

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Quetiapin Mylan 25 mg filmdragerad tablett
Quetiapin Mylan 100 mg filmdragerad tablett
Quetiapin Mylan 200 mg filmdragerad tablett
Quetiapin Mylan 300 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg quetiapin som quetiapinfumarat
Varje tablett innehåller 100 mg quetiapin som quetiapinfumarat
Varje tablett innehåller 200 mg quetiapin som quetiapinfumarat
Varje tablett innehåller 300 mg quetiapin som quetiapinfumarat

Hjälpämne med känd effekt:

Laktos

25 mg: 4,28 mg (vattenfri) per tablett

100 mg: 17,1 mg (vattenfri) per tablett

200 mg: 34,2 mg (vattenfri) per tablett

300 mg: 51,3 mg (vattenfri) per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Quetiapin Mylan 25 mg är persikofärgad, rund, bikonvex, filmdragerad tablett graverad med "Q" på ena sidan.

Quetiapin Mylan 100 mg är gul, rund, bikonvex, filmdragerad tablett graverad med "Q" över "100" på ena sidan.

Quetiapin Mylan 200 mg är vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett graverad med "Q" över "200" på ena sidan.

Quetiapin Mylan 300 mg är vit, kapselformad, bikonvex och graverad med "Q" och "300" på olika sidor om brytskåran. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av schizofreni.

Behandling av bipolär sjukdom som innefattar:

- maniska episoder associerat med bipolär sjukdom.

- svåra depressiva episoder vid bipolär sjukdom.
- för att förhindra återfall i skov vid bipolär sjukdom hos patienter som tidigare svarat på behandling med quetiapin under maniska, blandade, eller depressiva episoder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Olika doseringsscheman finns för varje indikation. Det måste därför säkerställas att patienterna får tydlig information om lämplig dosering för deras tillstånd.

Vuxna

För behandling av schizofreni: Quetiapin skall ges två gånger dagligen. Total dygnsdos under de fyra första terapidagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4). Från dag 4 ska dosen titreras till den vanligen effektiva dosen om 300 till 450 mg/dag. Beroende på kliniskt svar och patientens tolerans kan dosen justeras mellan 150 och 750 mg/dag.

För behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom: Quetiapin skall ges två gånger dagligen som monoterapi eller som tilläggsbehandling till stämningsstabiliserande. Total dygnsdos under de fyra första terapidagarna är 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3), och 400 mg (dag 4). Ytterligare dosjusteringar upp till 800 mg/dag vid dag 6 ska ske med dosökningar om maximalt 200 mg/dag.

Dosen kan justeras beroende på kliniskt svar och tolerans hos den enskilda patienten inom intervallet 200-800 mg/dag. Effektiv dos ligger vanligen mellan 400 och 800 mg/dag.

För behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom: Quetiapin skall ges en gång per dag till natten. Total dygnsdos för de första fyra dagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4). Rekommenderad daglig dos är 300 mg. I kliniska studier sågs ingen ytterligare behandlings-fördel för gruppen som fick 600 mg jämfört med gruppen som fick 300 mg. På individnivå kan dock, för enskilda patienter, ett bättre behandlingsresultat uppnås med 600 mg. Kliniska studier har visat att en dosreduktion till 200 mg kan övervägas vid eventuella toleransproblem på individnivå. Vid behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom bör behandlingen initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom.

För att förhindra återfall i skov vid bipolär sjukdom : För att förhindra återfall av maniska, depressiva eller blandade episoder ska patienter, som svarat på behandling med quetiapin vid akut behandling av bipolär sjukdom, fortsätta behandling med samma dos. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans kan dosen justeras mellan 300 och 800 mg/dag, administrerat två gånger dagligen. Det är viktigt att den lägsta effektiva dosen används för underhållsbehandling.

Äldre

Liksom andra antipsykotika och antidepressiva bör quetiapin användas med försiktighet av äldre, särskilt under den initiala doseringsperioden. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans kan lägre titreringshastighet och lägre doser vara nödvändiga vid behandling av äldre än vid behandling av yngre patienter. Medelvärdet för plasma-clearance för quetiapin är 30-50 % lägre hos äldre än hos yngre patienter.

Säkerhet och effekt har inte utvärderats för patienter över 65 år med depressiva episoder vid bipolär sjukdom.

Pediatrik population Quetiapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna grupp. Tillgängliga evidens från placebokontrollerade kliniska studier presenteras i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Quetiapin ska därför användas med försiktighet av patienter med känd leverfunktionsnedsättning, särskilt under den initiala doseringsperioden. Patienter med leverfunktionsnedsättning ska starta behandlingen med 25 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens terapisvar och tolerans kan dosen sedan ökas med 25-50 mg/dag tills en effektiv dos har uppnåtts.

Administreringsätt

Quetiapin Mylan kan ges med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot quetiapin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av hämmare av cytokrom P450 3A4, såsom HIV-proteashämmare, azol-antimykotika, erytromycin, klaritromycin och nefazodon är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom quetiapin är indicerat för behandling av flera indikationer ska säkerhetsprofilen beaktas med hänsyn till den enskilda patientens diagnos och den administrerade dosen.

Pediatrik population

Quetiapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna grupp. Kliniska studier har visat att det utöver den kända säkerhetsprofil som identifierats för vuxna (se avsnitt 4.8) även fanns vissa biverkningar som uppträdde i högre frekvens hos barn och ungdomar jämfört med vuxna (ökad aptit, förhöjt serumprolaktin och extrapyramidala symtom), och en biverkning identifierades som ej tidigare hade setts i studierna på vuxna (blodtryckshöjning). Man såg även förändringar i sköldkörtelns funktion i tester hos barn och ungdomar.

Dessutom har man ej studerat de långsiktiga säkerhetseffekterna på tillväxt och mognad längre än 26 veckor. De långsiktiga effekterna på kognitiv och beteendemässig utveckling är ej kända.

I placebokontrollerade kliniska studier på barn och ungdomar behandlade med quetiapin var quetiapin associerat med en förhöjd incidens av extrapyramidala symtom (EPS) jämfört med placebo hos patienter som behandlades för schizofreni och bipolär mani (se avsnitt 4.8).

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depressiva episoder är förknippade med en ökad risk för suicidtankar, självska debeteende och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första veckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten följas noggrant tills dess att förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen.

Läkare bör även beakta eventuell risk för suicidrelaterat beteende efter abrupt utsättande av quetiapinbehandling, med hänsyn till de kända riskfaktorerna för den behandlade sjukdomen.

Andra psykiatriska tillstånd som quetiapin ordineras för kan också vara förenade med en förhöjd risk för självmordsrelaterade händelser. Dessutom kan dessa tillstånd vara komorbida vid episoder av egentlig depression. Samma försiktighetsåtgärder som iakttas vid behandling av patienter med episoder av egentlig depression ska därför iakttas vid behandling av andra psykiatriska sjukdomar.

