

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELST NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Quetiapine Accord 200 mg depottabletter:*

Varje depottablett innehåller 200 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjälpämne(n) med känd effekt: 40,70 mg laktosmonohydrat och 3,5 mg natrium per tablett

*Quetiapine Accord 300 mg depottabletter:*

Varje depottablett innehåller 300 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjälpämne(n) med känd effekt: 61,05 mg laktosmonohydrat och 5,3 mg natrium per tablett

*Quetiapine Accord 400 mg depottabletter:*

Varje depottablett innehåller 400 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjälpämne(n) med känd effekt: 81,40 mg laktosmonohydrat och 7,1 mg natrium per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

*200 mg:*

Gula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, släta på ena sidan och präglade med "I2" på den andra sidan.

200 mg-tabletten har en diameter på ca 9,6 mm.

*300 mg:*

Ljust gula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, släta på ena sidan och präglade med "Q300" på den andra sidan.

300 mg-tabletten har en diameter på ca 11,2 mm.

*400 mg:*

Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, släta på ena sidan och präglade med "I4" på den andra sidan.

400mg-tabletten har en diameter på ca 12,8 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Quetiapine Accord depottabletter är indicerade för:

- Behandling av schizofreni:
- Behandling av bipolär sjukdom:
  - vid behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom
  - vid behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom
  - för att förhindra återfall i maniska eller depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, som tidigare svarat på behandling med quetiapin.

- Tilläggsbehandling av depressiva episoder hos patienter med egentlig depression (MDD) som erhållit ett suboptimalt svar på antidepressiv monoterapi (se avsnitt 5.1). Innan behandlingen sätts in skall läkaren beakta säkerhetsprofilen för Quetiapine Accord depottabletter (se avsnitt 4.4).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

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

### **Vuxna**

#### **För behandling av schizofreni och måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom:**

Quetiapine Accord depottabletter ska tas minst 1 timme före måltid. Startdosen är 300 mg dag 1 och 600 mg dag 2. Rekommenderad daglig dos är 600 mg, men dosen kan justeras till 800 mg per dag om det är kliniskt motiverat. Dosen ska justeras inom det effektiva dosintervallet 400 mg till 800 mg per dag, beroende på kliniskt svar och patientens tolerans. Vid underhållsbehandling av schizofreni krävs ingen dosjustering.

#### **För behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom:**

Quetiapine Accord depottabletter ska tas till natten. Dygnsdosen under de fyra första behandlingsdagarna 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 behandlingsfördel för gruppen som fick 600 mg jämfört med gruppen som fick 300 mg (se avsnitt 5.1). En dos på 600 mg kan dock vara till nytta för vissa patienter. Behandling med högre doser än 300 mg ska ordinerar av läkare med erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom. Kliniska studier har visat att en dosreduktion till lägst 200 mg kan övervägas vid toleransproblem hos enskilda patienter.

#### **För att förhindra återfall vid bipolär sjukdom:**

För att förhindra återfall i maniska, blandade eller depressiva episoder, ska patienter som svarat på Quetiapine Accord depottabletter vid akut behandling av bipolär sjukdom, fortsätta behandling med samma dos administrerad till natten. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans kan dosen justeras mellan 300 och 800 mg/dag. Det är viktigt att den lägsta effektiva dosen används för underhållsbehandling.

#### **Som tilläggsbehandling av egentliga depressiva episoder vid egentlig depression (MDD):**

Quetiapine Accord depottabletter ska tas till natten. Dygnsdosen vid behandlingsstart är 50 mg (dag 1 och 2), samt 150 mg (dag 3 och 4). Antidepressiv effekt sågs vid 150 och 300 mg/dag i korttidsstudier vid tilläggsbehandling (tillsammans med amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin och venlafaxin – se avsnitt 5.1) och vid 50 mg/dag i korttidsstudier vid monoterapi. Det föreligger en förhöjd risk för biverkningar vid högre doser. Klinikern måste därför se till att lägsta effektiva dos, med start vid 50 mg/dag, används vid behandlingen. Behovet av att höja dosen från 150 till 300 mg/dag måste baseras på en bedömning av den enskilda patienten.

#### **Övergång från quetiapintabletter med omedelbar frisättning:**

För en enklare dosering, kan patienter som står på uppdelade doser av quetiapin-tabletter med omedelbar frisättning, övergå till Quetiapine Accord depottabletter med motsvarande totala dagliga dos taget en gång dagligen. Individuell dosjustering kan bli nödvändig.

### **Äldre**

Liksom andra antipsykotika och antidepressiva medel bör Quetiapine Accord depottabletter användas med försiktighet hos äldre, särskilt i början av behandlingen. Titreringshastigheten för Quetiapine Accord depottabletter kan behöva vara långsammare och den dagliga dosen lägre än vad som används till yngre patienter. Medelplasma-clearance för quetiapin var 30-50 % lägre hos äldre jämfört med

yngre patienter. Äldre patienter bör inleda med 50 mg/dag. Dosen kan ökas med 50 mg/dag upp till en effektiv dos, beroende på kliniskt svar och tolerans hos den enskilda patienten.

Hos äldre patienter med egentliga depressiva episoder vid egentlig depression ska doseringen inledas med 50 mg/dag (dag 1–3), vilket höjs till 100 mg/dag (dag 4) och 150 mg/dag (dag 8). Den lägsta effektiva dosen, med start vid 50 mg/dag, ska användas. Om det, baserat på bedömningen av den enskilda patienten, krävs en doshöjning till 300 mg/dag, får denna ej ske tidigare än behandlingsdag 22.

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

### **Pediatrik population**

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

### **Nedsatt njurfunktion**

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

### **Nedsatt leverfunktion**

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Quetiapine Accord depottabletter ska därför användas med försiktighet hos patienter med känd leverfunktionsnedsättning, särskilt i början av behandlingen. Patienter med känd leverfunktionsnedsättning bör inleda behandlingen med 50 mg/dag. Dosen kan ökas med 50 mg/dag upp till en effektiv dos beroende på kliniskt svar och tolerans hos den enskilda patienten.

### Administreringsätt

Quetiapine Accord depottabletter ska tas en gång dagligen, utan föda. Tabletterna ska sväljas hela och inte delas, krossas eller tuggas.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med cytokrom P450 3A4-hämmare, till exempel HIV-proteashämmare, azol-antimykotika, erytromycin, klaritromycin och nefazodon är kontraindicerat. (Se avsnitt 4.5.)

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Eftersom Quetiapine Accord depottabletter har flera indikationer, ska säkerhetsprofilen beaktas med hänsyn till den enskilda patientens diagnos och den administrerade dosen.

