 869,56$ pmol/l) menn; > 30 mikrog/l ($> 1304,34$ pmol/l) kvinner på ethvert tidspunkt.
16. Kan føre til fall.
17. HDL-kolesterol: 1,025 mmol/l (< 40 mg/dl) menn; 1,282 mmol/l (< 50 mg/dl) kvinner på ethvert tidspunkt.
18. Forekomst av pasienter som får QTc-forskyvning fra < 450 msek til ≥ 450 msek med en økning på ≥ 30 msek. I placebokontrollerte studier med kvetiapin, gjennomsnittlig endring og forekomst av pasienter som fikk en klinisk signifikant forskyvning er omtrent likt for kvetiapin og placebo.
19. Forskyvning fra > 132 mmol/l til ≤ 132 mmol/l ved minst én anledning.
20. Tilfeller med selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert under behandling med kvetiapin eller like etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4 og 5.1).
21. Se pkt. 5.1
22. Redusert hemoglobin til 8,07 mmol/l (≤ 13 g/l) menn, 7,45 mmol/l (≤ 12 g/l) kvinner ved minst én anledning inntraff hos 11 % av kvetiapinpasienter i alle studier, inkludert åpne forlengelsesstudier. For disse pasientene var gjennomsnittlig maksimal reduksjon av hemoglobin på ethvert tidspunkt 150 g/l.
23. Disse rapportene forekom ofte i forbindelse med takykardi, svimmelhet, ortostatisk hypotensjon og/eller underliggende hjerte-/respirasjonssykdom.
24. Basert på endringer fra normal baseline til en potensielt klinisk verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer i total T₄, fritt T₄, total T₃ og fritt T₃ er definert som $< 0,8 \times LLN$ (pmol/l) og endring av TSH er > 5 mIE/l når som helst.
25. Basert på den økte frekvensen av oppkast hos eldre pasienter (≥ 65 år).
26. Basert på endring av nøytrofiler fra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ved baseline til $< 0,5 \times 10^9/l$ når som helst under behandlingen 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 endringer fra normal baseline til en potensielt klinisk verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer av eosinofiler er definert som $>1 \times 10^9$ celler/l når som helst.

28. Basert på endringer fra normal baseline til en potensielt klinisk viktig verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer av WBC (hvit blodcelletelling) er definert som $\leq 3 \times 10^9$ celler/l når som helst.
29. Basert på bivirkningsrapporter av metabolsk syndrom fra alle kliniske studier med kvetiapin.
30. Hos enkelte pasienter ble en forverring av mer enn en av de metabolske faktorene – vekt, blodglukose og lipider – observert i kliniske studier (se pkt. 4.4).
31. Se pkt. 4.6
32. Kan inntreffe ved eller nær behandlingsstart og være assosiert med hypotensjon og/eller synkope. Frekvens basert på bivirkningsrapporter av bradykardi og relaterte bivirkninger i alle kliniske studier med kvetiapin.
33. 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.
34. Basert på én retrospektiv, ikke-randomisert epidemiologisk studie.

Tilfeller med QT-forlengelse, ventrikulær arytmi, plutselig uforklarlig dødsfall, hjertestans og torsades de pointes er rapportert ved bruk av nevroleptika og anses som klasseeffekter.

Pediatrisk populasjon

De samme bivirkningene som beskrives ovenfor for voksne bør overveies for barn og ungdom. Tabellen nedenfor oppsummerer bivirkninger som oppstår i en høyere frekvenskategori hos barn og unge pasienter (10–17 år) enn hos den voksne populasjonen eller bivirkninger som ikke er identifisert i den voksne populasjonen.

Tabell 2 Bivirkninger hos barn og ungdom i forbindelse med kvetiapin-behandling som forekommer i en høyere frekvens enn hos voksne, eller som ikke er identifisert i den voksne populasjonen

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

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige
Endokrine sykdommer	Forhøyede prolaktinverdier 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	Brekninger	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Irritabilitet ³

- (1) Prolaktinnivåer (pasienter < 18 år): >20 mikrog/l ($>869,56$ pmol/l) menn; >26 mikrog/l ($>1130,428$ pmol/l) kvinner på ethvert tidspunkt. Mindre enn 1 % av pasienter opplevde en økning til et prolaktinnivå på >100 mikrog/l.

- (2) Basert på forskyvninger over klinisk signifikante terskler (tilpasset fra National Institutes of Health criteria) eller økninger >20 mmHg for systolisk eller >10 mmHg for diastolisk blodtrykk på ethvert tidspunkt i to akutte (3–6 uker) placebokontrollerte studier av barn og ungdom.
- (3) Merk: Frekvensen samsvarer med den som er observert hos voksne, men irritabilitet kan assosieres med ulike kliniske innvirkninger hos barn og ungdom sammenlignet med 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 som regel en følge av virkestoffets kjente farmakologiske effekter ble forsterket, dvs. søvnighet og sedasjon, takykardi, hypotensjon og antikolinerge effekter.