Patienter med självmordsrelaterade händelser i anamnesen, eller som uppvisar en avsevärd grad av suicidtankar innan behandlingen inleds, är kända att löpa större risk för självmordstankar eller självmordsförsök och måste övervakas noggrant under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva medel på vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar visade en förhöjd risk för självmordsbeteende med antidepressiva jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienterna, i synnerhet högriskpatienterna, måste övervakas noggrant under läkemedelsbehandlingen, speciellt i början av behandlingen och efter dosändringar. Patienter (och vårdgivare till patienter) bör informeras om behovet av att vara uppmärksam på klinisk försämring, självmordsbeteende eller självmordstankar och ovanliga beteendeförändringar, och att omedelbart söka läkare om sådana symtom uppträder.

I placebokontrollerade korttidsstudier av patienter med depressiva episoder vid bipolära sjukdomar observerades en ökad risk för självmordsrelaterade händelser hos unga vuxna patienter (yngre än 25 år) som behandlades med quetiapin jämfört med de som behandlades med placebo (3,0 % respektive 0 %).

Somnolens och yrsel

Behandling med quetiapin har förknippats med somnolens och liknande symtom, såsom sedering (se avsnitt 4.8). I kliniska studier med behandling av patienter med bipolär depression kom symtomdebuten vanligtvis inom de tre första dagarna och var övervägande av mild till måttlig intensitet. Patienter med bipolär depression som får en betydande somnolens kan behöva mer frekvent läkarkontakt i minst 2 veckor från tillslag av somnolens eller till dess att symtomen avtar, och utsättning av behandlingen kan övervägas.

Quetiapinbehandling har förknippats med ortostatisk hypotension och relaterad yrsel (se avsnitt 4.8) vilka liksom somnolens vanligen sätter in under den initiala dositeringsperioden. Detta skulle kunna öka förekomsten av skador till följd av olycka (fall), speciellt i den äldre populationen. Man ska därför råda patienterna att vara försiktiga tills de känner till de eventuella biverkningarna av medicineringen.

Kardiovaskulär sjukdom

Quetiapin Mylan ska användas med försiktighet av patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom samt av patienter som är predisponerade för hypotoni. Quetiapin kan inducera ortostatisk hypotoni, särskilt under initial dositeringsperiod. Detta är vanligare hos äldre

patienter än hos yngre patienter. Dosreduktion eller långsammare titreringshastighet bör därför övervägas om detta inträffar. Långsammare titreringshastighet kan övervägas för patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom.

Venös tromboembolism (VTE)

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med quetiapin och preventiva åtgärder bör insättas.

Kramper

I kliniska studier sågs ingen skillnad i kramppfrekvens mellan quetiapin och placebo. Inga data finns tillgängliga om förekomsten av anfall hos patienter med en anamnes på krampanfall. Liksom med andra antipsykotika bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med känd benägenhet för kramper (se avsnitt 4.8).

Extrapyramidala symtom

I placebokontrollerade kliniska studier på vuxna patienter sågs en ökad förekomst av extrapyramidala symtom (EPS) vid behandling med quetiapin jämfört med placebo hos patienter med egentlig depressionsepisod vid bipolär sjukdom (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Användning av quetiapin har varit förenad med utveckling av akatysi, kännetecknad av en subjektivt obehaglig eller besvärande rastlöshet och ett behov av att röra sig som ofta åtföljs av en oförmåga att sitta eller stå stilla. Det är mest sannolikt att detta uppträder under de första veckorna av behandlingen. För patienter som utvecklar dessa symtom kan en dosstegring vara skadlig.

Tardiv dyskinesi

Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder bör man överväga att reducera dosen eller avbryta behandlingen med quetiapin. Symtom på tardiv dyskinesi kan förvärras eller uppstå även efter avbruten behandling (se avsnitt 4.8).

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

Malignt neuroleptikasyndrom har setts i samband med antipsykotisk behandling, inklusive behandling med quetiapin (se avsnitt 4.8). Kliniska symtom innefattar hypertermi, förändrad mental status, muskelstelhet, autonom instabilitet och stegring av kreatinfosfokinas. Om MNS inträffar bör behandlingen med quetiapin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas.

Svår neutropeni

Svår neutropeni (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) har i ovanliga fall rapporterats i kliniska prövningar med quetiapin. De flesta fallen av svår neutropeni har uppkommit inom de första behandlingsmånaderna. Det fanns inget tydligt dossamband. Erfarenhet efter marknadsintroduktion har visat att leukopeni och/eller neutropeni försvinner vid utsättning av quetiapin. Möjliga riskfaktorer för neutropeni inkluderar redan låg halt av vita blodkroppar och tidigare läkemedelsinducerad neutropeni. Behandling med quetiapin ska avbrytas hos patienter med neutrofilantal $<1,0 \times 10^9/l$. Patienterna ska observeras med avseende på tecken och symtom på infektion och neutrofilantalet ska följas (tills det överstiger $1,5 \times 10^9/l$) (se avsnitt 5.1).

Vikt

Viktuppgång har rapporterats hos patienter som har behandlats med quetiapin och bör övervakas och hanteras på kliniskt lämpligt sätt i enlighet med använda riktlinjer för antipsykotika (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Hyperglykemi

Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, ibland förenad med ketoacidosis eller koma, har rapporterats i sällsynta fall, inklusive några fatala fall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en tidigare viktökning rapporterats som kan vara en predisponerande faktor. Tillämplig klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med använda riktlinjer för antipsykotika. Patienter som behandlas med någon typ av antipsykotiska medel, inklusive quetiapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för diabetes mellitus ska kontrolleras regelbundet, med avseende på försämrade glukoskontroll. Patientens vikt skall kontrolleras regelbundet.

Lipider

Förhöjda nivåer av triglycerider, LDL- och totalt kolesterol, samt sänkta nivåer av HDL-kolesterol har observerats i kliniska prövningar med quetiapin (se avsnitt 4.8). Förändrade lipidnivåer ska hanteras efter klinisk bedömning.

Metabola risker

Med förändringar i vikt, blodglukos (se *Hyperglykemi*) och lipider som setts i kliniska prövningar kan det hos patienter (inklusive de med normala basvärden) möjligen ske en försämring i metabol riskprofil, vilket ska hanteras efter klinisk bedömning (se även avsnitt 4.8).

QT-förlängning

I kliniska studier och vid användning i enlighet med produktresumén förknippades inte quetiapin med en bestående ökning av absoluta QT-intervall. Efter marknadsintroduktion har förlängt QT-intervall rapporterats för quetiapin i terapeutiska doser (se avsnitt 4.8) och vid överdosering (se avsnitt 4.9). I likhet med andra antipsykotiska läkemedel bör man vara försiktig då quetiapin förskrivs till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller med QT-förlängning i familjehistoriken. Försiktighet bör också iaktas när quetiapin antingen förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, eller vid samtidig administrering av neuroleptika, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats i kliniska prövningar och setts efter lansering, men ett orsakssamband har inte fastställts. Bland de rapporter som inkommit efter lanseringen, visades många patienter ha faktorer som är kända för att associeras med pankreatit såsom förhöjda nivåer av triglycerider (se avsnitt 4.4 lipider), gallsten, och alkoholkonsumtion.