Långsiktig effekt och säkerhet hos patienter med egentlig depression har inte utvärderats vid tilläggsbehandling, däremot har långsiktig effekt och säkerhet utvärderats hos vuxna patienter vid monoterapi (se avsnitt 5.1).

### Pediatrik population

Quetiapine Accord rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna grupp. Kliniska studier med quetiapin har visat att det utöver den kända säkerhetsprofil som identifierats för vuxna (se avsnitt 4.8) även fanns vissa biverkningar som förekom i högre frekvens hos barn och ungdomar jämfört med vuxna (ökad aptit, förhöjt serumprolaktinvärde, kräkningar, rinit och synkopé) eller som kan få andra konsekvenser för barn och ungdomar (extrapyramidala symtom och irritabilitet). Vidare uppmärksammades en biverkning som inte hade setts tidigare i studier på vuxna (förhöjt blodtryck). Man har också sett förändringar i sköldkörtelns funktion i tester hos barn och ungdomar.

Vidare har de långsiktiga säkerhetseffekterna av quetiapinbehandling på tillväxt och mognad inte studerats under längre tid än 26 veckor. De långsiktiga effekterna på kognitiv och beteendemässig utveckling är okända.

Placebokontrollerade kliniska studier på barn och ungdomar visade på ett samband mellan quetiapin och en förhöjd incidens av extrapyramidala symtom (EPS) jämfört med placebo hos patienter som behandlades för schizofreni, bipolär mani och bipolär depression (se avsnitt 4.8).

#### Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression förknippas med en ökad risk för självmordstankar, självskadebeteende och självmord (suicidrelaterat beteende). Denna risk kvarstår till betydande förbättring uppnåts. Eftersom förbättring kan utebli under de första veckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten följas noggrant tills dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen. Med hänsyn till de kända riskfaktorerna för den behandlade sjukdomen bör läkare även beakta den eventuella risken för suicidrelaterat beteende efter abrupt utsättande av quetiapinbehandling.

Andra psykiatriska tillstånd som quetiapin ordineras för kan också vara förenade med en förhöjd risk för självmordsrelaterade händelser. Dessa tillstånd kan dessutom 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 kliniska korttidsstudier av patienter med allvarliga depressiva episoder av bipolär sjukdom sågs en ökad risk för suicidrelaterat beteende hos patienter (yngre än 25 år) som behandlades med quetiapin jämfört med de som behandlades med placebo (3,0 % respektive 0 %). I kliniska studier av patienter med egentlig depression var incidensen av självmordsrelaterade händelser hos unga vuxna patienter (yngre än 25 år) 2,1 % (3/144) för quetiapin och 1,3 % (1/75) för placebo. En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för självskadebeteende och suicid hos patienter i åldern 25–64 år utan tidigare självskadebeteende, under användning av quetiapin med andra antidepressiva medel.

#### Metabol risk

Med tanke på den observerade risken för försämrade metabol profil, t.ex. förändringar i vikt, blodglukos (se hyperglykemi) och lipider, som setts i kliniska studier, ska patienternas metabol parametrar mätas när behandlingen sätts in och förändringar av dessa parametrar ska regelbundet kontrolleras under hela behandlingstiden. Försämring av dessa parametrar ska hanteras enligt klinisk praxis (se även avsnitt 4.8).

#### Extrapyramidala symtom

Placebokontrollerade kliniska studier på vuxna patienter visade på ett samband mellan quetiapin och en förhöjd incidens av extrapyramidala symtom (EPS) jämfört med placebo hos patienter som behandlades för egentliga depressionsepisoder i bipolär sjukdom och egentlig depression (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Användning av quetiapin har varit förenad med utveckling av akatisi, 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 till och med uppstå efter avbruten behandling (se avsnitt 4.8).

#### Somnolens och yrsel

Behandling med quetiapin har förknippats med somnolens och därmed sammanhängande symtom, exempelvis sederig (se avsnitt 4.8). I kliniska studier med behandling av patienter med bipolär depression och egentlig depression kom symtomdebuten vanligtvis inom de tre första dagarna och var övervägande av mild till måttlig intensitet.

Patienter som upplever svår somnolens kan behöva mer frekvent läkarkontakt i minst två veckor från inträde av somnolens, eller till dess att symtomen avtar. Utsättning av behandlingen kan behöva övervägas.

#### Ortostatisk hypotension

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

Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom och andra sjukdomar som är predisponerade för hypotoni. Dosreduktion eller mer gradvis titrering bör övervägas om patienten får ortostatisk hypotoni, särskilt för patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom.

#### Sömnapnésyndrom

Sömnapnésyndrom har rapporterats hos patienter som använt quetiapin. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får CNS-depressiva medel och har sömnapné i anamnesen eller löper risk att få sömnapné, såsom de som är överviktiga/feta eller är män.

#### Kramper

I kontrollerade kliniska studier sågs ingen skillnad i krampfrekvens mellan patienter som behandlades med quetiapin och patienter som behandlades med placebo. Inga data finns tillgänglig om förekomsten av kramper hos patienter som haft tidigare krampanfall. Liksom med andra antipsykotika bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med känd benägenhet för kramper (se avsnitt 4.8).

#### Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom har setts i samband med antipsykotisk behandling, inklusive behandling med quetiapin (se avsnitt 4.8). Kliniska symptom innefattar hypertermi, förändrad mental status, muskelstelhet, autonom instabilitet och stegring av kreatinfosfokinas. I sådana fall bör behandlingen med quetiapin sättas ut och patienten ges lämplig medicinsk behandling.

#### Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Quetiapine Accord och andra serotonerga läkemedel, såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva, kan leda till serotonergt syndrom – ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och dosökningar. Symtomen på

serotonergt syndrom kan inkludera förändrad mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Vid misstanke om serotonergt syndrom bör en dosreduktion eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

#### Svår neutropeni och agranulocytos

Svår neutropeni (neutrofilantal  $<0,5 \times 10^9/l$ ) har rapporterats i kliniska studier med quetiapin. I de flesta fall förekom neutropeni inom de första månaderna av behandling med quetiapin. Det fanns inget tydligt dossamband. Erfarenhet efter marknadsintroduktion har visat att vissa fall var fatala. Eventuella riskfaktorer för neutropeni innefattar en förutvarande låg halt av vita blodkroppar och tidigare läkemedelsinducerad neutropeni. Vissa fall förekom dock hos patienter utan befintliga riskfaktorer. Behandling med quetiapin ska utsättas hos patienter med neutrofilantal  $<1,0 \times 10^9/l$ . Patienterna ska övervakas 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)

Neutropeni bör övervägas hos patienter med infektion eller feber, i synnerhet om det inte finns uppenbar(a) predisponerande faktor(er), och bör behandlas enligt klinisk praxis.

Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera tecken och symtom som tyder på agranulocytos eller infektion (t.ex. feber, svaghet, letargi eller halsont) under behandlingen med quetiapin. Räkning av vita blodkroppar och absolut neutrofilantal (ANC) ska göras omedelbart på dessa patienter, särskilt i frånvaro av predisponerande faktorer.

#### Antikolinerga (muskarina) effekter

Norquetiapin, en aktiv metabolit av quetiapin, har måttlig till stark affinitet för flera subtyper av muskarina receptorer. Detta bidrar till biverkningar som speglar antikolinerga effekter när quetiapin används i rekommenderade doser, när det används samtidigt som andra läkemedel med antikolinerga effekter och vid överdosering. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter som får läkemedel som har antikolinerga (muskarina) effekter. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med aktuell diagnos eller tidigare anamnes på urinretention, kliniskt signifikant prostatahypertrofi, tarmobstruktion eller relaterade tillstånd, ökat intraokulärt tryck eller trångvinkelglaukom (se avsnitt 4.5, 4.8, 5.1. och 4.9).

#### Interaktioner

Se även avsnitt 4.5.

Samtidig användning av quetiapin och starka leverenzyminducerare, t.ex. karbamazepin eller fenytoin, sänker i betydande grad koncentrationen av quetiapin i plasma, vilket kan påverka effekterna av behandlingen med quetiapin. Hos patienter som behandlas med leverenzyminducerare bör behandling med quetiapin endast initieras om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger riskerna med att avbryta behandlingen med leverenzyminducerare. 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).

#### 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, till exempel 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 försämrad glukoskontroll. Patientens vikt skall kontrolleras regelbundet.

### Lipider

Förhöjda triglycerid-, LDL- och totala kolesterolhalter, samt sänkta HDL-kolesterolhalter har observerats i kliniska studier med quetiapin (se avsnitt 4.8). Förändrade lipidhalter ska hanteras på kliniskt lämpligt sätt.

### QT-förlängning

I kliniska studier och vid användning i enlighet med produktresumén åtföljdes quetiapin inte av någon 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 antipsykotika bör man vara försiktig om quetiapin förskrivs till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller med tidigare QT-förlängning i familjen. Försiktighet bör också iaktas när quetiapin förskrivs tillsammans med läkemedel som man vet kan förlänga QTc-intervall eller vid samtidig administrering av neuroleptika, särskilt hos äldre patienter, patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

### Kardiomyopati och myokardit

Kardiomyopati och myokardit har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Hos patienter med misstänkt kardiomyopati eller myokardit ska utsättning av quetiapin övervägas.

### Svåra hudreaktioner

Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), erytema multiforme (EM) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med quetiapinbehandling. SCAR uppträder vanligen tillsammans med ett eller flera av följande symtom: omfattande hudutslag som kan vara pruritiska eller förknippade med pustler eller exfoliativ dermatit, feber, lymfadenopati och möjlig eosinofili eller neutrofil. De flesta av dessa reaktioner inträffade inom 4 veckor efter insättande av quetiapinbehandling, vissa DRESS-reaktioner inträffade inom 6 veckor efter insättande av quetiapinbehandling. Om tecken och symtom som tyder på dessa svåra hudreaktioner uppstår ska behandling med quetiapin omedelbart avbrytas och alternativ behandling övervägas.

### Utsättning

Akuta utsättningsymtom som sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och lättretlighet har beskrivits efter plötslig utsättning av quetiapin. Gradvis utsättning under en period på minst en till två veckor rekommenderas (se avsnitt 4.8).

### Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Quetiapin är inte godkänt för behandling av patienter med demensrelaterad psykos.

I randomiserade placebokontrollerade studier har man för några atypiska antipsykotika sett en cirka trefaldigt ökad risk för cerebrovaskulära biverkningar hos demenspopulationen.

Verkningsmekanismen för denna ökade risk är okänd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller för andra patientpopulationer. Quetiapin bör användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

I en meta-analys med atypiska antipsykotika rapporterades att äldre patienter med demensrelaterad psykos löper större risk för dödsfall jämfört med placebo. I två 10-veckors placebokontrollerade quetiapinstudier på samma patientgrupp (n=710, medelålder: 83 år, åldersintervall: 56–99 år) var dödligheten bland patienter som behandlades med quetiapin 5,5 % jämfört med 3,2 % i placebogrupper.

Patienterna i dessa studier dog av en mängd olika skäl som var förenliga med vad som kunde förväntas för denna grupp.

#### Äldre patienter med Parkinsons sjukdom/parkinsonism

En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för dödsfall under användning av quetiapin hos patienter i ålder > 65 år. Detta förhållande förekom inte när patienter med Parkinsons sjukdom togs ur analysen. Försiktighet bör iaktas om quetiapin förskrivs till äldre patienter med Parkinsons sjukdom.

#### Dysfagi

Dysfagi (se avsnitt 4.8) har rapporterats vid användning av quetiapin. Quetiapin bör användas med försiktighet hos patienter som löper risk att utveckla aspirationspneumoni.

#### Förstoppning och tarmobstruktion

Förstoppning är en riskfaktor för tarmobstruktion. Förstoppning och tarmobstruktion har rapporterats med quetiapin (se avsnitt 4.8, Biverkningar). Detta inkluderar rapporterade dödsfall hos patienter som löper större risk för tarmobstruktion, inklusive de som får flera läkemedel samtidigt vilka minskar tarmmotiliteten och/eller kanske inte rapporterar symtom på förstoppning. Patienter med tarmobstruktion/ileus ska behandlas akut och övervakas noga.

#### Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats under behandling med antipsykotika. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE bör alla eventuella riskfaktorer för VTE utredas före och under behandling med quetiapin och förebyggande åtgärder vidtas.

#### Pankreatit

Pankreatit har rapporterats i kliniska studier och efter läkemedlets godkännande. Efter läkemedlets godkännande har det förekommit många rapporter där patienter hade riskfaktorer som man vet är förknippade med pankreatit, t.ex. förhöjda triglycerider (se avsnitt 4.4. "Lipider"), gallsten och alkoholkonsumtion, även om inte alla fall komplicerades av riskfaktorer.

#### Ytterligare information

Det finns endast begränsade data avseende samtidig medicinering med quetiapin och divalproex eller litium vid behandling av akuta maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl (se avsnitt 4.8 och 5.1). Dessa data visade på en additiv effekt vid vecka 3.