Overdosering kan føre til QT-forlengelse, krampeanfall, status epilepticus, rabdomyolyse, respirasjonsproblemer, urinretensjon, forvirring, delirium og/eller agitasjon, koma og dødsfall.

Pasienter med eksisterende alvorlig kardiovaskulær sykdom kan ha økt risiko for effektene av overdosering. (Se pkt. 4.4: Ortostatisk hypotensjon).

Behandling av overdose

Det finnes ingen spesifikke antidoter mot kvetiapin. I tilfeller med alvorlige symptomer bør det vurderes at flere legemidler kan være involvert, og prosedyrer for intensiv pleie anbefales, herunder å opprette og vedlikeholde åpne luftveier og sørge for tilstrekkelig oksygentilførsel og ventilasjon, samt å overvåke og støtte det kardiovaskulære systemet.

Basert på den offentlig tilgjengelig litteraturen, kan pasienter med delirium og agitasjon og et klart anti-kolinergt syndrom behandles med fysostigmin, 1-2 mg (under kontinuerlig EKG-overvåking). Dette anbefales ikke som standard behandling, på grunn av potensiell negativ effekt av fysostigmin på hjertets ledningsevne. Fysostigmin kan brukes hvis det ikke er noen EKG-avvik. Ikke bruk fysostigmin ved rytmeforstyrrelser, noen som helst grad av hjerteblokk eller QRS-utvidelse.

Forebygging av absorpsjon ved overdosering er ikke utforsket, men mageskylling (etter intubasjon, hvis pasienten er bevisstløs) og administrasjon av aktivt kull bør overveies.

I tilfeller med overdosering av kvetiapin skal refraktær hypotensjon behandles med egnede tiltak, for eksempel intravenøs væske og/eller sympatomimetiske midler (epinefrin og dopamin skal unngås siden betastimulering kan forverre hypotensjonen ved innsetting av kvetiapin-indusert alfa-blokkering).

Ved overdosering med kvetiapin med forlenget frisetting er det sett forsinket maksimal sedasjon og maksimal puls og forlenget oppvåkning, sammenlignet med overdosering med kvetiapin med umiddelbar frisetting.

Ved overdosering med kvetiapin med forlenget frisetting er det rapportert om besørdannelse i magesekken. Egnede bildediagnostikk anbefales for å veilede videre pasientbehandling. Standard ventrikkeltømming er trolig ikke effektivt for å fjerne besøret på grunn av en gummiliknende, klebrig konsistens av massen.

I noen tilfeller er endoskopisk fjerning av farmakobesøarer utført, med godt resultat.

Nøye medisinsk oppsyn og overvåkning bør fortsettes til pasienten er frisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsykotika; Diazepiner, oksazepiner, tiazepiner

ATC-kode: N05A H04

Virkningsmekanisme

Kvetiapin er et atypisk antipsykotisk legemiddel. Kvetiapin og den aktive humane plasmametabolitten, norkvetiapin interagerer med en lang rekke nevrotransmitterreseptorer. Kvetiapin og norkvetiapin utviser affinitet for serotonin (5HT₂) og dopamin D1- og D2-reseptorer i hjernen. Det er denne kombinasjonen av reseptorantagonister med høyere selektivitet for 5HT₂ i forhold til D2-reseptorer som antas å bidra til de kliniske antipsykotiske egenskapene og lave ulemperne med ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) til Quetiapine Accord depottabletter sammenlignet med typiske antipsykotika. Kvetiapin og norkvetiapin har ingen nevneverdig affinitet til benzodiazepin-reseptorer, men høy affinitet til histaminerge og adrenerge alpha1-reseptorer og moderat affinitet på adrenerge alpha2-reseptorer. Kvetiapin har også lav eller ingen affinitet til muskarinerge reseptorer, mens norkvetiapin har moderat til høy affinitet ved flere muskarinerge reseptorer, hvilket kan forklare antikolinerge (muskarinerge effekter). Hemming av NET og partiell agonistvirkning på 5HT1A-områder fra norkvetiapin kan bidra til at Kvetiapin depottablett har terapeutisk effekt som et antidepressivum.

Farmakodynamiske effekter

Kvetiapin er aktivt i tester for antipsykotisk aktivitet, for eksempel betinget unngåelse. Det blokkerer også virkningen til dopaminagonister, målt enten atferdsmessig eller elektrofysiologisk, og forhøyer konsentrasjoner av dopaminmetabolitter, en nevrokjemisk indeks for D2-reseptorblokaden.