Hepatiska effekter

Om gulsot utvecklas, bör quetiapin sättas ut. Dysfagi

Dysfagi (se avsnitt 4.8) har rapporterats vid användning av quetiapin. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med risk för aspirationspneumoni.

Utsättning

Akuta utsättningssymtom såsom sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och irritabilitet har beskrivits efter abrupt utsättning av quetiapin. En gradvis utsättning under en period på minst en till två veckor rekommenderas (se avsnitt 4.8).

Interaktioner

Se även avsnitt 4.5.

Samtidig administrering av quetiapin och en kraftfull inducerare av leverenzym, såsom karbamazepin eller fenytoin, sänker avsevärt plasmakoncentrationen av quetiapin. Detta kan påverka effekten av quetiapin. Behandling med quetiapin av patienter som använder enzyminducerare bör bara initieras om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger risken vid utsättande av behandlingen med enzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t ex natriumvalproat).

Ytterligare information

Det finns begränsade data angående quetiapin i kombination med valproat eller litium vid behandling av akuta maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl (se avsnitt 4.8 och 5.1). Additiv effekt visades i 3:e behandlingsveckan.

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Quetiapin Mylan är inte godkänt för behandling av demensrelaterad psykos.

I randomiserade placebokontrollerade studier har man för några atypiska antipsykotika sett en cirka trefaldigt ökad risk för cerebrovaskulära biverkningar bland demenspatienter. Verkningsmekanismen för denna ökade risk är okänd. En ökad risk kan inte exkluderas för andra antipsykotika eller för andra patientgrupper. Quetiapin Mylan bör användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

I en meta-analys med atypiska antipsykotiska läkemedel har det rapporterats att äldre patienter med demensrelaterad psykos lider högre risk att dö jämfört med placebo. I två 10-veckors placebokontrollerade quetiapin-studier med samma patientgrupp (n=710; medelålder: 83 år; räckvidd: 56-99 år) var dock dödligheten bland patienter behandlade med quetiapin 5,5 % jämfört med 3,2 % i placebogruppen. Patienterna i dessa studier dog av en mängd olika skäl, i enlighet med vad som kunde förväntas för denna grupp. Dessa data ger inget stöd för ett direkt samband mellan behandling med quetiapin och dödsfall hos äldre patienter med demens.

Laktos

Quetiapin Mylan tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av quetiapins effekter på det centrala nervsystemet, bör försiktighet iakttagas vid kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Cytokrom P450 (CYP) 3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. I en interaktionsstudie på friska frivilliga sågs en 5- till 8-faldig ökning av AUC vid samtidig administrering av quetiapin (25 mg) och ketokonazol, en hämmare av CYP 3A4. Samtidig användning av quetiapin och hämmare av CYP 3A4 är därför kontraindicerat. Det är inte heller rekommenderat att konsumera grapefruktjuice under pågående terapi med quetiapin.

En multipeldos-studie på patienter utfördes med syfte att utreda farmakokinetiken för quetiapin givet före och under behandling med karbamazepin, en känd inducerare av leverenzym. Studien visade att samtidig administrering av karbamazepin signifikant ökar clearance för quetiapin. Denna ökning av clearance minskade systemisk exponering för quetiapin (mätt som AUC) till ett medelvärde på 13 % av den exponering som ses vid administrering av enbart quetiapin, och en ännu kraftigare minskning

sågs hos vissa patienter. Denna interaktion kan leda till lägre plasma-koncentrationer, vilket kan påverka effekten av quetiapin.

Samtidig användning av quetiapin och fenytoin (en annan mikrosomal enzyminducerare) gav kraftigt ökat clearance för quetiapin med ca 450 %. Quetiapin-behandling av patienter som använder enzyminducerare, bör bara inledas om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger risken vid utsättande av behandlingen med enzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t ex natriumvalproat) (se också avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av imipramin (en känd CYP 2D6-hämmare) eller fluoxetin (en känd CYP 3A4- och CYP 2D6-hämmare).

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av risperidon eller haloperidol. Vid samtidig användning av quetiapin och tioridazin sågs en ökning i quetiapin-clearance med ca 70 %.

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte vid samtidig administrering med cimetidin.

Litiums farmakokinetik påverkades inte av samtidig administrering av quetiapin.

Farmakokinetiken för natriumvalproat och quetiapin påverkades inte i någon kliniskt relevant utsträckning vid samtidig administrering. En retrospektiv studie på barn och ungdomar som fick valproat, quetiapin eller båda fann en högre förekomst av leukopeni och neutropeni i kombinationsgruppen jämfört med monoterapi grupperna.

Interaktionsstudier med kardiovaskulära läkemedel har inte genomförts.

Försiktighet bör iaktas när quetiapin används tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka elektrolytrubbningar eller öka QT-intervallet.

Det har förekommit rapporter om falskt positiva resultat i enzymimmunanalyser för metadon och tricykliska antidepressiva hos patienter som behandlats med quetiapin. Vid tveksamma resultat från immunanalysscreening rekommenderas att man säkerställer analysen med lämplig kromatografisk metod.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet och effekt av quetiapin för gravida kvinnor har inte klarlagts. Djurstudier har hittills inte visat några tecken på negativa effekter. Eventuell effekt på ögonen hos foster har dock inte studerats.

Quetiapin ska därför endast ges till gravida kvinnor då nyttan av behandlingen bedöms överväga den potentiella risken. Vid behandling med quetiapin under graviditet har neonatala utsättningssymtom observerats.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Quetiapin Mylan) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation,

muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

Rapporter har visat utsöndring av quetiapin i modersmjölk, dock är mängden som utsöndras inte klarlagd. Kvinnor som behandlas med quetiapin bör därför uppmanas att inte amma under behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av den primära CNS-effekten kan quetiapin påverka reaktionsförmågan. Patienten bör därför uppmanas att inte köra bil eller använda maskiner, förrän det är klarlagt hur han eller hon påverkas.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna för quetiapin är somnolens, yrsel, muntorrhet, mild asteni, förstoppning, takykardi, ortostatisk hypotoni och dyspepsi.

Liksom för andra antipsykotika har viktökning, synkope, malignt neuroleptikasyndrom, leukopeni, neutropeni och perifert ödem förknippats med quetiapin.

Frekvensen för de biverkningar som förknippas med quetiapin-behandling har tabellerats nedan enligt det format, rekommenderat av Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS III Working Group; 1995).