#### Laktos

Quetiapine Accord innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

#### **Natrium**

Quetiapine Accord depottabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### Felaktig användning och missbruk

Fall av felaktig användning och missbruk har rapporterats. Försiktighet kan behöva iaktas vid förskrivning av quetiapin till patienter med en historia av alkohol- eller drogmissbruk.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Mot bakgrund av effekterna av quetiapin på det centrala nervsystemet, bör Quetiapine Accord depottabletter användas med försiktighet i kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Quetiapin bör användas med försiktighet i kombination med serotonerga läkemedel, såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva, eftersom risken är förhöjd för serotonergt syndrom – ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4).

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som får andra läkemedel som har antikolinerga (muskarina) effekter (se avsnitt 4.4).

Cytokrom P450 (CYP) 3A4 är det enzym som huvudsakligen svarar för 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 CYP 3A4-hämmare. Samtidig användning av quetiapin och CYP 3A4-hämmare är därför kontraindicerat. Det är inte heller rekommenderat att dricka grapefruktjuice under pågående quetiapinbehandling.

I en multipeldosstudie på patienter som utfördes för att utreda farmakokinetiken för quetiapin som gavs före och under behandling med karbamazepin (en känd leverenzyminducerare) gav samtidig administrering av karbamazepin upphov till en signifikant ökning av clearance för quetiapin. Denna ökning av clearance minskade den systemiska exponeringen för quetiapin (mätt som AUC) till ett medelvärde på 13 % av den exponering som ses vid administrering av enbart quetiapin. En ännu kraftigare minskning sågs hos vissa patienter. Denna interaktion kan leda till lägre koncentrationer av quetiapin i plasma, vilket kan försämra effekten av quetiapin. Samtidig användning av quetiapin och fenytoin (en annan mikrosomal enzyminducerare) gav kraftigt ökat clearance för quetiapin med ca 450 %. Hos patienter som behandlas med leverenzyminducerare bör behandling med quetiapin endast initieras om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger riskerna med att avbryta behandlingen med leverenzyminducerare. 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 avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering med det antidepressiva medlet imipramin (en känd CYP2D6-hämmare) eller fluoxetine (en känd CYP3A4- och CYP2D6-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 quetiapinclearance med ca 70 %.

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte vid samtidig administrering med cimetidin.

Farmakokinetiken för litium påverkades inte av samtidig administrering av quetiapin.

I en 6-veckors, randomiserad studie av litium och quetiapin depottabletter jämfört med placebo och quetiapin depottabletter hos vuxna patienter med akut mani, observerades en högre incidens av extrapyramidalt relaterade händelser (särskilt tremor), somnolens och viktökning i gruppen med litium som tillägg jämfört med gruppen med placebo som tillägg (se avsnitt 5.1).

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 monoterapigrupperna.

Formella interaktionsstudier med vanligt förekommande kardiovaskulära läkemedel har inte genomförts.

Försiktighet bör iakttas när quetiapin används tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka elektrolyttrubbningar eller öka QTc-intervall.

Falska positiva resultat i enzymimmunoassayer för metadon och tricykliska antidepressiva har rapporterats hos patienter som behandlats med quetiapin. Det rekommenderas att tvivelaktiga resultat av immunoassayscreening bekräftas genom lämplig kromatografisk metod.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

###### Första trimestern

Den måttliga mängd data som publicerats om exponering under graviditet (dvs. 300–1 000 graviditetsutfall), inklusive individuella rapporter och några observationsstudier, tyder inte på någon ökad risk för missbildningar orsakade av behandlingen. Någon definitiv slutsats grundad på samtliga tillgängliga data kan emellertid inte dras. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Quetiapin ska därför endast ges under graviditet om nyttan överväger de potentiella riskerna.

###### Tredje trimestern

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive quetiapin) 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

Baserat på mycket begränsade data i publicerade rapporter om quetiapinutsöndring i bröstmjolk tycks utsöndringen av quetiapin vid terapeutiska doser variera. I avsaknad av tillförlitliga data måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Quetiapine Accord efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

Effekterna av quetiapin på fertiliteten hos människa har inte undersökts. Effekter relaterade till förhöjda prolaktinnivåer har observerats hos råttor, men dessa resultat har ingen direkt relevans för människa (se avsnitt 5.3 prekliniska säkerhetsuppgifter).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Mot bakgrund 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 ( $\geq 10\%$ ) är somnolens, yrsel, huvudvärk, muntorrhet, utsättningssymtom, höjningar av serumtriglyceridnivåer, höjningar av totalt kolesterol (främst LDL-kolesterol), sänkningar av HDL-kolesterol, viktökning, sänkt hemoglobinvärde och extrapyramidala symtom.

Frekvensen för de biverkningar som förknippas med quetiapinbehandling anges i tabellen (tabell 1) nedan enligt det format som rekommenderas av "Council for International Organisations of Medical Sciences" (CIOMS III Working Group; 1995).

##### **Tabell 1 Biverkningar förknippade med quetiapinbehandling**

**Biverkningsfrekvenserna indelas på följande sätt: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $> 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $> 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).**

| Organ-system                    | Mycket vanliga                                                                                                                                                                                     | Vanliga                                                                                                                                                                                                             | Mindre vanliga                                                                                    | Sällsynta                      | Mycket sällsynta                              | Ingen känd frekvens |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|
| <i>Blod och lymf-systemet</i>   | Sänkt hemo-globinnivå <sup>22</sup>                                                                                                                                                                | Leukopeni <sup>1, 28</sup> , minskat neutrofilantal, ökat eosinofilantal <sup>27</sup>                                                                                                                              | Neutropeni <sup>1</sup> , trombocytopeni, anemi, minskat trombocyntal <sup>13</sup>               | Agranulocytos <sup>26</sup>    |                                               |                     |
| <i>Immun-systemet</i>           |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                     | Överkänslighet (inklusive allergiska hudreaktioner)                                               |                                | Anafylaktisk reaktion <sup>5</sup>            |                     |
| <i>Endokrina systemet</i>       |                                                                                                                                                                                                    | Hyperprolaktinemi <sup>15</sup> , minskning av total T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , minskning av fritt T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , minskning av total T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , ökning av TSH <sup>24</sup> | Minskning av fritt T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hypotyreodism <sup>21</sup>                     |                                | Inadekvat sekretion av anti-diuretiskt hormon |                     |
| <i>Metabolism och nutrition</i> | Förhöjda triglyceridnivåer i serum <sup>10, 30</sup> , Förhöjt total-kolesterol (främst LDL-kolesterol) <sup>11, 30</sup><br>Sänkt HDL-kolesterol <sup>17, 30</sup><br>Viktökning <sup>8, 30</sup> | Ökad aptit, förhöjd blodglukosnivå till hyperglykemi <sup>6, 30</sup>                                                                                                                                               | Hypонатremi <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1, 5</sup><br>Försämring av befintlig diabetes | Metabolt syndrom <sup>29</sup> |                                               |                     |

