

1. LEGEMIDLETS NAVN

Quetiapine Medical Valley 50 mg depottabletter
Quetiapine Medical Valley 150 mg depottabletter
Quetiapine Medical Valley 200 mg depottabletter
Quetiapine Medical Valley 300 mg depottabletter
Quetiapine Medical Valley 400 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Quetiapine Medical Valley 50 mg inneholder 50 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Quetiapine Medical Valley 150 mg inneholder 150 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Quetiapine Medical Valley 200 mg inneholder 200 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Quetiapine Medical Valley 300 mg inneholder 300 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)
Quetiapine Medical Valley 400 mg inneholder 400 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)

Hjelpestoff med kjent effekt

Quetiapine Medical Valley 50 mg inneholder 14 mg laktose (vannfri) per tablett
Quetiapine Medical Valley 150 mg inneholder 42 mg laktose (vannfri) per tablett
Quetiapine Medical Valley 200 mg inneholder 56 mg laktose (vannfri) per tablett
Quetiapine Medical Valley 300 mg inneholder 85 mg laktose (vannfri) per tablett
Quetiapine Medical Valley 400 mg inneholder 113 mg laktose (vannfri) per tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

50 mg: en hvit til offwhite, rund, bikonveks tablett som er 7,1 mm i diameter og 3,2 mm tykk og merket med «50» på den ene siden.

150 mg: en hvit til offwhite, avlang, bikonveks tablett som er 13,6 mm lang, 6,6 mm bred og 4,2 mm tykk, og er merket med «150» på den ene siden.

200 mg: en hvit til offwhite, avlang, bikonveks tablett som er 15,2 mm lang, 7,7 mm bred og 4,8 mm tykk, og er merket med «200» på den ene siden.

300 mg: en hvit til offwhite, avlang, bikonveks tablett som er 18,2 mm lang, 8,2 mm bred og 5,4 mm tykk, og er merket med «300» på den ene siden.

400 mg: en hvit til offwhite, oval, bikonveks tablett som er 20,7 mm lang, 10,2 mm bred og 6,3 mm tykk, og er merket med «400» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Quetiapine Medical Valley er indisert

- til behandling av schizofreni
- til 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.
- som tilleggsbehandling av alvorlige depressive episoder hos pasienter med unipolar depresjon (Major Depressive Disorder, MDD) som har hatt suboptimal respons på antidepressiv monoterapi (se pkt. 5.1). Før behandlingen igangsettes bør legen vurdere sikkerhetsprofilen til kvetiapin (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Det er forskjellige doseringsregimer for hver indikasjon. Man må derfor sørge for at pasientene får tydelig informasjon om hva den riktige dosen er for deres tilstand.

Voksne

Til behandling av schizofreni og moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse

Quetiapine Medical Valley bør tas minst én time før måltid. Døgndosen ved behandlingsstart er 300 mg på dag 1 og 600 mg på dag 2. Anbefalt døgndose er 600 mg. Dersom det er klinisk forsvarlig, kan imidlertid dosen økes til 800 mg daglig. Dosen bør justeres innenfor det effektive doseringsintervallet på 400 mg til 800 mg daglig, avhengig av pasientens kliniske respons og tolerabilitet. Det er ikke nødvendig med dosejustering ved vedlikeholdsbehandling av schizofreni.

Til behandling av alvorlige depressive episoder ved bipolar lidelse

Quetiapine Medical Valley bør tas ved sengetid. Total døgndose for de første fire dagene av behandlingen er 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4). Anbefalt døgndose er 300 mg. I kliniske studier er det ikke observert noen fordel for gruppen som fikk 600 mg sammenlignet med gruppen som fikk 300 mg (se pkt. 5.1). Enkelte pasienter kan ha nytte av at dosen økes til 600 mg. Doser som er høyere enn 300 mg skal forskrives av lege med erfaring i behandling av bipolar lidelse. Kliniske studier har vist at dosereduksjon til minimum 200 mg kan vurderes for enkelte pasienter dersom det er bekymring for toleranseutvikling.

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 Medical Valley ved akuttbehandling av bipolar lidelse, fortsette med samme dose av Quetiapine Medical Valley, administrert ved sengetid. Dosen av Quetiapine Medical Valley kan justeres avhengig av den enkelte pasients kliniske respons og tolerabilitet innenfor doseintervallet 300 til 800 mg/dag. Det er viktig at laveste effektive dose brukes til vedlikeholdsbehandling.

Tilleggsbehandling av alvorlige depressive episoder ved unipolar depresjon (MDD)

Quetiapine Medical Valley bør tas før sengetid. Total døgndose ved oppstart av behandlingen er 50 mg på dag 1 og 2 og 150 mg på dag 3 og 4. Antidepressiv effekt ble sett ved doser på 150 og 300 mg/dag som tilleggsbehandling i kortvarige kliniske studier (med amitriptylin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin og venlafaksin – se pkt. 5.1) og ved doser på 50 mg/dag som monoterapi i kortvarige kliniske studier. Ved høyere doser er det en økt risiko for bivirkninger. Legen bør derfor forsikre seg om at man benytter den laveste effektive dosen under behandlingen, og at man starter med 50 mg/dag. Skulle det være behov for å øke dosen fra 150 til 300 mg/dag, må en vurdering av den enkelte pasient legges til grunn.

Bytte fra kvetiapintabletter med umiddelbar frisetting

For enklere dosering kan pasienter som behandles med kvetiapintabletter med umiddelbar frisetting flere ganger daglig, bytte til en ekvivalent totaldose med Quetiapine Medical Valley én gang daglig. Individuelle dosetilpasninger kan være nødvendig.

Eldre

Som med andre antipsykotika og antidepressiva bør Quetiapine Medical Valley gis med forsiktighet til eldre, særlig i starten av behandlingen. Det kan være behov for en langsommere dosetitrering og en lavere døgndose av Quetiapine Medical Valley hos eldre pasienter enn hos yngre pasienter. Gjennomsnittlig plasmaclearance for kvetiapin var redusert med 30 til 50 % hos eldre sammenlignet med yngre pasienter. Eldre pasienter bør starte med 50 mg/dag. Dosen kan økes trinnvis med 50 mg/dag til effektiv dose nås, avhengig av pasientens kliniske respons og tolerabilitet. Hos eldre pasienter med alvorlige depressive episoder i forbindelse med unipolar depresjon, bør dosering begynne med 50 mg/dag på dag 1–3 og økes til 100 mg/dag på dag 4 og 150 mg/dag på dag 8. Den laveste effektive dosen, med startdose 50 mg/dag, bør brukes. Hvis det etter en individuell vurdering av pasienten er nødvendig å øke dosen til 300 mg/dag, bør økningen ikke skje før 22. behandlingsdagen.

Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått hos pasienter over 65 år med depressive episoder innen bipolar lidelse.

Pediatrisk populasjon

Quetiapine Medical Valley anbefales ikke hos barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende datagrunnlag for å støtte bruk i denne aldersgruppen. Data fra placebokontrollerte kliniske studier presenteres i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Kvetiapin metaboliseres i stor grad i leveren. Quetiapine Medical Valley skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med kjent nedsatt leverfunksjon, særlig i den innledende doseringsperioden. Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør starte med 50 mg/dag. Dosen kan økes trinnvis med 50 mg/dag til en effektiv døgndose, avhengig av pasientens kliniske respons og tolerabilitet.

Administrasjonsmåte

Quetiapine Medical Valley bør administreres én gang daglig, utenom måltid. 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 administrering av cytokrom P450 3A4-hemmere, slik som HIV-proteasehemmere, antifungale midler av azoltypen, erytromycin, klaritromycin og nefadozon, er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Siden Quetiapine Medical Valley har flere indikasjoner må det tas hensyn til sikkerhetsprofilen på bakgrunn av den enkelte pasients diagnose og dosen som blir administrert. Sikkerhet og effekt ved langtidsbehandling av pasienter med unipolar depresjon har ikke blitt undersøkt som tilleggsbehandling, men sikkerhet og effekt ved langtidsbehandling har blitt vurdert som monoterapi hos voksne pasienter (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Kvetiapin anbefales ikke til bruk hos 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 i tillegg til den kjente sikkerhetsprofilen som er identifisert for voksne (se pkt. 4.8), forekom visse bivirkninger hyppigere hos barn og ungdom enn hos voksne (økt appetitt, økt serumprolaktin, oppkast, rhinitt og synkope), eller kan påvirke barn og ungdom på en annen måte (ekstrapyramidale symptomer og irritabilitet), og det ble identifisert én bivirkning som ikke tidligere har vært sett i studier med voksne (økt blodtrykk). Endringer i thyroideafunksjonstester har også vært observert hos barn og

ungdom.

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

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

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med økt risiko for selv mordstanker, selvskading og selv mord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer inntil det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid inntreffer i løpet av de første ukene av behandlingen eller mer, bør pasientene følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selv mord kan øke i de første fasene av bedringen.

I tillegg bør leger vurdere mulig risiko for selvmordsrelaterte hendelser etter brå seponering av kvetiapinbehandling, på grunn av kjente risikofaktorer for lidelsen som behandles.

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

Pasienter med selvmordsrelaterte hendelser i anamnesen, eller pasienter med hyppige selv mordstanker før behandlingsstart, har større risiko for selv mordstanker eller selvmordsforsøk og bør overvåkes nøye under behandlingen. En metaanalyse av placebokontrollerte, kliniske studier på bruk av antidepressiva hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsrelatert adferd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år.

Pasientene bør følges nøye under legemiddelbehandlingen, og spesielt gjelder dette høyrisikopasienter, særlig tidlig i behandlingen og etter dosejusteringer. Pasienter (og omsorgspersoner) bør gjøres oppmerksomme på behovet for overvåking med tanke på eventuell klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selv mordstanker, og uvanlige endringer i oppførsel, og de bør søke legehjelp umiddelbart hvis disse symptomene viser seg.

I kortvarige placebokontrollerte kliniske studier med pasienter med alvorlige depressive episoder ved bipolar lidelse har man sett en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser hos unge voksne (yngre enn 25 år) som ble behandlet med kvetiapin sammenlignet med de som fikk placebo (3,0 % vs. 0 %). I kliniske studier med pasienter med unipolar depresjon var insidensen av selvmordsrelaterte hendelser observert hos unge voksne (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 selv mord 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 pasientens metabolske parametere evalueres ved behandlingsoppstart, og det bør jevnlig kontrolleres for endringer av disse parametere i løpet av behandlingsperioden. Forverring av disse parametere bør behandles på klinisk hensiktsmessig måte (se også pkt. 4.8).

Ekstrapyramidale symptomer

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

Bruk av kvetiapin har vært forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert av subjektiv ubehagelig eller plagsom rastløshet eller behov for å bevege seg, ofte ledsaget av en manglende evne til å sitte eller stå stille. Disse symptomene vil mest sannsynlig inntre i de første ukene av behandlingen. Det kan være skadelig å øke dosen hos pasienter som utvikler disse symptomene.

Tardiv dyskinesi

Hvis tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi oppstår, skal dosereduksjon eller seponering av kvetiapin overveies. Symptomer på tardiv dyskinesi kan forverres eller til og med oppstå etter seponering av behandling (se pkt. 4.8).

Somnolens og svimmelhet

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

Ortostatisk hypotensjon

Kvetiapinbehandling har vært forbundet med ortostatisk hypotensjon og svimmelhet relatert til dette (se pkt. 4.8). I likhet med somnolens vil symptomstart vanligvis være i løpet av startperioden av dosetitreringen. Dette vil kunne øke forekomsten av skade ved uhell (fall), spesielt hos eldre. Pasientene bør derfor 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.

Krampeanfall

I kontrollerte kliniske studier ble det ikke sett forskjell i hyppigheten av krampeanfall hos pasienter behandlet med kvetiapin og placebo. Det foreligger ingen data om forekomsten av krampeanfall hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall. Som for andre antipsykotika anbefales forsiktighet ved behandling av pasienter med krampeanfall i anamnesen (se pkt. 4.8).

Malignt nevroleptikasyndrom

Malignt nevroleptikasyndrom har blitt assosiert med bruk av antipsykotika, inkludert kvetiapin (se pkt. 4.8). Kliniske manifestasjoner inkluderer hypertermi, endret mental status, muskelstivhet, autonome forstyrrelser og forhøyet kreatinfosfokinase. Dersom dette inntreffer, skal behandling med kvetiapin avbrytes og nødvendig medisinsk behandling iverksettes.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Quetiapin Medical Valley 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 omfatter et på forhånd lavt antall hvite blodceller (WBC) og legemiddelindusert nøytropeni i anamnesen.