I prekliniske tester som er prediktive for EPS, er kvetiapin ulik typiske antipsykotika og har en atypisk profil. Kvetiapin medfører ikke supersensitivitet overfor dopamin-D₂-reseptoren etter kronisk administrasjon. Kvetiapin produserer kun svak katalepsi ved effektive dopamin D₂-reseptorblokkeringsdoser. Kvetiapin utviser selektivitet overfor det limbiske systemet ved å produsere en depolariseringsblokkade av de mesolimbiske men ikke de nigrostriatale dopaminholdige nevronene etter kronisk administrasjon. Kvetiapin utviser minimalt med dystoniske ulemper hos haloperidolsensibiliserte eller legemiddelnaive Cebus-aper etter akutt og kronisk administrasjon (se pkt. 4.8).

Klinisk effekt

Schizofreni

Effekten av Quetiapine Accord depottabletter i behandling av schizofreni ble påvist i en 6-ukers placebokontrollert studie av pasienter som oppfyller DSM-IV-kriterier for schizofreni og én aktiv-kontrollert byttestudie fra kvetiapintablett med umiddelbar frisetting til Quetiapine Accord depottablett hos klinisk stabile polikliniske pasienter med schizofreni.

Den primære resultatvariabelen i den placebokontrollerte studien var endring fra baseline til endelig vurdering i total PANSS-score. Quetiapine Accord depottabletter 400 mg/døgn, 600 mg/døgn og 800 mg/døgn ble assosiert med statistisk signifikante forbedringer av psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. Effekttørrelsen for dosene på 600 mg og 800 mg var større enn den for dosen på 400 mg.

I den 6-ukers aktiv-kontrollerte byttestudien var den primære resultatvariabelen andelen pasienter som utviste manglende effekt, dvs. som seponerte studiebehandlingen grunnet manglende effekt eller der total PANSS-score økte 20 % eller mer fra randomisering til en hvilken som helst konsultasjon. Hos pasienter som var stabilisert på kvetiapintabletter med umiddelbar frisetting på 400 mg og 800 mg, ble

effekt opprettholdt når pasienter ble byttet til en tilsvarende daglig dose av Quetiapine Accord depottabletter administrert én gang daglig.

I en langvarig studie av stabile schizofrene pasienter som hadde vært vedlikeholdt på Quetiapine Accord depottabletter i 16 uker, var Quetiapine Accord depottablett mer effektiv enn placebo for å forebygge tilbakefall. Den estimerte risikoen for tilbakefall etter behandlinger på 6 måneder var 14,3 % for behandlingsgruppen med Quetiapine Accord depottabletter sammenlignet med 68,2 % for placebo. Gjennomsnittsdosen var 669 mg. Det var ingen ytterligere sikkerhetsfunn assosiert med behandling med Quetiapine Accord depottablett i opptil 9 måneder (median 7 måneder). I særdeleshet økte ikke rapporter om bivirkninger knyttet til EPS og vektøkning med mer langvarig behandling med Quetiapine Accord depottabletter.

Bipolar lidelse

I behandlingen av moderate til alvorlige maniske episoder utviste kvetiapin overlegen effekt i forhold til placebo for å redusere maniske symptomer ved 3 og 12 uker, i to monoterapistudier. Effekten til Quetiapine Accord depottabletter ble påvist ytterligere med signifikans kontra placebo i en ytterligere 3-ukers studie. Quetiapine Accord depottabletter ble dosert i området 400 til 800 mg/døgn, og den gjennomsnittlige dosen var ca. 600 mg/døgn. Data om kvetiapin i kombinasjon med divalproex eller litium i akutte moderate til alvorlige maniske episoder ved 3 og 6 uker er begrensede, men kombinasjonsbehandling ble godt tolerert. Data viste en additiv effekt ved uke 3. En andre studie påviste ikke en additiv effekt ved uke 6.

I en klinisk studie av pasienter med depressive episoder i bipolar I eller bipolar II lidelse, utviste 300 mg/døgn Quetiapine Accord depottablett overlegen effekt i forhold til placebo for å redusere MADRS total score.

I fire ytterligere kliniske studier med kvetiapin med en varighet på 8 uker hos pasienter med moderate til alvorlige depressive episoder i bipolar I eller bipolar II lidelse, var kvetiapintabletter (umiddelbar frisetting) 300 mg og 600 mg signifikant overlegne i forhold til placebobehandlede pasienter for de relevante resultatmålingene: gjennomsnittlig forbedring på MADRS og for respons definert som minst en 50 % forbedring av MADRS total score fra baseline. Det var ingen forskjell i effektstyrke mellom pasientene som fikk 300 mg kvetiapin-tabletter (umiddelbar frisetting) og de som fikk en dose på 600 mg.