| Organ-system                                   | Mycket vanliga                                                                                            | Vanliga                                                                                     | Mindre vanliga                                                                                                                | Sällsynta                                                                                       | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens      |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------|
| <i>Psykiska störningar</i>                     |                                                                                                           | Abnorma drömmar och mar-drömmar, suicid-tankar och suicid-beteende <sup>20</sup>            |                                                                                                                               | Somnambulism och relaterade reaktioner som att prata i sömnen och sömn-relaterade ät-störningar |                  |                          |
| <i>Centrala och perifera nerv-systemet</i>     | Yrsel <sup>4, 16</sup> , somnolens <sup>2, 16</sup> , huvudvärk, extra-pyramidala symtom <sup>1, 21</sup> | Dysartri                                                                                    | Kramper <sup>1</sup> , restless legs syndrom, tardiv dyskinesi <sup>1,5</sup> , synkope <sup>4, 16</sup> förvirringstillstånd |                                                                                                 |                  |                          |
| <i>Hjärtat</i>                                 |                                                                                                           | Takykardi <sup>4</sup> , palpitationer <sup>23</sup>                                        |                                                                                                                               | QT-förlängning <sup>1,12,18</sup><br>Bradykardi <sup>3</sup> <sup>2</sup>                       |                  | Kardiomyopati, myokardit |
| <i>Ögon</i>                                    |                                                                                                           | Dimsyn                                                                                      |                                                                                                                               |                                                                                                 |                  |                          |
| <i>Blodkärler</i>                              |                                                                                                           | Ortostatisk hypotoni <sup>4, 16</sup>                                                       |                                                                                                                               | Venös tromboembolism <sup>1</sup>                                                               |                  | Stroke <sup>34</sup>     |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> |                                                                                                           | Dyspné <sup>23</sup>                                                                        | Rinit                                                                                                                         |                                                                                                 |                  |                          |
| <i>Mag-tarmkanalen</i>                         | Muntorrhet                                                                                                | Förstoppning, dyspepsi, kräkningar <sup>25</sup>                                            | Dysfagi <sup>7</sup>                                                                                                          | Pankreatit <sup>1</sup> , tarm-obstruktion/ileus                                                |                  |                          |
| <i>Lever- och gallvägar</i>                    |                                                                                                           | Förhöjt alanin-amino-transferas (ALAT) i serum <sup>3</sup> , förhöjt gamma-GT <sup>3</sup> | Förhöjt aspartat-amino-transferas (ASAT) i serum <sup>3</sup>                                                                 | Gulsot <sup>5</sup> , hepatit                                                                   |                  |                          |

| <b>Organ-system</b>                                               | <b>Mycket vanliga</b>             | <b>Vanliga</b>                                     | <b>Mindre vanliga</b> | <b>Sällsynta</b>                                           | <b>Mycket sällsynta</b>                                         | <b>Ingen känd frekvens</b>                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>                                    |                                   |                                                    |                       |                                                            | Angio-ödem <sup>5</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>5</sup> | Toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, akut generaliserad exanthema pustulos (AGEP), läkemedels utlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) <sup>33</sup> , kutan vaskulit |
| <i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>                     |                                   |                                                    |                       |                                                            | Rabdomyolys                                                     |                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Njurar och urinvägar</i>                                       |                                   |                                                    | Urin-retention        |                                                            |                                                                 |                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Graviditet, puerperium och perinatal-period</i>                |                                   |                                                    |                       |                                                            |                                                                 | Neonatalt utsättnings-syndrom <sup>31</sup>                                                                                                                                                           |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>                         |                                   |                                                    | Sexuell dysfunktion   | Priapism, galaktorré, bröstsvullnad, menstruationsrubbning |                                                                 |                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Allmänna symtom och/eller fynd vid administrations-stället</i> | Utsättnings-symtom <sup>1,9</sup> | Mild asteni, perifert ödem, irritabilitet, pyrexia |                       | Malignt neuroleptika-syndrom <sup>1</sup> , hypotermi      |                                                                 |                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Under-sökningar</i>                                            |                                   |                                                    |                       | Förhöjt kreatinfosfokinas i blod <sup>14</sup>             |                                                                 |                                                                                                                                                                                                       |