Noen tilfeller forekom imidlertid hos pasienter uten preeksisterende risikofaktorer. Kvetiapin bør seponeres hos pasienter med nøytrofilitall $< 1,0 \times 10^9/l$. Pasienter bør observeres med hensyn til tegn og symptomer på infeksjon, og antall nøytrofiler må overvåkes (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 åpenbar(e) predisponerende faktor(er), og bør behandles på en klinisk hensiktsmessig måte.

Pasienten bør rådes til umiddelbart å rapportere tegn/symptomer som er forenlige med agranulocytose eller infeksjon (f.eks. feber, svakhet, letargi eller sår hals), når som helst i løpet av behandlingen med kvetiapin. Det bør raskt utføres en undersøkelse av leukocytall (WBC) og absolutt nøytrofilitall (ANC) 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, 4.9 og 5.1).

Interaksjoner

Se også pkt. 4.5.

Samtidig bruk av kvetiapin og sterke leverenzyminduktorer som karbamazepin og fenytoin, fører til betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjonen av kvetiapin, og dette kan påvirke effekten av kvetiapinbehandlingen. Hos pasienter som får leverenzyminduktorer, skal behandling med kvetiapin igangsettes kun hvis legen anser at fordelene av behandlingen med kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduktoren. Det er viktig at enhver endring i bruk av induktoren skjer gradvis, og at den om nødvendig blir erstattet med en ikke-induktor (for eksempel natriumvalproat).

Vekt

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

Hyperglykemi

Det har blitt rapportert sjeldne tilfeller av hyperglykemi og/eller utvikling eller eksaserbasjon av diabetes, som av og til har vært forbundet med ketoacidose eller koma, inkludert noen fatale tilfeller (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller har en forutgående økning av kroppsvekt blitt rapportert, noe som kan være en predisponerende faktor. Det er anbefalt egnet klinisk oppfølging i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for antipsykotisk behandling. Pasienter som blir behandlet med et antipsykotisk middel, inkludert kvetiapin, bør overvåkes for tegn og symptomer på hyperglykemi (som f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter som har diabetes mellitus eller risikofaktorer for diabetes mellitus, bør undersøkes regelmessig ved forverret blodsukkerkontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig.

Lipider

I kliniske studier med kvetiapin er det sett økning i triglyserider, LDL og total kolesterol og reduksjon i HDL-kolesterol (se pkt. 4.8). Endringer i lipidnivåer 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 absolutt QT-intervall. QT-forlengelse er sett ved terapeutiske doser (se pkt. 4.8) og ved overdose (se pkt. 4.9) etter markedsføring. Som med andre antipsykotika skal man utvise forsiktighet når kvetiapin forskrives til pasienter med kardiovaskulær sykdom eller familiehistorie med QT-forlengelse. Forsiktighet skal også utvises når kvetiapin forskrives enten sammen med legemidler som er kjent for å øke QT-intervallet, eller ved samtidig bruk av nevroleptika, spesielt hos eldre, 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-Johnsons 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 over en periode på minst én til to uker anbefales (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter med demensrelatert psykose

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

Randomiserte, placebokontrollerte studier på demenspopulasjon har for enkelte atypiske antipsykotika vist omtrent tre ganger økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger. Mekanismen bak risikoøkningen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Kvetiapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

I en metaanalyse av atypiske antipsykotiske legemidler 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 på samme pasientpopulasjon (n = 710; gjennomsnittsalder: 83 år; intervall: 56–99 år) var insidensen av mortalitet hos kvetiapinbehandlede pasienter 5,5 % mot 3,2 % i placebogruppen. Dødsårsakene for pasientene i disse studiene var varierende og som forventet 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 sett ved bruk av kvetiapin (se pkt. 4.8). Kvetiapin skal 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)

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

Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert i kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring. Blant rapportene etter markedsføring hadde mange pasienter faktorer som er kjent for å være assosiert med pankreatitt, slik som økte triglyserider (se pkt. 4.4), gallestener og alkoholforbruk, men ikke alle tilfellene var påvirket av risikofaktorer.

Ytterligere informasjon

Data fra bruk av kvetiapin i kombinasjon med divalproex eller litium ved akutte, moderate til alvorlige maniske episoder er begrenset, men samtidig behandling var imidlertid godt tolerert (se pkt. 4.8 og 5.1). Det ble vist en additiv affekt i uke 3.

Feilbruk og misbruk

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

Laktose

Quetiapine Medical Valley depottabletter inneholder laktose. 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

Grunnet kvetiapins primære effekt på sentralnervesystemet bør kvetiapin brukes med forsiktighet sammen med andre sentraltvirkende legemidler og alkohol.

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

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

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

I en flerdosestudie hvor farmakokinetikken til kvetiapin gitt før og under behandling med karbamazepin (kjent leverenzyminduktor) ble vurdert, økte kvetiapin clearance signifikant ved samtidig behandling med karbamazepin. Denne økningen i clearance reduserte systemisk eksponering for kvetiapin (målt som AUC) til gjennomsnittlig 13 % av eksponeringen ved behandling med kvetiapin alene, men en større effekt ble imidlertid sett hos enkelte pasienter. Som en konsekvens av denne interaksjonen kan det forekomme lavere plasmakonsentrasjon, noe som kan påvirke effekten av behandling med kvetiapin. Samtidig behandling med kvetiapin og fenytoin (en annen mikrosomal enzyminduktor) førte til en betydelig økning (ca. 450 %) av kvetiapin clearance. Pasienter som behandles med leverenzyminduserende legemidler, skal bare starte behandling med kvetiapin dersom legen anser at fordelene ved kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduktoren. Det er viktig at enhver endring i bruk av induktoren skjer gradvis, og at den om nødvendig blir erstattet med et ikke-induserende medikament (for eksempel natriumvalproat) (se pkt. 4.4).

Kvetiapins farmakokinetikk ble ikke signifikant endret etter samtidig administrering av de antidepressive midlene 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 substansene risperidon eller haloperidol. Samtidig bruk av kvetiapin og tioridazin forårsaket en 70 % økning av kvetiapin clearance.