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$);

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$);

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$);

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Minskat hemoglobin²³

Vanliga: Leukopeni^{1,29}, minskat neutrofilantal, eosinofili²⁸,

Mindre vanliga: Trombocytopeni, anemi, minskat trombocytantal¹⁴

Sällsynta: Agranulocytos²⁷

Ingen känd frekvens: Neutropeni¹

Immunsystemet

Mindre vanliga: Överkänslighet (inklusive allergiska hudreaktioner)

Mycket sällsynta: Anafylaktisk reaktion⁶

Endokrina systemet

Vanliga: Hyperprolaktinemi¹⁶, minskning av total T₄²⁵, minskning av fritt T₄²⁵., minskning av total T₃²⁵., ökning av TSH²⁵

Sällsynta: Minskning av fritt T₃²⁵, hypotyreodism²²

Mycket sällsynta: Inadekvat ADH-sekretion

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Förhöjd triglyceridhalt^{11,31}, förhöjt total kolesterolvärde (övervägande LDL-kolesterol)^{12,31}, sänkt HDL-kolesterol^{18,31}, viktökning^{9,13}

Vanliga: Ökad aptit, förhöjd blodglukosnivå till hyperglykemi⁷

Mindre vanliga: Hyponatremi²⁰, Diabetes Mellitus^{1,5,6}

<i>Sällsynta:</i>	Metabolt syndrom ³⁰
Psykiska störningar	
<i>Vanliga:</i>	Abnorma drömmar och mardrömmar, suicidtankar och suicidalt beteende ²¹
<i>Sällsynta:</i>	Sömngång och liknande reaktioner såsom att tala i sömnen och sömnrelaterade ätstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Mycket vanliga:</i>	Yrsel ^{4, 17} , somnolens ^{2, 17} , huvudvärk
<i>Vanliga:</i>	Synkope ^{4, 17} , extrapyramidala symtom ^{1, 22} , dysartri
<i>Mindre vanliga:</i>	Kramper ¹ , restless legs syndrom, tardiv dyskinesi ^{1, 6}
Ögon	
<i>Vanliga:</i>	Dimsyn
Hjärtat	
<i>Vanliga:</i>	Takykardi ⁴ , hjärtklappning ²⁴
<i>Mindre vanliga:</i>	QT-förlängning ^{1, 13, 19} , bradykardi ³³
Blodkärl	
<i>Vanliga:</i>	Ortostatisk hypotoni ^{4, 17}
<i>Sällsynta:</i>	Venös trombo-embolisk sjukdom ¹
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Vanliga:</i>	Rinit, dyspné ²⁴
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga:</i>	Muntorrhet
<i>Vanliga:</i>	Förstoppning, dyspepsi, kräkning ²⁶
<i>Mindre vanliga:</i>	Dysfagi ⁸
<i>Sällsynta:</i>	Pankreatit
Lever och gallvägar	
<i>Vanliga:</i>	Förhöjda serumtransaminaser (ALAT, ASAT) ³ , gamma-GT-stegring ³
<i>Sällsynta:</i>	Gulsot ⁶ , Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mycket sällsynta:</i>	Angioödem ⁶ , Stevens-Johnsons syndrom ⁶
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
<i>Mycket sällsynt:</i>	Rabdomyolys
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Neonatalt utsättningsyndrom ³²
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Mindre vanliga:</i>	Sexuell dysfunktion
<i>Sällsynta:</i>	Priapism, galaktorrég, bröstsvullnad, menstruationsrubbningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Mycket vanliga:</i>	Utsättningsymtom ^{1, 10}
<i>Vanliga:</i>	Mild asteni, perifert ödem, irritabilitet, pyrexia
<i>Sällsynta:</i>	Malignt neuroleptikasyndrom ¹ , hypotermi
Undersökningar	
<i>Sällsynta:</i>	Förhöjt kreatinfosfokinas i blod ¹⁵

- (1) Se avsnitt 4.4
- (2) Somnolens kan inträffa, företrädesvis under de första två behandlingsveckorna och försvinner vanligen vid fortsatt administrering av quetiapin.
- (3) Asymptomatiska ökning (övergång från normal till > 3X ULN vid något tillfälle) av

serumtransaminaseraserumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT har observerats hos patienter som behandlats med quetiapin. Dessa ökningarna var i de flesta fall reversibla under fortsatt quetiapin-behandling.

- (4) Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan quetiapin ofta inducera ortostatisk hypotoni, förknippad med yrsel, takykardi och hos vissa patienter synkope. Detta inträffar framförallt under den initiala dositeringsperioden (se avsnitt 4.4)
- (5) Försämring av befintlig diabetes har rapporterats i mycket sällsynta fall.
- (6) Beräkning av frekvens för dessa biverkningar bygger endast på data som erhållits efter marknadsintroduktion av Quetiapin Mylan tabletter.
- (7) Fasteblodglukos på ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller icke fastande blodglukos på ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vid åtminstone ett tillfälle.
- (8) Ökad förekomst av dysfagi vid behandling med quetiapin jämfört med placebo har endast observerats i kliniska studier av bipolär depression.
- (9) Baserat på $>7\%$ ökning i kroppsvikt från baseline. Uppkommer främst under behandlingens första veckor hos vuxna.
- (10) Följande utsättningssymtom sågs mest frekvent i akuta placebokontrollerade kliniska prövningar vid monoterapi, som utvärderade symtom efter avslutad behandling: sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och irritabilitet. Uppkomsten av dessa reaktioner hade minskat signifikant 1 vecka efter avslutad behandling.
- (11) Triglycerider ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) vid åtminstone ett tillfälle (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patienter < 18 år).
- (12) Kolesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) vid åtminstone ett tillfälle (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patienter < 18 år). Ett förhöjt LDL-kolesterolvärde på ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) har varit en mycket vanlig observation. Genomsnittlig förändring hos patienter med denna förhöjning var $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (13) Se nedanstående text
- (14) Trombocytantal $\leq 100 \times 10^9/l$ vid åtminstone ett tillfälle.
- (15) Baserat på biverkningsrapporter från kliniska studier av förhöjt kreatinfosfokinase som inte var associerat till malignt neuroleptika-syndrom
- (16) Prolaktinnivåer (patienter med ålder > 18 år): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) män; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) kvinnor oberoende av tidpunkt
- (17) Kan leda till fall
- (18) HDL-kolesterol: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) för män; < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) för kvinnor oberoende av tidpunkt.
- (19) Förekomst av patienter som fått QTc-förändring från < 450 msec till ≥ 450 msec med en ≥ 30 msec förlängning. I placebokontrollerade kliniska studier med quetiapin är den genomsnittliga förändringen och förekomsten hos patienter med en kliniskt signifikant förändring jämförbar med placebo.
- (20) Förskjutning från > 132 mmol/l till ≤ 132 mmol/l vid minst ett tillfälle.
- (21) Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under quetiapin behandling eller efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4 och 5.1).
- (22) Se avsnitt 5.1.
- (23) En sänkning av hemoglobinvärdet till ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) hos män, ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) hos kvinnor vid minst ett tillfälle förekom hos 11 % av quetiapinpatienterna i samtliga studier inklusive öppna uppföljningsstudier. För dessa patienter var den genomsnittliga maximala sänkningen av hemoglobinvärdet vid någon tidpunkt $-1,50$ g/dl.
- (24) Dessa rapporter förekom ofta vid fastställandet av takykardi, yrsel, ortostatisk hypotension och/eller underliggande hjärt/lungsjukdom.
- (25) Baserat på förändring från normal baslinje till potentiellt kliniskt signifikant värde vid något tillfälle i alla prövningar.