1. Se avsnitt 4.4.
2. Somnolens kan inträffa, vanligen under de första två behandlingsveckorna och försvinner vanligen vid fortsatt administrering av quetiapin.
3. Asymtomatiskt förhöjda (förändring från normal nivå till  $>3 \times \text{ULN}$  vid någon tidpunkt) serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT-nivåer har observerats hos några patienter som behandlats med quetiapin. Dessa förhöjningar var i de flesta fall reversibla under fortsatt quetiapinbehandling.
4. Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan quetiapin ofta inducera ortostatisk hypotoni, med yrsel, takykardi och, hos vissa patienter, synkope, särskilt under den inledande dosititreringsperioden. (Se avsnitt 4.4.)
5. Frekvensberäkningen av dessa biverkningar utgår endast från data som erhållits efter marknadsintroduktion av quetiapin med omedelbar frisättning.
6. Fastebloodglukos på  $\geq 7 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ) eller icke fastande blodglukos på  $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ) vid minst ett tillfälle.
7. Ökad förekomst av dysfagi vid behandling med quetiapin jämfört med placebo har endast observerats i kliniska studier av bipolär depression.
8. Baserat på  $>7 \%$  ökning i kroppsvikt från baseline. Förekommer huvudsakligen under behandlingens första veckor hos vuxna.
9. Följande utsättningssymtom observerades mest frekvent i akuta placebokontrollerade kliniska prövningar vid monoterapi som utvärderade symtom efter avslutad behandling: sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och lättretlighet. Förekomsten av dessa reaktioner hade minskat betydligt en vecka efter utsättning.
10. Triglycerider  $\geq 2,258 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ) vid minst ett tillfälle (patienter  $\geq 18$  år) eller  $\geq 1,694 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ) (patienter  $<18$  år) vid minst ett tillfälle.
11. Kolesterol  $\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ) (patienter  $\geq 18$  år) eller  $\geq 5,172 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ) (patienter  $<18$  år) vid minst ett tillfälle. En ökning med  $\geq 0,769 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ) av LDL-kolesterol observerades mycket vanligen. Genomsnittlig förändring hos patienter med denna förhöjning var  $1,07 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 41,7 \text{ mg/dl}$ ).
12. Se texten nedan.
13. Trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$  vid minst ett tillfälle.
14. Baserat på biverkningsrapporter från kliniska studier av förhöjt kreatinfosfokinas som inte var kopplat till maligt neuroleptika-syndrom.
15. Prolaktinnivåer (patienter  $>18$  år):  $> 20 \mu\text{g/l}$  ( $> 869,56 \text{ pmol/l}$ ) män;  $>30 \mu\text{g/l}$  ( $>1304,34 \text{ pmol/l}$ ) vid valfri tidpunkt.
16. Kan leda till fall.
17. HDL-kolesterol:  $<1,025 \text{ mmol/l}$  ( $<40 \text{ mg/dl}$ ) män;  $<1,282 \text{ mmol/l}$  ( $<50 \text{ mg/dl}$ ) kvinnor; vid valfri tidpunkt.
18. Förekomst av patienter som fått QTc-förändring från  $<450 \text{ msek}$  till  $\geq 450 \text{ msek}$  med en  $\geq 30 \text{ msek}$  förlängning. I placebokontrollerade kliniska studier med quetiapin är den genomsnittliga förändringen och förekomsten hos patienter som fått förändring till en kliniskt signifikant nivå liknande den mellan quetiapin och med placebo.
19. Förskjutning från  $> 132 \text{ mmol/l}$  till  $\leq 132 \text{ mmol/l}$  vid minst ett tillfälle.
20. Fall av suicidtankar och suicidbeteende har rapporterats under behandling med quetiapin depottabletter eller kort tid efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4 och 5.1).
21. Se avsnitt 5.1.
22. Hemoglobinminskning till  $8,07 \text{ mmol/l}$  ( $\leq 13 \text{ g/l}$ ) hos män,  $7,45 \text{ mmol/l}$  ( $\leq 12 \text{ g/l}$ ) hos kvinnor vid minst ett tillfälle förekom hos 11 % quetiapinpatienter i alla studier, även öppna fortsättningar. Hos dessa patienter var den genomsnittliga maximala minskningen i hemoglobinet  $1,50 \text{ g/l}$  vid valfri tidpunkt.
23. Dessa rapporter förekom ofta vid takykardi, yrsel, ortostatisk hypotoni och/eller bakomliggande hjärt-/luftvägssjukdom.

24. Baserat på förändringar från normalt utgångsvärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter utgångsvärdet i alla studier. Förändringar av totalt T<sub>4</sub>, fritt T<sub>4</sub>, totalt T<sub>3</sub> och fritt T<sub>3</sub> definieras som <0,8 x LLN (pmol/l) och förändring av TSH är >5 mIE/l vid någon tidpunkt.
25. Baserat på den ökade frekvensen av kräkningar hos äldre patienter (>65 år).
26. 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 och baserat på patienter med svår neutropeni ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) och infektion under alla kliniska provningar med quetiapin (se avsnitt 4.4).
27. Baserat på förändringar från normalt utgångsvärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter studiestart i alla studier. Förändringar i eosinofiler definieras som  $\leq 1 \times 10^9$  celler  $> 1 \times 10^9$  celler/l vid någon tidpunkt.
28. Baserat på förändringar från normalt utgångsvärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter studiestart i alla studier. Förändringar i antalet vita blodkroppar definieras som  $> 3 \times 10^9$  celler/l vid någon tidpunkt.
29. Baserat på biverkningsrapporter om metaboliskt syndrom från alla kliniska provningar med quetiapin.
30. Hos vissa patienter observerades en försämring av fler än en av de metabola faktorerna vikt, blodglukos och lipider i kliniska studier (se avsnitt 4.4).
31. Se avsnitt 4.6.
32. Kan ske under eller vid initiering av behandling och kan vara associerad med hypotoni och/eller synkope. Frekvens baserad på biverkningsrapporter för bradykardi samt relaterade biverkningar i kliniska studier med quetiapin.
33. Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med quetiapinbehandling.
34. Baserat på en retrospektiv icke-randomiserad epidemiologisk studie

Fall med QT-förlängning, ventrikulär arytmi, plötslig oförklarlig död, hjärtinfarkt och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med neuroleptika och anses utgöra klasseffekter.

### Pediatrisk population

Samma biverkningar som beskrivits ovan för vuxna måste beaktas för barn och ungdomar. I tabellen nedan sammanfattas 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.

**Tabell 2 Biverkningar hos barn och ungdomar förknippade med quetiapinbehandling, vilka förekommer i högre frekvens än hos vuxna, eller inte har identifierats i den vuxna populationen**

**Biverkningsfrekvenserna indelas på följande sätt: mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100); sällsynta (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000).**

| Organsystem                             | Mycket vanliga                        | Vanliga |
|-----------------------------------------|---------------------------------------|---------|
| Endokrina systemet                      | Förhöjda prolaktinvärden <sup>1</sup> |         |
| Metabolism och nutrition                | Ökad aptit                            |         |
| Centrala och perifera nervsystemet      | Extrapiramidala symtom <sup>3,4</sup> | Synkope |
| Blodkärl                                | Blodtryckshöjningar <sup>2</sup>      |         |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum |                                       | Rinit   |
| Mag-tarmkanalen                         | Kräkningar                            |         |

|                                                         |  |                            |
|---------------------------------------------------------|--|----------------------------|
| Allmänna symtom eller symtom vid administreringsstället |  | Irritabilitet <sup>3</sup> |
|---------------------------------------------------------|--|----------------------------|

- (1) Prolaktinnivåer (patienter >18 år): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) män; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) kvinnor vid valfri tidpunkt. En lägre andel än 1 % av patienterna uppvisade prolaktinvärden >100 µg/l.
- (2) Baserat på förändringar över kliniskt signifikanta tröskelvärden (anpassade från kriterierna från amerikanska National Institute of Health) eller höjningar på >20 mm Hg för 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) Anmärkning: Frekvensen överensstämmer med den som observerats hos vuxna, men lättretlighet kan vara förenad med andra kliniska implikationer hos barn och ungdomar än hos vuxna.
- (4) Se avsnitt 5.1.

#### 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

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Rapporterade symtom har i allmänhet varit förstärkningar av den aktiva substansens kända farmakologiska effekter, dvs. dåsighet och sedering, takykardi, hypotoni och antikolinerga effekter.

Överdosis kan leda till förlängt QT-intervall, kramper, status epilepticus, rabdomyolys, andningsdepression, urinretention, förvirring, delirium och/eller agitation, koma och död. För patienter med redan känd allvarlig kardiovaskulär sjukdom kan risken för effekterna av överdosering vara förhöjd. (Se avsnitt 4.4, ortostatisk hypotension).