I fortsettelsesfasen i to av disse studiene ble det påvist at langvarig behandling av pasienter som svarte på kvetiapintabletter (umiddelbar frisetting) 300 eller 600 mg var effektiv sammenlignet med placebobehandling med hensyn til depressive symptomer, men ikke med hensyn til maniske symptomer.

I to studier av forebygging mot tilbakefall som vurderte kvetiapin i kombinasjon med stemningsstabiliserende legemidler hos pasienter med maniske, depressive eller blandede stemningsepisoder, var kombinasjonen med kvetiapin overlegen i forhold til monoterapi med stemningsstabiliserende legemidler for å øke tiden til tilbakefall av en hvilken som helst stemningshendelse (manisk, blandet eller depressiv). Kvetiapine ble administrert to ganger daglig med totalt 400 til 800 mg daglig som kombinasjonsbehandling til litium eller valproat.

I en 6-ukers randomisert studie av litium og Quetiapine Accord depottabletter versus placebo og Quetiapine Accord depottabletter hos voksne pasienter med akutt mani, var gjennomsnittsforskjellen i YMRS forbedring mellom litium-gruppen med tilleggsbehandling og placebo-gruppen med tilleggsbehandling 2,8 poeng og forskjellen i % respondere (definert som 50 % forbedring fra baseline på YMRS) var 11 % (79 % i litium-gruppen med tilleggsbehandling mot 68 % i placebo –gruppen med tilleggsbehandling).

I én langvarig studie (opptil 2 års behandling) som evaluerte forebygging av tilbakefall hos pasienter med maniske, depressive eller blandede stemningsepisoder var kvetiapin overlegen i forhold til placebo i å øke tiden til tilbakefall for alle stemningshendelser (maniske, blandede eller depressive)

hos pasienter med bipolar lidelse type I. Antallet pasienter med en stemningshendelse var henholdsvis 91 (22,5 %) i kvetiapingruppen, 208 (51,5 %) i placebogruppen og 95 (26,1 %) i litiumgruppene. Hos pasienter som responderte på kvetiapin, ved sammenligning av fortsatt behandling med kvetiapin og bytting til litium, indikerte resultatene at bytting til litiumbehandling ikke så ut til å være assosiert med økt tid til tilbakefall av en stemningshendelse.

Depressive episoder ved unipolar depresjon (MDD)

To kortvarige (6-ukers) studier meldte inn pasienter som hadde vist utilstrekkelig respons på minst ett antidepressivum. Quetiapine Accord depottabletter 150 mg og 300 mg/døgn, gitt som tilleggshandling til pågående behandling med antidepressiva (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin eller venlafaksin) var overlegne i forhold til behandling med kun antidepressiva i å redusere depressive symptomer som målt av forbedring i MADRS total score (LS gjennomsnittlig endring kontra placebo på 2–3,3 poeng).

Langvarig effekt og sikkerhet hos pasienter med MDD er ikke vurdert som tilleggsterapi, men langvarig effekt og sikkerhet er blitt vurdert hos voksne pasienter som monoterapi (se nedenfor).

Følgende studier ble utført med Quetiapine Accord depottabletter som monoterapi, men Quetiapine Accord depottabletter er kun indisert for bruk som tilleggsterapi:

I tre av fire kortvarige (opptil 8 uker) monoterapistudier hos pasienter med alvorlig depresjon, utviste Quetiapine Accord depottablett 50 mg, 150 mg og 300 mg/døgn overlegen effekt i forhold til placebo i å redusere depressive symptomer som målt av forbedring i Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) total score (LS gjennomsnittlig endring kontra placebo på 2–4 poeng).

I en monoterapistudie av forebygging av tilbakefall, ble pasienter med depressive episoder som var stabiliserte på åpen behandling med Quetiapine Accord depottabletter i minst 12 uker randomisert til enten Quetiapine Accord depottabletter én gang daglig eller placebo i opptil 52 uker. Den gjennomsnittlige dosen med Quetiapine Accord depottabletter under den randomiserte fasen var 177 mg/døgn. Forekomsten av tilbakefall var 14,2 % for pasienter behandlet med Quetiapine Accord depottabletter og 34,4 % for pasienter behandlet med placebo.

I en kortvarig (9-ukers) studie av eldre pasienter uten demens (i alderen 66 til 89 år) med alvorlig depresjon, utviste Quetiapine Accord depottabletter dosert fleksibelt i området 50 mg til 300 mg/døgn overlegen effekt i forhold til placebo i å redusere depressive symptomer som målt av forbedringer i MADRS total score (LS gjennomsnittlig endring kontra placebo -7,54). I denne studien fikk pasienter randomisert til Quetiapine Accord depottabletter 50 mg/døgn på dag 1–3. Dosen kunne økes til 100 mg/døgn på dag 4, 150 mg/døgn på dag 8 og opptil 300 mg/døgn avhengig av klinisk respons og tolerabilitet. Gjennomsnittsdosen av Quetiapine Accord depottabletter var 160 mg/døgn. Bortsett fra forekomsten av ekstrapyramidale symptomer (se pkt. 4.8 og "Klinisk sikkerhet" nedenfor) var tolerabiliteten av Quetiapine Accord depottabletter én gang daglig hos eldre pasienter sammenlignbar med den observert hos voksne (i alderen 18–65 år). Andelen randomiserte pasienter over 75 år var 19 %.