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

Farmakokinetikken til litium ble ikke endret ved samtidig behandling med kvetiapin.

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

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

Formelle interaksjonsstudier med vanlig brukte kardiovaskulære legemidler er ikke utført.

Forsiktighet skal utvises når kvetiapin brukes sammen med legemidler som er kjent for å forårsake elektrolyttforstyrrelser eller øke QT-intervallet.

Det har blitt rapportert om falske positive resultater i enzymimmunoassay for metadon og trisykliske antidepressiva hos pasienter som har tatt kvetiapin. Det anbefales å verifisere usikre screeningresultater fra immunoassay ved hjelp av en egnet kromatografisk metode.

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 behandlingen. Det kan imidlertid ikke trekkes en endelig konklusjon basert på alle tilgjengelige data. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Kvetiapin skal derfor kun brukes under graviditet hvis fordelene oppveier mulig risiko.

Tredje trimester

Nyfødte som er eksponert for antipsykotika (inkludert kvetiapin) i løpet av tredje trimester av graviditeten, har risiko for bivirkninger etter fødselen, inkludert ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer som kan variere med hensyn til alvorlighetsgrad og varighet. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, pustevansker eller sugeforstyrrelser. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming

Basert på svært begrensede data fra publiserte rapporter om utskillelse av kvetiapin i morsmelk hos mennesker, synes det å være motstridende data knyttet til utskillelse av kvetiapin ved terapeutiske doser. På grunn av mangel på sikre data må det tas en avgjørelse om enten ammingen eller behandlingen skal avbrytes, og man må vurdere fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene med kvetiapin ($\geq 10\%$) er somnolens, svimmelhet, hodepine, munntørrehet, seponeringssymptomer, økte triglyseridnivåer i serum, økt totalkolesterol (hovedsakelig LDL-kolesterol), reduksjon i HDL-kolesterol, vektøkning, redusert hemoglobin og ekstrapyramidale symptomer.

Rapporterte bivirkninger knyttet til behandling med kvetiapin er listet nedenfor (tabell 1) 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 på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Redusert hemoglobin ²²	Leukopeni ^{1, 28} , redusert nøytrofiltall, økning i eosinofile granulocytter ²⁷	Nøytropeni ¹ , trombocytopeni, anemi, redusert trombocytall ¹³	Agranulocytose ²⁶		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet (inkludert allergiske hudreaksjoner)		Anafylaktisk reaksjon ⁵	

Endokrine sykdommer		Hyperprolaktinemi ¹⁵ , reduksjon i total T ₄ ²⁴ , reduksjon i fritt T ₄ ²⁴ , reduksjon i total T ₃ ²⁴ , økning i TSH ²⁴	Reduksjon i fritt T ₃ ²⁴ , hypothyreoidisme ²¹		Utilstrekkelig utskillelse av antidiuretisk hormon	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økte serum triglyseridnivåer ^{10,30} , økning i totalkolesterol (hovedsakelig LDL-kolesterol) ^{11,30} , reduksjon i HDL-kolesterol ^{17,30} , vektøkning ^{8,30}	Økt appetitt, blodglukose økt til hyperglykemiske nivåer ^{6,30}	Hyponatremi ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , eksaserbasjon av eksisterende diabetes	Metabolsk syndrom ²⁹		
Psykiatriske lidelser		Uvanlige drømmer og mareritt, selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd ²⁰		Søvnjengeri og relaterte reaksjoner som å snakke i søvne og søvnrelaterte spiseforstyrrelser		
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet ^{4,16} , somnolens ^{2,16} , hodepine, ekstrapyramidale symptomer ^{1,21}	Dysartri	Krampeanfallet ¹ , «restless legs»-syndrom, tardive dyskinesier ^{1,5} , synkope ^{4,16}			
Hjertesykdommer		Takykardi ⁴ , palpitasjoner ²³	QT-forlengelse ^{1,12,18} , bradykardi ³²			Kardiomyopati, myokarditt
Øyesykdommer		Sløret syn				
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon ^{4,16}		Venøs tromboembolisme ¹		Slag ³³
Sykdommer i respirasjonssystemet, thorax og mediastinum		Dyspné ²³	Rhinitt			
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrehet	Forstoppelse, dyspepsi, oppkast ²⁵	Dysfagi ⁷	Pankreatitt ¹ , intestinal obstruksjon/Ileus		

Sykdommer i lever og galleveier		Økning i serum alaninamino-transferase (ALAT) ³ , økning i gamma-GT-nivåer ³	Økning i serum aspartatamino-transferase (ASAT) ³	Gulsott ⁵ , hepatitt		
					Angioødem ⁵ , Stevens-Johnson syndrom ⁵	Toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), kutan vaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og					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, menstruasjonsforstyrrelser		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon	Seponerings-symptomer ^{1,9}	Mild asteni, perifert ødem,		Malignt nevroleptika-syndrom ¹ , hypotermi		
Undersøkelser				Økning i kreatinfosfo-kinase i blodet ¹⁴		

(1) Se pkt. 4.4.

(2) Somnolens kan oppstå, vanligvis i løpet av de to første ukene av behandlingen, og forsvinner vanligvis ved fortsatt bruk av kvetiapin.

(3) Asymptomatiske økninger (endringer fra normal til > 3 x ULN når som helst) i

serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT er observert hos pasienter som brukte kvetiapin. Disse økningene var vanligvis reversible ved fortsatt behandling.

(4) Som med andre antipsykotika som blokkerer alfa1-adrenerg aktivitet, er det vanlig at kvetiapin induserer ortostatisk hypotensjon, forbundet med svimmelhet, takykardi og hos noen pasienter, synkope, spesielt i den innledende dosetitreringsperioden (se pkt. 4.4).

(5) Frekvensberegninger av bivirkninger er utelukkende basert på bivirkningsdata etter markedsføring av kvetiapintabletter (umiddelbar frisetting).

(6) Minst ett tilfelle av fastende blodglukose ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller ikke-fastende blodglukose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).

(7) Det var kun i kliniske studier av bipolar depresjon at man så en økning i forekomst av dysfagi med kvetiapin versus placebo.

(8) Basert på $> 7\%$ økning i kroppsvekt fra baseline. Forekommer hovedsakelig de første ukene av behandlingen hos voksne.