### Behandling av överdosering

Det finns ingen specifik antidot för quetiapin. Vid allvariga symtom bör möjligheten att flera läkemedel är inblandade utredas. Intensivvårdsbehandling rekommenderas, bland annat säkrade luftvägar, säkrad syretillförsel och andning, övervakning samt stöd till kardiovaskulära system.

Baserat på publicerad litteratur kan patienter med delirium och agitation och tydligt antikolinergt syndrom behandlas med fysostigmin 1-2 mg (under kontinuerlig EKG-övervakning). Detta rekommenderas inte som standardbehandling på grund av en potentiell negativ effekt av fysostigmin på hjärtats fortledning. Fysostigmin kan användas om det inte finns några EKG-avvikelser. Använd inte fysostigmin vid arytmier, någon grad av hjärtblock eller QRS-breddning.

Förhindrande av absorption vid överdos har inte studerats, men magsköljning kan vara indicerat vid allvarligare fall av förgiftning och ska om möjligt utföras inom 1 timme efter intag. Administrering av aktivt kol bör övervägas.

Vid överdosering av quetiapin ska refraktär hypotoni behandlas med lämpliga åtgärder såsom intravenös vätska och/eller sympatomimetika. Adrenalin och dopamin ska undvikas, eftersom beta-stimulering kan ge förvärrad hypotoni vid quetiapin-inducerad alfa-blockad.

I fall av överdosering med quetiapin med långvarig frisättning ses en fördröjd maximal sedering och maximal puls och förlängd återhämtning jämfört med överdosering av quetiapin IR.

I fall av överdosering av quetiapin med långvarig frisättning har bildande av gastriska besöarer rapporterats och lämplig diagnostisk avbildning rekommenderas för att ytterligare vägleda patientbehandling. Rutinmässig magsköljning kan vara ineffektivt för att avlägsna besöarer p.g.a. massans gummiliknande klabbiga konsistens.

Endoskopiskt avlägsnande av farmakobesöarer har utförts med framgång i en del fall.

Noggrann medicinsk övervakning ska fortgå tills patienten återhämtat sig.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika; diazepiner, oxazepiner, tiazepiner, ATC-kod: N05A H04

#### **Verkningsmekanism**

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotikum. Quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin samverkar med flera neurotransmittor-receptorer. Quetiapin och norquetiapin har affinitet till serotonin (5HT<sub>2</sub>)-, dopamin D<sub>1</sub>- och D<sub>2</sub>-receptorer i hjärnan. Denna kombination av receptorantagonism, med en högre selektivitet för 5HT<sub>2</sub>- jämfört med D<sub>2</sub>-receptorer, förmodas medverka till quetiapins kliniska antipsykotiska egenskaper och låga extrapyramidala biverkningar (EPS) jämfört med typiska antipsykotika. Quetiapin och norquetiapin har ingen märkbar affinitet till bensodiazepinreceptorer men hög affinitet till histaminerga och adrenerga  $\alpha_1$ -receptorer, måttlig affinitet till adrenerga  $\alpha_2$ -receptorer. Quetiapin har också låg eller ingen affinitet för muskarina receptorer, medan norquetiapin har måttlig till hög affinitet till flera olika muskarina receptorer, vilket kan förklara antikolinerga (muskarina) effekter. Norquetiapins hämning av NET och partiella agonisteffekt på 5HT<sub>1A</sub>-receptorer kan bidra till terapeutiska effekten hos Quetiapine Accord som ett antidepressivum.

#### **Farmakodynamiska effekter**

Quetiapin var aktivt i antipsykotiska aktivitetstest, såsom "betingat undvikande" (conditioned avoidance). Det motverkar också effekten av dopaminagonister, antingen beteendemässigt eller elektrofysiologisk uppmätta, och ökar koncentrationen av dopaminmetaboliter, ett neurokemiskt index för D<sub>2</sub>-receptorblockad.

I prekliniska tester som utfördes för att undersöka riskerna för EPS, skiljde sig quetiapin från typiska antipsykotika och hade en atypisk profil. Quetiapin ger inte upphov till dopamin D<sub>2</sub>-receptorhypersensitivitet efter kronisk administrering. Quetiapin ger endast svag katalepsi vid effektiva D<sub>2</sub>-receptorblockerande doser. Quetiapin uppvisar selektivitet för det limbiska systemet genom att skapa en depolariserande blockad av mesolimbiska men inte nigrostriatala dopamininnehållande neuroner efter kronisk administrering. Quetiapin orsakar minimal benägenhet för dystoni hos haloperidol-sensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebusapor efter både akut och kronisk administrering (se avsnitt 4.8).

#### **Klinisk effekt och säkerhet**

##### **Schizofreni**

Effekten av quetiapin depottabletter för behandling av schizofreni har visats i en 6-veckors placebo-kontrollerad studie på patienter som uppfyllde DSM-IV kriteriet för schizofreni, och i en aktivt kontrollerad switchstudie från quetiapin tabletter med omedelbar frisättning till quetiapin depottabletter på kliniskt stabila patienter med schizofreni.

Den primära variabeln i den placebokontrollerade studien var förändring i PANSS totalpoäng från start till slutgiltig undersökning. Quetiapin depottabletter 400 mg/dag, 600 mg/dag och 800 mg/dag förknippades med statistisk signifikant förbättring av psykotiska symtom jämfört med placebo. Storleken på den effekten var större för 600 mg och 800 mg än för 400 mg.

I den 6 veckor långa, aktivt kontrollerade switchstudien var primära resultatvariabeln andelen patienter som saknade effekt, dvs som avbröt behandlingen på grund av bristande effekt eller vars PANSS totalpoäng ökade med 20 % eller mer från randomisering till något besök. Hos patienter som varit stabila på quetiapin tabletter med omedelbar frisättning (400 mg till 800 mg), kvarstod effekten när de bytte till motsvarande daglig dos av quetiapin depottablett som gavs en gång per dag.

Quetiapin depottabletter var mer effektiva än placebo vad gäller att förhindra återfall i en långtidsstudie på stabila schizofrenipatienter som stått på quetiapin depottabletter i 16 veckor. Uppskattad risk för återfall efter 6 månaders behandling var 14,3 % för quetiapin depottabletter jämfört med 68,2% för placebo. Medeldosen var 669 mg. Det fanns inga ytterligare säkerhetsobservationer associerade med behandling med quetiapin depottabletter upp till 9 månader (median 7 månader). Framförallt ökade inte rapporterna av biverkningar relaterade till EPS och viktökning vid långtidsbehandling med quetiapin depottabletter.