Klinisk sikkerhet

I kortvarige, placebokontrollerte kliniske studier av schizofreni og bipolar mani var samlet forekomst av ekstrapyramidale symptomer lignende som for placebo (schizofreni: 7,8 % for kvetiapin og 8,0 % for placebo; bipolar mani: 11,2 % for kvetiapin og 11,4 % for placebo). Høyere frekvens av ekstrapyramidale symptomer ble observert hos pasienter behandlet med kvetiapin sammenlignet med de behandlet med placebo i kortvarige, placebokontrollerte kliniske studier ved MDD og bipolar depresjon. I kortvarige, placebokontrollerte bipolare studier av depresjon var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 8,9 % for kvetiapin sammenlignet med 3,8 % for placebo. I kortvarige, placebokontrollerte kliniske monoterapistudier av alvorlig depresjon var den aggregerte forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for Quetiapine Accord depottabletter og 3,2 % for placebo. I en kortvarig, placebokontrollerte monoterapistudie av alvorlig depresjon hos eldre var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 9,0 % for Quetiapine Accord depottabletter og 2,3 % for placebo. Ved både bipolar depresjon og MDD overskred ikke forekomsten av de

individuelle bivirkningene (f.eks., akatysi, ekstrapyramidale forstyrrelser, tremor, dyskinesi, dystoni, rastløshet, ufrivillige muskelsammentrekninger, psykomotorisk hyperaktivitet og muskelstivhet) 4 % i noen behandlingsgrupper.

I kortvarige, placebokontrollerte studier (fra 3 til 8 uker) med fast dose (50 mg/d til 800 mg/d), strakte den gjennomsnittlige vektøkningen for kvetiapinbehandlede pasienter seg fra 0,8 kg for 50 mg daglig dose til 1,4 kg for 600 mg daglig dose (med lavere økning for 800 mg daglig dose), sammenlignet med 0,2 kg for placebobehandlede pasienter. Prosentandelen av kvetiapinbehandlede pasienter der kroppsvekten gikk opp ≥ 7 % strakte seg fra 5,3 % for den 50 mg daglige dosen til 15,5 % for den 400 mg daglige dosen (med lavere økning for de 600 og 800 mg daglige dosene), sammenlignet med 3,7 % for placebobehandlede pasienter.

En 6-ukers randomisert, studie av litium og Quetiapine Accord depottabletter versus placebo og Quetiapine Accord depottabletter hos voksne pasienter med akutt mani indikerte at kombinasjonen av Quetiapine Accord depottabletter med litium førte til flere bivirkninger (63 % versus 48 % i Quetiapine Accord depottabletter i kombinasjon med placebo). Sikkerhetsresultatene viste en høyere forekomst av ekstrapyramidale symptomer, rapportert hos 16,8 % av pasientene i gruppen med litium som tilleggsbehandling, og 6,6 % i placebo-gruppen. De fleste bivirkningene besto av tremor, rapportert hos 15,6 % av pasientene i gruppen med litium som tilleggsbehandling og hos 4,9 % i gruppen med placebo som tilleggsbehandling. Økt forekomst av somnolens var høyere for Quetiapine Accord depottabletter i gruppen med litium som tilleggsbehandling (12,7 %) sammenlignet med gruppen som fikk Quetiapine Accord depottabletter med placebo som tilleggsbehandling (5,5 %). I tillegg fikk en høyere prosentandel av pasienter som ble behandlet i gruppen med litium som tilleggsbehandling (8,0 %) vektøkning, (7 %) ved slutten av behandlingen, sammenlignet med pasientene i gruppen med placebo som tilleggsbehandling (4,7 %).

Mer langvarige studier av forebygging av tilbakefall hadde en åpen periode (fra 4 til 36 uker) der pasienter ble behandlet med kvetiapin, etterfulgt av en randomisert seponeringsperiode der pasienter ble randomisert til kvetiapin eller placebo. For pasienter som var randomiserte til kvetiapin var den gjennomsnittlige vektøkningen i den åpne perioden 2,56 kg, og innen uke 48 av den randomiserte perioden var den gjennomsnittlige vektøkningen 3,22 kg sammenlignet med åpen baseline. For pasienter som var randomiserte til placebo var den gjennomsnittlige vektøkningen i den åpne perioden 2,39 kg, og innen uke 48 av den randomiserte perioden var den gjennomsnittlige vektøkningen 0,89 kg sammenlignet med åpen baseline.