(9) I akutte placebokontrollerte monoterapistudier der seponeringssymptomer ble evaluert, ble følgende seponeringssymptomer hyppigst observert: søvnløshet, kvalme, hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet og irritabilitet. Hyppigheten falt signifikant 1 uke etter seponering.

(10) Minst ett tilfelle av triglyserider ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pasienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pasienter < 18 år).

(11) Minst ett tilfelle av kolesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,264$ mmol/l) (pasienter ≥ 18 år) eller ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pasienter < 18 år). Økning i LDL-kolesterol på ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) er observert svært hyppig. Gjennomsnittlig endring hos pasienter som hadde slik økning, var $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

(12) Se teksten nedenfor.

(13) Minst ett tilfelle av trombocytter $\leq 100 \times 10^9/l$.

(14) Basert på bivirkningsrapporter fra kliniske studier vedrørende økning av blodkreatinfosfokinase som ikke var assosiert med malignt nevroleptikasyndrom.

(15) Prolaktinnivå (pasienter > 18 år): > 20 mikrog/l ($> 869,56$ pmol/l) menn: > 30 mikrog/l ($> 1304,34$ pmol/l) kvinner: uavhengig av tidspunkt.

(16) Kan føre til fall.

(17) HDL-kolesterol: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/L) menn: < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) kvinner uavhengig av tidspunkt.

(18) Forekomst av pasienter som har QTc-endring fra < 450 msek til ≥ 450 msek med en ≥ 30 msek økning. Gjennomsnittlig endring og forekomst av pasienter som har endring til et klinisk signifikant nivå, er sammenlignbart mellom kvetiapin og placebo i placebokontrollerte studier med kvetiapin.

(19) Endring fra > 132 mmol/l til ≤ 132 mmol/l i minst ett tilfelle.

(20) Det er blitt rapportert tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd under behandling med kvetiapin eller like etter at behandlingen er seponert (se pkt. 4.4 og 5.1).

(21) Se pkt. 5.1.

(22) Redusert hemoglobin til ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) menn, ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) kvinner forekom i minst ett tilfelle hos 11% av kvetiapin-pasientene i alle studiene, inkludert åpne forlengelsesstudier. Hos disse pasientene var gjennomsnittlig maksimal reduksjon i hemoglobin til enhver tid $-1,50$ g/dl.

(23) Dette ble rapportert der 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 total T_4 , fritt T_4 , total T_3 og fritt T_3 er definert som $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) og endringer i TSH er > 5 mIE/l når som helst.

(25) Basert på økt hyppighet av oppkast hos eldre pasienter (≥ 65 år).

(26) Basert på endring i nøytrofiler fra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ved baseline til $< 0,5 \times 10^9/l$ når som helst under behandling, og basert på pasienter med alvorlig nøytropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$) og infeksjon under alle kliniske studier med kvetiapin (se pkt. 4.4).

(27) Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk relevant verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer i eosinofile granulocytter er definert som $> 1 \times 10^9$ celler/l når som helst.

(28) Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk relevant verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer i WBC er definert som $\leq 3 \times 10^9$ celler/l når som helst.

(29) Basert på rapporter om bivirkninger for metabolsk syndrom fra alle kliniske studier med kvetiapin.

(30) Hos enkelte pasienter ble en forverring av flere enn én av de metabolske faktorene som vekt, blodglukose og lipider observert i kliniske studier (se pkt. 4.4).

(31) Se pkt. 4.6.

(32) Kan forekomme ved eller rett etter oppstart av behandling og kan være assosiert med hypotensjon og/eller synkope. Frekvens er basert på bivirkningsrapportering av bradykardi og relaterte hendelser fra alle kliniske studier med kvetiapin.

(33) Basert på én retrospektiv, ikke-randomisert epidemiologisk studie.

Det er rapportert tilfeller av QT-forlengelse, ventrikulær arytmi, plutselig uventet død, hjertestans og torsades de pointes ved bruk av nevroleptika, og dette betraktes som en klasseeffekt.

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, skal vurderes for barn og ungdom. Følgende tabell gir et sammendrag over bivirkninger som forekommer hyppigere hos barn og ungdom (10–17 år) enn hos voksne, eller bivirkninger som ikke har vært identifisert i den voksne populasjonen.

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

Forekomsten av bivirkningene er rangert på følgende måte: 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 ($< 1/10\,000$).

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

(1) Prolaktinnivå (pasienter > 18 år): > 20 mikrog/l (> 869,56 pmol/l) menn, > 26 mikrog/l (> 1130,428 pmol/l) kvinner uavhengig av tidspunkt. Mindre enn 1 % av pasientene hadde en økning til et prolaktinnivå > 100 mikrog/l.

(2) Basert på endringer over klinisk signifikante grenseverdier (tilpasset fra kriterier fra National Institutes of Health) eller økninger > 20 mmHg for systolisk eller > 10 mmHg for diastolisk blodtrykk når som helst i løpet av to akutte (3–6 uker), placebokontrollerte studier hos barn og ungdom.

(3) Merk: Frekvensen er i samsvar med det som ble observert hos voksne, men kan være forbundet med andre kliniske implikasjoner hos barn og ungdom enn hos voksne.

(4) Se pkt. 5.1.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres

til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Overdose kan medføre QT-forlengelse, krampeanfall, status epilepticus, rabdomyolyse, respiratorisk depresjon, urinretensjon, forvirring, delirium og/eller agitasjon, koma og dødsfall.

Pasienter med eksisterende, alvorlig kardiovaskulær sykdom kan ha forhøyet risiko for følgene av en overdosering (se pkt. 4.4: Ortostatisk hypotensjon).

Behandling av overdose

Det finnes ingen spesifikk antidot mot kvetiapin. Ved tegn på alvorlige symptomer skal muligheten for at flere legemidler er innblandet vurderes. Intensivbehandling anbefales, inkludert sikring og vedlikehold av frie luftveier, sikring av tilstrekkelig oksygen og luftpassasje samt kardiovaskulær overvåking.

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

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

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 gummilignende, klebrig konsistens av massen.

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

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 vidt spektrum av nevrotransmitterreseptorer.