- (26) Baserat på den ökade frekvensen av kräkning hos äldre patienter (≤ 65 år).
- (27) Förändring av antal neutrofiler från ett utgångsvärde på $\geq 1,5 \times 10^9/l$ till $< 0,5 \times 10^9/l$ vid någon tidpunkt under behandlingen.
- (28) Baserat på förändring från baslinjen till potentiellt kliniskt signifikanta värden vid någon tidpunkt i alla provningar. Förändring av mängd eosinofiler definieras som $> 1 \times 10^9$ celler/l vid någon tidpunkt.
- (29) Baserat på förändring från baslinjen till potentiellt kliniskt signifikanta värden vid någon tidpunkt i alla provningar. Förändring av mängd vita blodkroppar definieras som $\leq 3 \times 10^9$ celler/l vid något tillfälle.
- (30) Baserat på biverkningsrapporter av metabolt syndrom från samtliga kliniska studier med quetiapin
- (31) Hos vissa patienter har en förvärrning av mer än en av de metabola faktorerna såsom vikt, blodsocker och blodfetter observerats i kliniska studier (se avsnitt 4.4).
- (32) Se avsnitt 4.6
- (33) Kan uppstå vid start eller nära start av behandling och kan vara associerat med hypotension och/eller synkopé. Frekvensen baseras på biverkningsrapportering av bradykardi och relaterade symptom i samtliga kliniska studier med quetiapin.

Fall med QT-förlängning, ventrikulär arytm, plötslig oförklarlig död, hjärtstillestånd och torsades de pointes har rapporterats i mycket sällsynta fall vid användning av neuroleptika och är att betrakta som klasseffekter (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Samma biverkningar som beskrivits ovan för vuxna måste beaktas för barn och ungdomar. Nedanstående tabell sammanfattar biverkningar som uppträder i en högre frekvenskategori hos barn och ungdomar (10-17 år) än i den vuxna populationen eller biverkningar som ej har identifierats i den vuxna populationen.

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande:
 Mycket vanliga ($\geq 1/10$);
 Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
 Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
 Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$);
 Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$);
 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Ökad aptit

Undersökningar

Mycket vanliga: Förhöjda prolaktinvärden¹, blodtryckshöjningar²

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Extrapyramidala symtom³

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Irritabilitet⁴

1. Prolaktinnivåer (patienter < 18 år): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) män; $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) kvinnor vid valfri tidpunkt. Mindre än 1 % av patienterna fick en höjning till en prolaktinnivå $> 100 \mu\text{g/l}$.
2. Baserat på förändringar över kliniskt signifikanta tröskelvärden (anpassade från kriterierna från amerikanska National Institutes of Health) eller höjningar på $> 20 \text{ mm Hg}$ i systoliskt eller

>10 mm Hg för diastoliskt blodtryck vid valfri tidpunkt i två akuta (3-6 veckor långa) placebokontrollerade studier på barn och ungdomar.

3. Se avsnitt 5.1
4. Kommentar: Frekvensen överensstämmer med den som observerats hos vuxna, men irritabilitet kan vara förenad med andra kliniska implikationer hos barn och ungdomar än hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Rapporterade symtom har i allmänhet varit förstärkningar av läkemedlets kända farmakologiska effekter, dvs. dåsighet och sedering, takykardi och hypotoni.

Dödlig utgång har rapporterats i kliniska prövningar efter en akut överdos på 13,6 gram samt i uppföljande studier efter marknadsintroduktion för så låga doser som 6 gram med enbart quetiapin. Överlevnad har dock rapporterats efter akuta överdoser på upp till 30 gram. Efter introduktion på marknaden har det förekommit rapporter om överdos som resulterat i död eller koma. Dessutom har följande händelser rapporterats i fastställandet av överdosering med quetiapin monoterapi: QT-förlängning, kramper, status epilepticus, rhabdomyolys, andningsdepression, urinretention, förvirring, delirium och/eller oro.

Patienter med befintlig svår kardiovaskulär sjukdom kan löpa högre risk för effekter av överdosering (se avsnitt 4.4).

Hantering av överdosering

Det finns ingen specifik antidot. Vid allvariga symtom bör möjligheten att flera läkemedel är involverade utredas. Intensivvårdsbehandling rekommenderas (säkrade luftvägar, säkrad syretillförsel och andning, övervakning samt stöd till kardiovaskulära system). Förhindrande av absorption vid överdos har inte studerats, magsköljning kan vara indikerat vid allvarlig förgiftning och bör utföras inom en timme efter intag. Administrering av aktivt kol bör övervägas.

Vid överdosering av quetiapin skall refraktär hypotension behandlas med lämpliga åtgärder såsom intravenös vätsketillförsel och/eller sympatomimetika. Adrenalin och dopamin bör undvikas eftersom beta-stimulering kan förvärra hypotoni vid fastställande av quetiapin-inducerad alfa-blockad.

Noggrann medicinsk övervakning skall fortgå tills patienten återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika; dibensodiazepiner, dibensooxazepiner och dibensotiazepiner.
ATC-kod: N05AH04

Verkningsmekanism:

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotikum. Quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin interagerar med ett flertal neurotransmittor-receptorer. Quetiapin och -norquetiapin har affinitet till serotonin (5HT₂)-, dopamin D₁- och D₂-receptorer i hjärnan. Denna kombination av receptorantagonism, med en högre affinitet för 5HT₂- än dopamin D₂-receptorer, förmodas medverka till quetiapins kliniska antipsykotiska egenskaper och låga benägenheten för extrapyramidala biverkningar (EPS) jämfört med typiska antipsykotika. Norquetiapin har dessutom hög affinitet till noradrenalin-transportören (NET). Quetiapin och norquetiapin har även hög affinitet till histaminerga- och adrenerga alfa₁-receptorer, men lägre affinitet till adrenerga alfa₂- och serotonin 5HT_{1A}-receptorer. Quetiapin har ingen väsentlig affinitet till kolinerga och muskarina receptorer samt benzodiazepinreceptorer.

Farmakodynamisk effekt:

Quetiapin har visat effekt i antipsykotiska aktivitetstest, såsom ”betingat undvikande” (conditioned avoidance, CAR). Det motverkar också effekten av dopaminagonister, studerat antingen med avseende på beteende eller elektrofysiologi, och ökar koncentrationen av dopaminmetaboliter, ett neurokemiskt index för D₂-receptorblockad.