I placebokontrollerte studier av eldre pasienter med demensrelatert psykose var ikke forekomsten av cerebrovaskulære bivirkninger pr. 100 pasientår høyere hos kvetiapinbehandlede pasienter enn hos placebobehandlede pasienter.

I alle kortvarige placebokontrollerte monoterapistudier av pasienter med antall nøytrofile ved baseline på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var forekomsten av minst ett tilfelle med en endring til nøytrofiltelling på $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % hos pasienter behandlet med kvetiapin sammenlignet med 1,5 % hos placebobehandlede pasienter. Forekomsten av endringer til $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ var den samme (0,2 %) hos pasienter behandlet med kvetiapin som hos placebobehandlede pasienter. I alle kliniske studier (placebokontrollerte, åpne, aktiv komparator; pasienter med nøytrofiltelling ved baseline på $\geq 1,5 \times 10^9/l$), var forekomsten av minst ett tilfelle med endring til nøytrofiltelling på $<1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % og til $<0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % hos pasienter behandlet med kvetiapin.

Behandling med kvetiapin var assosiert med doserelatert senkning i nivåer av tyreoidhormon. Forekomst av endringer i TSH var 3,2 % for kvetiapin versus 2,7 % for placebo. Forekomsten av gjensidig, potensielt klinisk signifikante skift for både T_3 eller T_4 og TSH i disse studiene var sjeldne, og de observerte endringene i thyroid hormonnivået var ikke forbundet med klinisk symptomatisk hypotyreose. Reduksjonen av total og fri T_4 var maksimal i løpet av de første seks ukene av kvetiapin-behandlingen, uten videre reduksjon ved langtidsbehandling. For om lag 2/3 av alle tilfellene ble seponering av kvetiapin-behandlingen forbundet med en reversering av effekt på total og fri T_4 , uavhengig av behandlingens varighet.

Katarakt/fordunkling i linsen

I en klinisk studie for å evaluere det kataraktogene potensialet til kvetiapin (200–800 mg/døgn) kontra risperidon (2–8 mg/døgn) hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse, var ikke prosentandelen av pasienter med økt grad av fordunkling i linsen høyere i kvetiapin (4 %) sammenlignet med risperidon (10 %) for pasienter med minst 21 måneders eksponering.

Pediatrik populasjon

Klinisk effekt

Effekten og sikkerheten til kvetiapine ble studert i en 3-ukers placebokontrollert studie for behandling av mani (n = 284 pasienter fra USA i alderen 10–17 år). Ca. 45 % av pasientpopulasjonen hadde en ytterligere diagnose med ADHD. I tillegg ble det utført en 6-ukers placebokontrollert studie for behandling av schizofreni (n = 222 pasienter, i alderen 13–17 år). I begge studier ble pasienter med kjent uteblitt respons på kvetiapine ekskludert. Behandling med kvetiapine ble innledet med 50 mg/døgn og på dag 2 økt til 100 mg/døgn; deretter ble dosen titrert til en måldose (mani 400–600 mg/døgn; schizofreni 400–800 mg/døgn) i trinn på 100 mg/døgn administrert to eller tre ganger daglig.

I manistudien var forskjellen i LS gjennomsnittlig endring fra baseline i YMRS total score (aktiv minus placebo) -5,21 for kvetiapintablett 400 mg/døgn og -6,56 for kvetiapintablett 600 mg/døgn. Responsfrekvenser (YMRS-forbedring ≥ 50 %) var 64 % for kvetiapintablett 400 mg/døgn, 58 % for 600 mg/døgn og 37 % i placebogruppen.

I schizofrenistudien var forskjellen i LS gjennomsnittlig endring fra baseline i PANSS total score (aktiv minus placebo) -8,16 for kvetiapintablett 400 mg/døgn og -9,29 for kvetiapin 800 mg/døgn. Verken kvetiapinbehandling med lav dose (400 mg/døgn) eller med høy dose (800 mg/døgn) var overlegen i forhold til placebo med hensyn til prosentandelen av pasienter som oppnår respons, definert som ≥ 30 % reduksjon fra baseline i PANSS total score. Både ved mani og schizofreni førte høyere doser til numerisk lavere responsfrekvenser.

I en tredje korttids, placebokontrollert monoterapistudie med Quetiapine Accord depottabletter hos barn og ungdom (10–17 år) med bipolar depresjon, ble ikke effekten demonstrert.

Det foreligger ingen data om vedlikehold av effekt eller forebygging av tilbakefall i denne aldersgruppen.