Kvetiapin og norkvetiapin har affinitet til serotonin- (5HT₂) og dopamin D₁- og D₂-reseptorer i hjernen. Det er denne kombinasjonen av reseptorantagonisme med høyere selektivitet for 5HT₂-reseptorer i forhold til D₂-reseptorer som anses å bidra til de kliniske antipsykotiske egenskaper og tilbøyeligheten for å få ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) av kvetiapin sammenlignet med konvensjonelle antipsykotika. Kvetiapin og norkvetiapin har ingen vesentlig affinitet til benzodiazepinreseptorer, men har høy affinitet til histaminerge og adrenerge α_1 -reseptorer og moderat affinitet til adrenerge α_2 -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 samt partiell agonisteffekt på 5HT_{1A}-reseptorer kan bidra til kvetiapins terapeutiske effekt som et antidepressivum.

Farmakodynamiske effekter

Kvetiapin er aktivt i tester på antipsykotisk aktivitet, slik som betingende unnvikelsesreaksjoner (conditioned avoidance). Det motvirker også effekten av dopaminagonister, enten målt adferdsmessig eller elektrofysiologisk. Det øker konsentrasjonen av dopaminmetabolitter, et nevrokjemisk uttrykk for D₂-reseptorblokade.

I prekliniske tester som predikerer ekstrapyramidale bivirkninger, skiller kvetiapin seg fra konvensjonelle antipsykotika og viser en atypisk profil. Ved kronisk bruk forårsaker ikke kvetiapin overfølsomhet for dopamin D₂-reseptorer. Kvetiapin gir kun svak katalepsi ved effektive dopamin D₂-reseptorblokkerende doser. Ved kronisk bruk av kvetiapin ses selektivitet for det limbiske system ved depolariserende blokade av mesolimbiske nevroner, men ikke av nigrostriatale dopaminholdige nevroner. Kvetiapin har et meget lavt potensial for å indusere dystoni hos haloperidolsensibiliserte og ikke-sensibiliserte Cebus-aper både etter akutt og kronisk administrering (se pkt. 4.8).

Klinisk effekt

Schizofreni

Effekten av kvetiapin i behandling av schizofreni ble vist i en 6-ukers, placebokontrollert studie med pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriet for schizofreni, og i én studie med aktiv kontroll hvor stabile polikliniske pasienter med schizofreni byttet fra kvetiapin med umiddelbar frisetting til kvetiapin depottabletter.

Primærvariabelen i den placebokontrollerte studien var endring fra baseline til siste evaluering i PANSS totalscore. Kvetiapin depottabletter 400 mg/dag, 600 mg/dag og 800 mg/dag var forbundet med statistisk signifikant bedring av psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

Effektstørrelsen av 600 mg og 800 mg var større enn for 400 mg.

I den 6-uker lange, aktivt kontrollerte byttestudien var primærvariabelen andelen pasienter som viste manglende effekt, dvs. de som stoppet behandlingen grunnet manglende effekt eller hvis PANSS totalscore økte med 20 % eller mer fra randomisering til et av studiebesøkene. Hos pasienter stabilisert på en formulering med 400 mg til 800 mg kvetiapin med umiddelbar frisetting, vedvarte effekten da behandlingen ble byttet til en ekvivalent dose kvetiapin depottabletter gitt én gang daglig.

I en langtidsstudie med stabile pasienter med schizofreni som stod på kvetiapin depottabletter i 16 uker, var kvetiapin depottabletter mer effektivt enn placebo med tanke på forebygging av tilbakefall. Den estimerte risikoen for tilbakefall etter 6 måneders behandling var 14,3 % for de som fikk kvetiapin depottabletter sammenlignet med 68,2 % i placebogruppen. Gjennomsnittsdosen var 669 mg. Det var ikke ytterligere bivirkningsfunns forbundet med behandling med kvetiapin depottabletter i inntil 9 måneder (median 7 måneder). Spesielt var det ingen økning i rapporterte bivirkninger relatert til EPS og vektøkning ved langtidsbehandling med kvetiapin depottabletter.

Bipolar lidelse

I to monoterapistudier på behandling av moderate til alvorlige maniske episoder har kvetiapin vist bedre effekt enn placebo med hensyn til reduksjon av maniske symptomer ved uke 3 og uke 12. Effekten av kvetiapin depottabletter ble også vist med signifikant forskjell i forhold til placebo i

ytterligere en 3-ukers studie. Kvetiapin depottabletter ble dosert i intervallet 400 til 800 mg/dag, og gjennomsnittsdosen var ca. 600 mg/dag. Data for kvetiapin i kombinasjon med divalproex eller litium til behandling av akutte, moderate til alvorlige maniske episoder ved 3 og 6 uker er begrenset, men kombinasjonsbehandlingen var godt tolerert. Dataene viser en additiv affekt ved uke 3. En annen studie viste ikke en additiv effekt ved uke 6.

I en klinisk studie med pasienter med depressive episoder ved bipolar lidelse I og II viste 300 mg kvetiapin depottabletter daglig bedre effekt enn placebo ved reduksjon av MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) totalscore.

I ytterligere fire kliniske studier med kvetiapin, av 8 ukers varighet, hos pasienter med moderate til alvorlige depressive episoder av bipolar lidelse I og II, var 300 mg og 600 mg kvetiapin depottabletter signifikant bedre enn placebo for de relevante måleparametrene: gjennomsnittlig forbedring på MADRS-skalaen og respons definert som minst 50 % forbedring av MADRS totalscore fra baseline. Det var ingen forskjellig i effektstørrelse mellom de pasientene som fikk kvetiapin 300 mg tabletter med umiddelbar frisetting og de som fikk 600 mg. I oppfølgingsfasen av to av disse studiene ble det vist at langtidsbehandling av pasienter som responderte på 300 mg eller 600 mg kvetiapin med umiddelbar frisetting, var effektivt sammenlignet med placebobehandling med hensyn til depressive symptomer, men ikke med hensyn til maniske symptomer.

I to kliniske studier om forebygging av nye episoder der kvetiapin ble evaluert i kombinasjon med stemningsstabiliserende behandling hos pasienter med maniske, depressive eller blandede sykdomsepisoder, var kombinasjonen med kvetiapin bedre enn stemningsstabiliserende monoterapi med hensyn til å øke tid til ny sykdomsepisode (manisk, blandet eller depressiv). Kvetiapin ble gitt 2 ganger daglig, totalt 400 til 800 mg per dag, som 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 versus 68 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling).