I prekliniska test, med syfte att undersöka risk för EPS, liknar quetiapin inte typiska antipsykotika utan uppvisar en atypisk profil. Quetiapin ger inte upphov till dopamin D₂-receptor-hypersensitivitet vid kronisk administrering och ger endast svag katalepsi vid effektiva D₂-receptor-blockerande doser. Quetiapin uppvisar selektivitet för det limbiska systemet genom depolariserande blockad av A10 mesolimbiska, men inte A9 nigrostriatala dopamininnehållande neuroner vid kronisk administrering. Quetiapin orsakar minimal dystoni hos haloperidol-sensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebusapor efter både akut och kronisk administrering. Testresultaten tyder på att quetiapin borde ha minimal EPS-påverkan och en hypotes är att substanser med lägre EPS-påverkan möjligen även har mindre benägenhet att orsaka tardiv dyskinesi (se avsnitt 4.8).

Det är okänt i vilken utsträckning metaboliten norquetiapin bidrar till quetiapins farmakologiska effekt hos människa.

Klinisk effekt:

Schizofreni

Resultatet av tre placebokontrollerade kliniska studier på patienter med schizofreni, varav en studie med en quetiapindos från 75 till 750 mg/dag användes, sågs ingen skillnad mellan quetiapin- och placebogruppen med avseende på EPS-frekvens eller samtidigt behov av antikolinerg mediciner. Långtidseffekten av Seroquel på återfallsprevention vid schizofreni har inte verifierats i blindade kliniska prövningar. Öppna studier på patienter med schizofreni har dock visat att quetiapin effektivt upprätthåller den kliniska förbättringen under fortsatt behandling av patienter som initialt svarade på behandlingen. Detta tyder på långtidseffekt.

Bipolär sjukdom

I fyra placebokontrollerade kliniska studier utvärderades quetiapin-doser på upp till 800 mg/dag för behandling av bipolär mani., i två av studierna användes quetiapin i monoterapi och i två studier användes quetiapin i kombination med litium eller valproat, ingen skillnad sågs mellan quetiapin- och placebogrupperna med avseende på EPS-frekvens eller behov av antikolinerg medicinering.

I kliniska försök har quetiapin visats vara effektiv för behandling av både positiva och negativa symptom av schizofreni. Quetiapin har visat liknande korttidseffekt i ett försök med klorpromazin och två försök med haloperidol .

I kliniska försök så har quetiapin varit effektiv både som monoterapi eller som tilläggsbehandling för att reducera maniska symptom hos patienter med bipolär mani. Medelvärde av den sista veckans mediansdos av quetiapin hos patienter som svarade på behandlingen var cirka 600 mg och cirka 85% av patienterna som svarade på behandlingen hade en daglig dos av 400 till 800 mg per dag.

Till skillnad från många andra antipsykotika ger quetiapin inte upphov till bestående ökning av prolaktin, ett kännetecken för atypiska antipsykotika. I en multipeldos-studie på patienter med schizofreni sågs inga skillnader i prolaktinnivåer mellan quetiapin (rekommenderat dosintervall) och placebo vid studiens slut.

I fyra kliniska studier med patienter med depressiva episoder vid bipolär I och bipolär II sjukdom, med eller utan snabba fassvängningar, hade 51% av de quetiapin behandlade patienter minst 50% förbättring i MADRS-skalans poängvärde från baslinjen vid vecka 8 jämfört med 37% av de placebobebehandlade patienterna. Den anti-depressiva effekten var signifikant dag 8 (vecka 1). Det var färre episoder av behandling av påbörjad mani med quetiapin jämfört med placebo.

Vid fortsatt behandling var den antidepressiva effekten bestående för patienter som behandlades med quetiapin (30 veckors medel längd av behandling). Quetiapin minskade risken av återfall i skov (maniska och deprimerade) med 49%. Vid behandling av ångest associerat med bipolär depression så visade Quetiapin bättre resultat jämfört med placebo med avseende på HAM-A från baslinje till och med vecka 8.

I en långtidsstudie (upp till två års behandling, 191 dagar medel exponeringstid) där återfallsprofylax utvärderades för patienter med maniska, depressiva eller blandade stämningsepisoder var quetiapin överlägsen placebo avseende ökad tid till återfall i skov (maniska, depressiva eller blandade episoder) hos patienter med bipolär sjukdom typ I. Antalet patienter med skov var 91 (22,5%) i quetiapin-gruppen, 208 (51,1%) i placebo-gruppen respektive 95 (26,1%) i litium-gruppen. När man jämförde behandlingsresultaten av fortsatt quetiapin-behandling med behandlingsresultaten vid preparatbyte till litium för patienter som svarat på quetiapin, visade sig byte till litium inte leda till ökad tid till återfall i skov.

I två studier av återfallsprevention då quetiapin har utvärderats i kombination med andra stämningsstabiliserare hos patienter med maniska, depressiva eller blandade episoder, visade sig kombinationsbehandling med quetiapin vara överlägsen monoterapi av stämningsstabiliserare avseende ökad tid till återfall (maniska, depressiva eller blandade episoder). Risken av återfall minskades med 70%. Quetiapin administrerades två gånger dagligen med en total dos på 400 till 800 mg per dag i kombination med litium eller valproat.

Klinisk säkerhet

I placebokontrollerade korttidsstudier av schizofreni och bipolär mani var den samlade förekomsten av extrapyramidala symptom jämförbar med placebo (schizofreni: 7,8 % för quetiapin och 8,0 % för placebo; bipolär mani: 11,2 % för quetiapin och 11,4 % för placebo).

I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier på egentlig depression och bipolär depression sågs högre förekomst av extrapyramidala symptom hos quetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symptom 8,9 % för quetiapin jämfört med 3,8 % för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symptom 5,4 % för quetiapin XR och 3,2 % för placebo. I en placebokontrollerad korttidsstudie med monoterapi på äldre patienter med egentlig depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symptom 9,0 % för quetiapin XR och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression översteg förekomsten av de individuella oönskade effekterna (t.ex. akatisi, extrapyramidala symptom, tremor, dyskinesi, dystoni, rastlöshet, ofrivilliga muskelsammandragningar, psykomotorisk hyperaktivitet och muskelstelhet) inte 4 % i någon behandlingsgrupp. Vid långtidsstudier av schizofreni och bipolär sjukdom var den samlade incidensen vid behandlingsrelaterade extrapyramidala symptom jämförbara mellan quetiapin och placebo.

I placebokontrollerade korttidsstudier (i intervall på 3–8 veckor) med fast dos (50 mg/dag till 800 mg/dag) varierande den genomsnittliga viktökningen för quetiapinbehandlade patienter mellan 0,8 kg för dosen om 50 mg/dag till 1,4 kg för dosen om 600 mg/dag (med lägre ökning för dosen om 800 mg/dag), jämfört med 0,2 kg för de placebobehandlade patienterna. Procentandelen quetiapinbehandlade patienter som gick upp ≥ 7 % kroppsvikt varierade mellan 5,3 % för dosen om 50 mg/dag till 15,5 % för dosen om 400 mg/dag (med lägre ökning för doserna om 600 och 800 mg/dag), jämfört med 3,7 % för placebobehandlade patienter.