Klinisk sikkerhet

I de kortsiktige pediatriske studiene med kvetiapin som er beskrevet ovenfor, var ratene for EPS i den aktive armen vs placebo 12,9 % mot 5,3 % i schizofreni-studien, 3,6 % vs 1,1 % i bipolar mani-studien, og 1,1 % vs 0 % i bipolar depresjon-studien. Raten for vektøkning var 7 % av baseline kroppsvekt i den aktive armen vs placebo, 17 % vs 2,5 % i schizofreni- og bipolar mani-studien, og 13,7 % kontra 6,8 % i bipolar depresjon-studien. Hyppigheten av selvmordsrelaterte hendelser i den aktive armen vs placebo var 1,4 % vs 1,3 % i schizofreni-studien, 1,0 % vs 0 % i bipolar mani-studien, og 1,1 % vs 0 % i bipolar depresjon-studien. Under en utvidet oppfølgingsfase med etterbehandlingen i bipolar depresjon-studien, var det ytterligere to selvmordsrelaterte hendelser hos to pasienter; en av disse pasientene var på kvetiapin ved tidspunktet for hendelsen.

Sikkerhet på lang sikt

En 26-ukers åpen forlengelse av de akutte studiene (n = 380 pasienter), med kvetiapine dosert fleksibelt ved 400–800 mg/døgn, produserte ytterligere sikkerhetsdata. Økninger i blodtrykk ble rapportert hos barn og voksne og økt appetitt, ekstrapyramidale symptomer og forhøyede nivåer av serumprolaktin ble rapportert med høyere frekvens hos barn og voksne enn hos voksne pasienter (se pkt. 4.4 og 4.8). Med hensyn til vektøkning, når den justeres for normal vekst på lengre sikt, ble en økning på minst 0,5 standardavvik fra baseline i Body Mass Index (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

Kvetiapin absorberes godt etter peroral administrasjon. Quetiapine Accord depottabletter oppnår toppkonsentrasjoner av kvetiapin og norkvetiapin i plasma ca. 6 timer etter administrasjon (T_{max}). Steady-state molare toppkonsentrasjoner av den aktive metabolitten norkvetiapin er 35 % av de som observeres for kvetiapin.

Farmakokinetikken til kvetiapin og norkvetiapin er lineær og doseproporsjonal for doser på opptil 800 mg administrert én gang daglig. Når Quetiapine Accord depottabletter administreres én gang daglig sammenlignes med den samme totale daglige dosen med kvetiapinfumarat med umiddelbar frisetting (kvetiapintablett med umiddelbar frisetting) administrert to ganger daglig, er området under plasmakonsentrasjonstidskurven (AUC) tilsvarende, men maksimum plasmakonsentrasjon (C_{max}) er 13 % lavere ved steady state. Når Quetiapine Accord depottabletter sammenlignes med kvetiapintabletter med umiddelbar frisetting, er norkvetiapinmetabolitten AUC 18 % lavere.

I en studie som undersøkte effektene av mat på biotilgjengeligheten til kvetiapin, ble et fettrikt måltid påvist å produsere statistisk signifikante økninger i C_{max} og AUC for Quetiapine Accord depottabletter på henholdsvis ca. 50 % og 20 %. Det kan ikke utelukkes at effekten av et fettrikt måltid på formuleringen kan være større. Som sammenligning har et lett måltid ingen signifikant effekt på C_{max} eller AUC for kvetiapin. Det anbefales at Quetiapine Accord depottabletter tas én gang daglig uten mat.

Distribusjon

Kvetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Kvetiapin metaboliseres i stor utstrekning av leveren, og den opprinnelige sammensetningen utgjør mindre enn 5 % av uendret legemiddelrelatert materiale i urin eller feces etter administrasjon av radiomerket kvetiapin.

In vitro-undersøkelser fastslo at CYP3A4 er det primære enzymet som er ansvarlig for cytokrom P450-mediert metabolisme av kvetiapin. Norkvetiapin dannes og elimineres primært via CYP3A4.

Kvetiapin og en rekke av dets metabolitter (inkludert norkvetiapin) ble påvist å være svake hemmere av aktiviteten til de humane cytokromene P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 *in vitro*. *In vitro*-CYP-hemming observeres kun ved konsentrasjoner som er ca. 5 til 50 ganger høyere enn de som observeres ved doseområdet på 300 til 800 mg/døgn hos mennesker. Basert på disse *in vitro*-resultatene er det usannsynlig at samtidig administrasjon av kvetiapin med andre legemidler vil føre til klinisk signifikant legemiddelhemming av cytokrom P450-mediert metabolisme av det andre legemidlet. Ut fra dyrestudier ser det ut til at kvetiapin kan indusere cytokrom P450-enzymet. I en spesifikk interaksjonsstudie av psykotiske pasienter ble det imidlertid ikke påvist noen økning av cytokrom P450-aktivitet etter administrasjon av kvetiapin.