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

Alvorlige depressive episoder ved unipolar depresjon

Pasienter som hadde hatt inadekvat respons på behandling med minst ett antidepressivum, ble inkludert i to kortvarige studier (6 uker). Kvetiapin depottabletter 150 mg og 300 mg/dag gitt i tillegg til eksisterende antidepressiv behandling (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin eller venlafaksin) viste seg å være mer effektivt enn behandling med et antidepressivum alene med hensyn til å redusere depressive symptomer, målt ved forbedring av MADRS totalscore (forskjell i LS (least squares) gjennomsnittlig endring vs. placebo var 2–3,3 poeng).

Effekt og sikkerhet ved langtidsbehandling av pasienter med unipolar depresjon har ikke blitt vurdert som tilleggsbehandling, men effekt og sikkerhet ved langtidsbehandling har blitt vurdert som monoterapi hos voksne pasienter (se nedenfor).

Følgende studier ble utført med kvetiapin depottabletter som monoterapi, men kvetiapin depottabletter er kun godkjent som tilleggsbehandling:

I tre av fire kortvarige monoterapistudier (opptil 8 uker) hos pasienter med unipolar depresjon, var kvetiapin depottabletter 50 mg, 150 mg og 300 mg/dag mer effektivt enn placebo med hensyn til å redusere depressive symptomer, målt ved forbedring av MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) totalscore (forskjell i LS (least squares) gjennomsnittlig endring vs. placebo var 2–4 poeng).

I en vedlikeholdsstudie (monoterapi) ble pasienter med depressive episoder som var stabilisert på behandling med ublandet kvetiapin depottabletter i minst 12 uker, randomisert til enten kvetiapin depottabletter én gang daglig eller placebo i opptil 52 uker. Gjennomsnittsdosen for kvetiapin depottabletter i randomiseringsfasen var 177 mg/dag. Forekomsten av tilbakefall var 14,2 % for pasienter behandlet med kvetiapin depottabletter og 34,4 % for pasienter behandlet med placebo. I en kortvarig studie (9 uker) med ikke-demente eldre pasienter (66 til 89 år) med unipolar depresjon, ble kvetiapin depottabletter dosert fleksibelt i området 50 mg til 300 mg/dag og viste seg å ha overlegen effekt sammenlignet med placebo med hensyn til å redusere depressive symptomer, målt ved forbedring av MADRS totalscore (forskjell i LS (least squares) gjennomsnittlig endring vs. placebo var -7,54 poeng). I denne studien fikk pasientene som ble randomisert til kvetiapin depottabletter, 50 mg/dag på dag 1–3, dosen kunne økes til 100 mg/dag på dag 4, 150 mg/dag på dag 8 og opptil 300 mg/dag avhengig av klinisk respons og tolerabilitet. Gjennomsnittsdosen for kvetiapin depottabletter var 160 mg/dag. Bortsett fra forekomsten av ekstrapyramidale symptomer (se pkt. 4.8 og «Klinisk sikkerhet» nedenfor) var tolerabiliteten for kvetiapin depottabletter gitt én gang daglig hos eldre pasienter sammenlignbar med tolerabiliteten sett hos voksne (18–65 år). Andel randomiserte pasienter over 75 år var 19 %.

Klinisk sikkerhet

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

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

En 6-ukers randomisert studie av litium og kvetiapin depottabletter versus placebo og kvetiapin depottabletter til voksne pasienter med akutt mani indikerte at kombinasjonen kvetiapin depottabletter og litium gir flere bivirkninger (63 % versus 48 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling til kvetiapin depottabletter). Sikkerhetsresultater viste en høyere insidens av ekstrapyramidale symptomer rapportert hos 16,8 % av pasientene i gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling og 6,6 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling. Dette var i hovedsak skjelvinger, rapportert hos 15,6 % av pasientene i gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling og 4,9 % i gruppen som

fikk placebo som tilleggsbehandling. Insidensen av somnolens var høyere i gruppen som fikk kvetiapin depottabletter med litium som tilleggsbehandling (12,7 %) sammenlignet med gruppen som fikk kvetiapin depottabletter med placebo som tilleggsbehandling (5,5 %). I tillegg hadde en høyere andel av pasientene (8 %) i gruppen behandlet med litium som tilleggsbehandling vektøkning (≥ 7 %) etter endt behandling sammenlignet med pasienter i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling (4,7 %).

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

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 som fikk placebo.

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

Behandling med kvetiapin har blitt forbundet med doserelatert fall i tyreoidahormonnivået. Forekomsten av endringer i TSH var 3,2 % for kvetiapin versus 2,7 % for placebo. Forekomsten av resiproke, potensielt klinisk signifikante endringer av både T_3 eller T_4 og TSH i disse studiene var sjeldne, og de observerte endringene i tyreoidahormonnivåer var ikke forbundet med klinisk symptomatisk hypotyreoidisme. Reduksjonen av totalt og fritt T_4 var størst i løpet av de første seks ukene med kvetiapinbehandling, og det var ingen ytterligere reduksjon ved langtidsbehandling. I ca. 2/3 av tilfellene ble seponering av kvetiapinbehandling forbundet med en reversering av effektene av totalt og fritt T_4 , uten hensyn til behandlingsvarighet.

Katarakt/linseopasitet

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

Pediatrik populasjon

Klinisk effekt

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

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

og 37 % i placeboarmen.

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

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 vedlikehold av effekt eller forebygging av tilbakefall hos denne aldersgruppen.

Klinisk sikkerhet

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

Sikkerhet ved langtidsbruk

En åpen, 26-ukers forlengelsesfase av akuttstudier ($n = 380$ pasienter) med kvetiapin dosert fleksibelt mellom 400–800 mg/dag ga ekstra sikkerhetsdata. Økning i blodtrykk ble rapportert hos barn og ungdom, og økt appetitt, ekstrapyramidale symptomer og forhøyet nivå av serumprolaktin ble rapportert med høyere frekvens hos barn og ungdom enn hos voksne pasienter (se pkt. 4.4 og 4.8).

En økning på minst 0,5 standardavvik fra baseline i kroppsmasseindeks (BMI), justert for normal vekst over lang tid, ble brukt som et mål på klinisk signifikant vektøkning. 18,3 % av pasientene som ble behandlet med kvetiapin i minst 26 uker, oppfylte dette kriteriet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Kvetiapin absorberes godt ved peroral administrering. Maksimale plasmakonsentrasjoner av kvetiapin og norkvetiapin oppnås ca. 6 timer etter administrering (T_{max}) av kvetiapin depottabletter. Maksimal molar konsentrasjon ved «steady state» av den aktive metabolitten norkvetiapin er 35 % av den som er sett for kvetiapin.