I långtidsstudier av förebyggande av återfall ingick en öppen period (mellan 4 och 36 veckor) under vilken patienterna behandlades med quetiapin, följt av en randomiserad indragningsperiod under vilken patienterna randomiserades till quetiapin eller placebo. För patienter som randomiserades till quetiapin var den genomsnittliga viktökningen under den öppna perioden 2,56 kg och vid vecka 48 av den randomiserade perioden var den genomsnittliga viktökningen 3,22 kg, jämfört med baslinjen för den öppna perioden. För patienter som randomiserades till placebo var den genomsnittliga viktökningen under den öppna perioden 2,39 kg och vid vecka 48 av den randomiserade perioden var den genomsnittliga viktökningen 0,89 kg, jämfört med baslinjen för den öppna perioden.

I placebokontrollerade studier av äldre patienter med demensrelaterad psykos var förekomsten av cerebrovasculära biverkningar per 100 patientår inte högre för quetiapinbehandlade patienter än för placebobehandlade patienter.

Frekvensen för åtminstone en förekomst av neutrofilantal $< 1,5 \times 10^9/l$ var 1,9 % hos patienter behandlade med quetiapin jämfört med 1,3 % hos patienter behandlade med placebo i placebokontrollerade monoterapistudier hos patienter med ett neutrofilantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baslinjen. Förekomsten av förändringar till $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ var densamma (0,2 %) hos patienter som

behandlades med quetiapin som hos placebobehandlade patienter. I alla kliniska studier (placebokontrollerade studier, öppna studier, studier med aktiv jämförelsearm; patienter med ett neutrofilantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baslinjen) var incidensen 0,21 % för åtminstone en förekomst av neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$ hos patienter behandlade med quetiapin och 0 % hos placebobehandlade patienter och incidensen för $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ var 0,75 % hos patienter med quetiapin och 0,11 % hos placebobehandlade patienter..

I placebokontrollerade korttidsstudier med fast dos medförde quetiapinbehandling en dosrelaterad reduktion av tyreoidhormon. Incidensen för en potentiellt signifikant ändring av tyreoidhormon i placebokontrollerade var för: totalt T₄: 3,4% för quetiapin jämfört med 0,6% för placebo, fritt T₄: 0,7% för quetiapin jämfört med 0,1% för placebo, totalt T₃: 0,54% för quetiapin jämfört med 0,0% för placebo och för fritt T₃: 0,2% för quetiapin jämfört med 0,0% för placebo. Förekomsten av förändringar av TSH var 3,2 % för quetiapin mot 2,7 % för placebo. I placebokontrollerade monoterapi korttidsstudier var förekomsten av en reciprok potentiellt signifikant förändring av T₃ och TSH 0,0% för både quetiapin och placebo, och 0,1% för quetiapin jämfört med 0,0% för placebo för T₄ och TSH. Dessa förändringar av nivåer av tyreoidhormon var inte förknippade med kliniskt symtomatisk hypothyreoidism. Reduktionen av totalt och fritt T₄ var som störst under de första sex veckorna av quetiapinbehandlingen, och ingen ytterligare sänkning sågs under fortsatt behandling. I nästan alla fall har avbruten quetiapinbehandling medfört att effekterna på totalt och fritt T₄ gått tillbaka, oavsett behandlingens längd. Hos 8 patienter där TBG mättes så var nivåerna av TBG oförändrade.

Katarakter/linsgrumlingar

I en klinisk studie för att utvärdera den eventuellt kataraktogena effekten av quetiapin (200–800 mg/dygn) vs. risperidon (2–8 mg) hos patienter med schizofreni eller schizoaffectiv sjukdom var den procentuella andelen patienter med ökad grad av linsgrumling inte högre för quetiapin (4 %) än för risperidon (10 %), för patienter med minst 21 månaders exponering.

Pediatrik popukation

Effekt och säkerhet för quetiapin studerades i en 3-veckors placebokontrollerad studie med behandling av mani (n=284 patienter från USA, i åldern 10-17 år). Cirka 45 % av patientpopulationen hade dessutom diagnosen ADHD. Dessutom genomfördes en 6-veckors placebokontrollerad studie med behandling av schizofreni (n=222 patienter, i åldern 13-17 år). I båda studierna uteslöts patienter med känd frånvaro av behandlingsvar på quetiapin. Behandlingen med quetiapin inleddes med 50 mg/dag och ökades på dag 2 till 100 mg/dag; därefter titrerades dosen till måldosen (mani 400-600 mg/dag; schizofreni 400-800 mg/dag) i steg på 100 mg/dag administrerat två eller tre gånger dagligen.

I manistudien var medelvärdet för förändringen från baseline av totalpoängen på YMRS (aktiv minus placebo) -5,21 för quetiapin 400 mg/dag och -6,56 för quetiapin 600 mg/dag. Svarefrekvensen (YMRS-förbättring ≥ 50 %) var 64 % för quetiapin 400 mg/dag, 58 % för 600 mg/dag och 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var medelvärdet för förändringen från baseline av totalpoängen på PANSS (aktiv minus placebo) -8,16 för quetiapin 400 mg/dag och -9,29 för quetiapin 800 mg/dag. Varken lågdos- (400 mg/dag) eller högdosregim (800 mg/dag) av quetiapin var överlägset placebo vad gäller andel

patienter som uppnådde svar, definierat som ≥ 30 % sänkning från baseline av totalpoängen på PANSS. Både vid mani och schizofreni ledde högre doser till numeriskt lägre svarsfrekvenser.

Det finns inga data angående bibehållande av effekt eller prevention av återfall i denna åldersgrupp.

En 26-veckors öppen fortsättningsstudie till de akuta studierna (n=380 patienter), med flexibel dosering av quetiapin på 400-800 mg/dag, tillhandahöll ytterligare säkerhetsdata. Blodtryckshöjningar rapporterades hos barn och ungdomar, och ökad aptit, extrapyramidala symtom och förhöjt serumprolaktin rapporterades med högre frekvens hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Extrapyramidala symtom

I en korttids placebokontrollerad monoterapistudie på ungdomar (13-17 år) med schizofreni var den totala incidensen av extrapyramidala symtom 12,9 % för quetiapin och 5,3 % för placebo, även om incidensen för de enskilda biverkningarna (t.ex. akatysi, tremor, extrapyramidal störning, hypokinesi, rastlöshet, psykomotorisk hyperaktivitet, muskelstelhet, dyskinesi) ej översteg 4,1 % i någon behandlingsgrupp. I en korttids placebokontrollerad monoterapistudie på barn och ungdomar (10-17 år) med bipolär mani var den totala incidensen av extrapyramidala symtom 3,6 % för quetiapin och 1,1 % för placebo. I en öppen långtidsstudie av schizofreni och bipolär mani var den totala incidensen av EPS 10 % under behandlingstiden.