Eliminasjon

Halveringstidene for kvetiapin og norkvetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Ca. 73 % av et radiomerket legemiddel ble utskilt i urinen og 21 % i feces, og mindre enn 5 % av den totale radioaktiviteten representerte uendret legemiddelrelatert materiale. Den gjennomsnittlige molare dosefraksjonen av fritt kvetiapin og den aktive humane plasmametabolitten norkvetiapin er <5 % utskilt i urin.

Spesielle populasjoner

Kjønn

Farmakokinetikken til kvetiapin er ikke forskjellig mellom menn og kvinner.

Eldre

Gjennomsnittlig clearance av kvetiapin hos eldre er ca. 30 til 50 % lavere enn det som observeres hos voksne i alderen 18 til 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Gjennomsnittlig plasmaclearance av kvetiapin ble redusert med ca. 25 % hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min/1,73 m²), men de individuelle clearanceverdiene ligger innenfor området for normale pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Gjennomsnittlig plasmaclearance av kvetiapin reduseres med ca. 25 % hos personer med kjent nedsatt leverfunksjon (stabil alkoholisk cirrhose). Siden kvetiapin metaboliseres i kraftig utstrekning av leveren, forventes forhøyede plasmanivåer i populasjonen med nedsatt leverfunksjon. Dosejusteringer kan være nødvendig hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data ble utledet fra 9 barn i alderen 10–12 år og 12 ungdom som fikk steady-state-behandling med 400 mg kvetiapin to ganger daglig. Ved steady-state var de dosenormaliserte plasmanivåene av den opprinnelige sammensetningen, kvetiapin, hos barn og ungdom (10–17 år) som regel lignende som de for voksne, selv om C_{max} hos barn lå i den høyere enden av området observert hos voksne. AUC og C_{max} for den aktive metabolitten, norkvetiapin, var høyere, henholdsvis ca. 62 % og 49 % hos barn (10–12 år) og 28 % og 14 % hos ungdom (13–17 år), sammenlignet med voksne

Det foreligger ingen informasjon om Quetiapine Accord depottabletter hos barn og ungdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen bevis på genotoksisitet i en serie med *in vitro* og *in vivo* genotoksisitetsstudier. Hoslaboratoriedyr ved et klinisk relevant eksponeringsnivå ble følgende avvik observert, hvilket fremdeles ikke er bekreftet i langvarig klinisk forskning:

Hos rotter er det observert pigmentavsetning i tyreoidakjertelen. Hos cynomolgusaper er tyreoid follikelcellehypertrofi, reduksjon av plasma T3-nivåer, redusert hemoglobin og reduksjon av røde og hvite blodlegemer observert, og hos hunder fordunkling i linsen og katarakter. (For katarakt/fordunkling i linsen, se pkt. 5.1).

I en embryo-føtal toksisitetsstudie hos kaniner økte forekomsten av carpal/tarsal fleksjon hos fosteret. Denne effekten skjedde i nærvær av åpenlyse maternelle effekter som redusert kroppsvekt. Disse effektene var tydelig på morseksponeringsnivåer tilsvarende eller litt over de hos mennesker ved maksimal terapeutisk dose. Relevansen av dette funnet for mennesker er ukjent.

I en fertilitetsstudie på rotter ble det sett marginal reduksjon av fertilitet hos hannrotter og pseudo-graviditet, langvarige perioder med diøstrus, økt precoitalt intervall og redusert graviditetsfrekvens. Disse effektene er relatert til forhøyet prolaktinnivå og ikke direkte relevante for mennesker på grunn av artsforskjeller mht. hormonell styring av reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kjerne:

Laktosemonohydrat
Hypromellose
Natriumklorid
Povidon K-30
Talkum (E553b)
Magnesiumstearat

Drasjering:**200 mg:****Sammensetning av opadry 03B52117 gul:**

Hypromellose 6 cP (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 400 (E1521)

Jernoksid, gult (E172)

300 mg:**Sammensetning av opadry 03B82929 gul:**

Hypromellose 6 cP (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 400 (E1521)

Jernoksid, gult (E172)

400 mg:**Sammensetning av opadry 03B58900 hvit:**

Hypromellose 6 cP (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 400 (E1521)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

36 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Quetiapine Accord depottablett 200 mg, 300 mg and 400 mg er pakket i PVC-PVDC-Alu-blisterpakninger. Pakningsstørrelser på 10, 30, 50, 60 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

200 mg: 10-7323
300 mg: 10-7324
400 mg: 10-7325

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.11.2011

Dato for siste fornyelse: 17.07.2016

10. OPPDATERINGSDATO

13.08.2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til www.felleskatalogen.no