Farmakokinetikken til kvetiapin er lineær og doseproporsjonal i doser opptil 800 mg administrert én gang daglig. Når kvetiapin depottabletter blir administrert én gang daglig, sammenlignes med den samme totale dosen av kvetiapinfumarat gitt som kvetiapin med umiddelbar frisetting, er arealet under kurven plasmakonsentrasjon/tid (AUC) ekvivalent, men den maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}) er 13 % lavere ved «steady state». Når kvetiapin depottabletter sammenlignes med kvetiapin med umiddelbar frisetting, er AUC for metabolitten norkvetiapin 18 % lavere.

I en studie der man undersøkte effekten av matinntak på biotilgjengeligheten til kvetiapin, ble det funnet at et måltid med høyt fettinnhold ga en statistisk signifikant økning i C_{max} og AUC for kvetiapin depottabletter på henholdsvis ca. 50 % og 20 %. Det kan ikke utelukkes at effekten av et måltid med høyt fettinnhold på legemidlet kan være større. Til sammenligning hadde et lett måltid ingen signifikant effekt på C_{max} eller AUC for kvetiapin. Det anbefales at kvetiapin depottabletter tas én

gang daglig utenom måltid.

Distribusjon

Kvetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Kvetiapin metaboliseres hovedsakelig i leveren. Umetabolisert kvetiapin utgjør mindre enn 5 % uomdannet legemiddelrelatert stoff i urin og avføring etter administrasjon av radioaktivt merket kvetiapin.

In vitro-undersøkelser viser at CYP3A4 er det primære enzymet som er ansvarlig for cytokrom P450-mediert metabolisering av kvetiapin. Norkvetiapin blir primært dannet og eliminert via CYP3A4.

Kvetiapin og flere av stoffets metabolitter (inkl. norkvetiapin) er svake hemmere av aktiviteten til humant cytokrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 *in vitro*. *In vitro* ses kun CYP-hemming ved konsentrasjoner ca. 5–50 ganger høyere enn de som ses ved et doseringsintervall hos mennesker på 300–800 mg/dag. Basert på disse *in vitro*-resultatene er det usannsynlig at samtidig administrasjon av kvetiapin sammen med andre legemidler vil resultere i klinisk signifikant legemiddelhemming av cytokrom P450-mediert metabolisering av det andre legemidlet. På bakgrunn av dyrestudier ser det ut til at kvetiapin kan indusere cytokrom 450-enzymet. I en spesifikk interaksjonsstudie med pasienter med psykose var det ingen stigning i cytokrom 450-aktiviteten etter administrasjon av kvetiapin.

Eliminasjon

Halveringstiden til kvetiapin og norkvetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Ca. 73 % av radiomerket legemiddel ble utskilt i urin og 21 % i avføring. Mindre enn 5 % av den totale radioaktiviteten stammet fra umetabolisert legemiddel. Den gjennomsnittlige molare dosefraksjonen av fritt kvetiapin og den aktive humane metabolitten norkvetiapin er < 5 % utskilt i urinen.

Spesielle pasientpopulasjoner

Kjønn

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Middelverdien for plasmaclearance av kvetiapin ble redusert med ca. 25 % hos individer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²), men de individuelle clearanceverdiene ligger innenfor normalområdet.

Nedsatt leverfunksjon

Middelverdien for plasmaclearance av kvetiapin reduseres med ca. 25 % hos individer med kjent nedsatt leverfunksjon (stabil alkoholisk cirrhose). Siden kvetiapin hovedsakelig metaboliseres i leveren, forventes høyere plasmaverdier hos individer med nedsatt leverfunksjon. Dosejustering kan være nødvendig hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

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

Det foreligger ingen informasjon om kvetiapin depottabletter hos barn og ungdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet ble ikke observert i en serie av *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetsstudier. Hos laboratoriedyr med klinisk relevant eksponeringsnivå ble det observert følgende avvik, som ikke er bekreftet i klinisk langtidsforskning:

Det er sett pigmentforandringer i skjoldbruskkjertelen hos rotter. Hos cynomolgusaper er det sett follikulær cellehypertrofi, senkning av plasmanivå av T₃ samt fall i hemoglobinkonsentrasjonen og antall røde og hvite blodceller. Linseklarhet og katarakt ble observert hos hund. (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 pseudodrektighet, langvarige perioder med diøstrus, økt precoitalt intervall og redusert drektighetsrate ble observert. Disse effektene er relatert til økning i prolaktinnivå og er ikke direkte relevante for mennesker pga. artsforskjeller i hormonell kontroll av reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Metakrylsyre-etylakrylat-kopolymer

Laktose, vannfri

Magnesiumstearat

Maltose

Talkum

Tablettdrasjering

Metakrylsyre-etylakrylat-kopolymer

Trietylsitrat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister av PVC/PCTFE/aluminium: 3 år

HDPE-hetteglass med PP-skrukorker: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En eske av papp som inneholder korrekt antall hvite, ugjennomsiktige blisterpakninger av PVC/PCTFE/aluminiumsfolie eller en hvit, ugjennomsiktig HDPE-boks med barnesikret skrukort av polypropylen (PP) og induksjonsforsegling samt en bruksanvisning.

Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger:

Quetiapine Medical Valley 50 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 tabletter

Quetiapine Medical Valley 150 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 tabletter

Quetiapine Medical Valley 200 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 tabletter

Quetiapine Medical Valley 300 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 tabletter

Quetiapine Medical Valley 400 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 tabletter

Boks:

Quetiapine Medical Valley 50 mg: 60 tabletter

Quetiapine Medical Valley 150 mg: 60 tabletter

Quetiapine Medical Valley 200 mg: 60 tabletter

Quetiapine Medical Valley 300 mg: 60 tabletter

Quetiapine Medical Valley 400 mg: 60 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg: 20-13470

150 mg: 20-13471

200 mg: 20-13472

300 mg: 20-13473

400 mg: 20-13474

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. november 2020

Dato for siste fornyelse: 02.03.2023

10. OPPDATERINGSDATO

04.07.2024