Viktökning

I kliniska korttidsstudier på pediatrika patienter (10-17 år) gick 17 % av de quetiapin-behandlade patienterna och 2,5 % av de placebobehandlade patienterna upp ≥ 7 % av sin kroppsvikt. När man justerade för den normala tillväxten över längre tid användes en ökning av kroppsmasseindex (BMI) på minst 0,5 standardavvikelse från baseline som ett mått på en kliniskt signifikant förändring; 18,3 % av de patienter som behandlades med quetiapin under minst 26 veckor uppfyllde detta kriterium.

Själv mord/själv mordstankar eller klinisk försämring

I korttids placebokontrollerade kliniska studier på pediatrika patienter med schizofreni var incidensen av självmordsrelaterade händelser 1,4 % (2/147) för quetiapin och 1,3 % (1/75) för placebo hos patienter <18 år. I korttids placebokontrollerade studier på pediatrika patienter med bipolär mani var incidensen av självmordsrelaterade händelser 1,0 % (2/193) för quetiapin och 0 % (0/90) för placebo hos patienter <18 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas quetiapin väl och metaboliseras i hög grad. Biotillgängligheten för quetiapin påverkas inte signifikant av samtidigt födointag.

Distribution

Quetiapin binds till ca 83 % till plasmaproteiner.

Biotransformation

Den maximala molära koncentration av den aktiva metaboliten norquetiapin är vid steady-state 35 % av värdet för quetiapin.

Kliniska prövningar har visat att quetiapin är effektivt då det ges två gånger dagligen. Detta stöds också av data från en positron emission tomografi (PET) studie, i vilken det framkom att quetiapin

blockerar 5HT₂ och D₂ receptorer i upp till 12 timmar. Säkerhet och effekt vid doser över 800 mg/dag har inte utvärderats.

Metabolism

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Tillförsel av radioaktivt märkt quetiapin visar att oförändrat quetiapin står för mindre än 5 % av läkemedelsrelaterat material i urin och faeces. Ca 73 % av radioaktiviteten utsöndras i urin och 21 % i faeces.

In vitro-studier har visat att CYP 3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. Norquetiapin bildas och utsöndras huvudsakligen via CYP 3A4.

I en multipeldos provning gjord med friska frivilliga för att bedöma farmakokinetiken av quetiapin då det administrerats före och under behandling med ketokonazol så gav co-administration av ketokonazol och quetiapin en ökning på 235% av medel C_{max} och 522% av AUC, med en motsvarande minskning av oral utsöndring på 84%. Halveringstiden av quetiapin ökade från 2,6 h till 6,8 h men t_{max} förändrades inte.

Quetiapin och flera av dess metaboliter (inklusive norquetiapin) har visats vara svaga hämmare av cytokrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- och 3A4-effekter *in vitro*. CYP-hämning *in vitro* observeras endast vid koncentrationer ca 5 till 50 gånger högre än de som observeras vid ett dosintervall på 300 till 800 mg/dag hos människa. Dessa *in vitro*-resultat tyder på att det är osannolikt att samtidig administrering av quetiapin och andra läkemedel skulle resultera i kliniskt signifikant hämning av cytokrom P450-metabolism av andra läkemedel. Djurstudier tyder på att quetiapin kan inducera cytokrom P450-enzym. En specifik interaktionsstudie på psykotiska patienter visade dock ingen ökning av cytokrom P450-aktivitet efter administrering av quetiapin.

Eliminering

Halveringstiden för quetiapin och norquetiapin är ca 7 respektive 12 timmar. Den genomsnittliga molära dosfraktionen av fritt quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin utsöndras till <5 % i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för quetiapin och norquetiapin är linjär över det godkända doseringsintervallet.

Särskilda patientgrupper

Kön

Kinetiken för quetiapin skiljer sig inte mellan män och kvinnor.

Äldre patienter

Medelclearance för quetiapin hos äldre är ca 30-50 % lägre än hos personer i åldern 18-65 år.

Nedsatt njurfunktion

Medelplasmaclearance reducerades med ca 25 % hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mindre än 30 ml/min/1,73 m²). Individuella clearance-värden för dessa patienter låg dock inom intervallet för patienter med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Medelplasmaclearance minskar med ca 25 % hos personer med känd leverfunktionsnedsättning (stabil alkoholcirros). Högre plasmakoncentration kan förväntas hos patienter med leverfunktionsnedsättning, eftersom quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Dosjustering kan vara nödvändig för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Barn och ungdomar (10-17 år)

Man tog prov på farmakokinetiska data från 9 barn i åldern 10-12 år och 12 ungdomar som stod på behandling med 400 mg quetiapin två gånger dagligen. Vid steady-state var de dosnormaliserade plasmanivåerna av moderföreningen quetiapin hos barn och ungdomar (10-17 år) generellt sett jämförbara med den hos vuxna, även om C_{max} hos barn låg i den övre delen av det intervall som observerats hos vuxna. AUC och C_{max} för den aktiva metaboliten, norquetiapin, var högre, cirka 62 % respektive 49 % hos barn (10-12 år) och 28 % respektive 14 % hos ungdomar (13-17 år), jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga tecken på genotoxicitet sågs i en serie *in vitro*- och *in vivo*-genotoxicitetsstudier.

Vid kliniskt relevant exponering har följande avvikelser (vilka ännu inte bekräftats i kliniska långtidsstudier) setts hos försöksdjur. Råttor: pigmentfällning i tyreoida; apa: tyreoidal follikulär cellhypertrofi, reduktion av T₃-nivåer i plasma, minskad hemoglobinkoncentration och en minskning av röda och vita blodkroppar; hund: grumling av linsen och katarakter.

(För katarakter/linsgrumlingar se avsnitt 5.1.)

Med tanke på dessa fynd måste nyttan av behandlingen ställas mot riskerna för patienten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärnan:

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon 30
Magnesiumstearat
Natriumstärkelseglykollat (typ A)
Kalciumvätefosfatdihydrat

Dragering:

25 mg tabletten innehåller:
Hyromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Järnoxid, röd (E172)

100 mg tabletten innehåller:
Hyromellos

Titandioxid (E171)
Makrogol 6000
Järnoxid, gul (E172)
Talk

200 mg tablett innehåller:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Polysorbat 80

300 mg tablett innehåller:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVdC aluminiumfolie:

1, 3, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 tabletter per förpackning.

25 mg: 6 x 1 tabletter

25 mg: 100 mg, 200 mg, 300 mg: 60 x 1 tabletter

HDPE burkar med polypropen (PP) lock

60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 tabletter per burk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB, Box 23033, 104 35 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 42134
100 mg: 42135
200 mg: 42137
300 mg: 42138

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-11-13/2012-06-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2014-05-08