### **Bipolär sjukdom**

I två monoterapistudier visade uppvisade quetiapin överlägsen effekt jämfört med placebo med avseende på reduktionen av maniska symtom vid tre och tolv veckor vid behandling av måttliga till allvarliga maniska episoder. Vidare visade quetiapin depottabletter signifikant effekt jämfört med placebo i en ytterligare 3-veckors studie. Quetiapin depottabletter användes i doser mellan 400 till 800 mg/dag och medeldosen var ungefär 600 mg/dag. Det finns endast begränsade data från behandling med quetiapin i kombination med divalproex eller litium i måttliga till allvarliga maniska episoder vid tre och sex veckor. Kombinationsterapi tolererades dock väl. Dessa data visar på en additiv effekt efter vecka tre. I en andra studie observerades inte någon additiv effekt vid vecka sex.

I en klinisk studie av patienter med depressiva episoder vid bipolär I eller bipolär II visade quetiapin depottabletter 300 mg/dag överlägsen effekt jämfört med placebo i reduktion av MADRS-skalans poängvärde.

I fyra ytterligare kliniska 8-veckorsstudier på patienter med måttliga till allvarliga depressiva episoder i bipolär I eller bipolär II sjukdom var quetiapin tabletter 300 mg och 600 mg signifikant överlägsna placebobehandlade patienter för de relevanta effektmåten: Genomsnittlig förbättring på MADRS och för behandlingssvar definierat som minst 50 % förbättring i totalt MADRS-poäng från baseline. Omfattningen på effekterna skiljde sig inte mellan patienter som fick en dos på 300 mg quetiapin och patienter som fick 600 mg.

I uppföljningsfasen av två av dessa studier visades att långtidsbehandling av patienter som svarat på quetiapin tablett 300 mg eller 600 mg var effektiv jämfört med placebo med avseende på depressiva symtom, men inte med avseende på maniska symtom.

I två studier av återfallsprevention där quetiapin utvärderades i kombination med andra stämningsstabiliserare hos patienter med maniska, depressiva eller blandade episoder, visade sig kombinationsbehandling med quetiapin vara bättre än monoterapi av stämningsstabiliserare med avseende på att öka tiden till återfall (maniska, depressiva eller blandade episoder). Quetiapin administrerades två gånger dagligen med en total dos på 400–800 mg per dag som kombinationsterapi med litium eller valproat.

I en 6-veckors, randomiserad studie där litium och quetiapin depottabletter jämfördes med placebo och quetiapin depottabletter hos vuxna patienter med akut mani, var skillnaden i genomsnittlig förbättring av YMRS mellan gruppen med litium som tillägg 2,8 poäng och skillnaden i % som svarade (definierad som 50 % förbättring från utgångsvärdet på YMRS) var 11 % (79 % i gruppen med litium som tillägg mot 68 % i gruppen med placebo som tillägg).

I en långtidsstudie (upp till två års behandling) som utvärderade återfallspreventionen hos patienter med maniska, depressiva eller blandade episoder var quetiapin överlägset placebo med avseende på att öka tiden till återfall (maniska, depressiva eller blandade episoder) hos patienter med bipolär I sjukdom. Antalet patienter med skov var 91 (22,5 %) i quetiapin-gruppen, 208 (51,1 %) i placebo-gruppen respektive 95 (26,1 %) i litium-gruppen. Hos patienter som svarade på quetiapin, verkade resultaten vid jämförelse mellan fortsatt behandling med quetiapin och övergång till litium visa att övergång till litium inte ledde till ökad tid till återfall i skov.

### **Depressiva episoder vid egentlig depression**

I två korttidsstudier (6 veckor) rekryterades patienter som hade uppvisat ett otillräckligt svar på minst ett antidepressivt läkemedel. Quetiapin depottabletter 150 mg och 300 mg/dag, givet som tilläggsbehandling till kontinuerlig behandling med antidepressiva läkemedel (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin eller venlafaxin) var signifikant överlägset behandling med enbart antidepressivum vad gäller reduktion av depressiva symtom, mätt såsom förbättring av totalpoängen på MADRS-skalan (minstakvadratmedelvärde för förändringen gentemot placebo på 2–3,3 poäng).

Långsiktig effekt och säkerhet hos patienter med egentlig depression har inte utvärderats vid tilläggsbehandling, däremot har långsiktig effekt och säkerhet utvärderats hos vuxna patienter vid monoterapi (se nedan).

Följande studier genomfördes med quetiapin depottabletter som monoterapibehandling (Quetiapine Accord depottabletter är dock endast indicerade för användning som tilläggsbehandling):

I tre av fyra korttidsstudier (upp till 8 veckor) med monoterapi på patienter med egentlig depression uppvisade quetiapin depottabletter 50 mg, 150 mg och 300 mg/dag signifikant bättre effekt jämfört med placebo vad gäller reduktion av depressiva symtom, mätt såsom förbättring av totalpoängen på Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (minstakvadratmedelvärde för förändringen gentemot placebo på 2–4 poäng).

I en monoterapistudie vid förebyggande av återfall randomiserades patienter med depressiva episoder som stabiliserats genom öppen behandling med quetiapin depottabletter under minst 12 veckor till antingen quetiapin depottabletter en gång dagligen eller placebo under upp till 52 veckor. Medeldosen av quetiapin depottabletter under den randomiserade fasen var 177 mg/dag. Återfallsincidensen var 14,2 % för patienter behandlade med quetiapin depottabletter och 34,4 % för patienter behandlade med placebo.

I en korttidsstudie (9 veckor) på icke-dementa äldre patienter (66–89 år) med egentlig depression uppvisade quetiapin depottabletter som doserats flexibelt i området 50 mg till 300 mg/dag signifikant bättre effekt jämfört med placebo vad gäller reduktion av depressiva symtom, mätt såsom förbättring av totalpoängen på MADRS-skalan (minstakvadratmedelvärde för förändringen gentemot placebo - 7,54). I denna studie erhöll de patienter som randomiserats till quetiapin depottabletter 50 mg/dag, dag 1–3. Dosen kunde höjas till 100 mg/dag dag 4, 150 mg/dag dag 8 och upp till 300 mg/dag beroende på kliniskt svar och tolerabilitet. Medeldosen av quetiapin depottabletter var 160 mg/dag. Bortsett från incidensen av extrapyramidala symtom (se avsnitt 4.8 och "Klinisk säkerhet" nedan) var tolerabiliteten för quetiapin depottabletter en gång dagligen hos äldre patienter jämförbar med den som ses hos vuxna (18–65 år). Andelen av de randomiserade patienterna som var över 75 år var 19 %.

### **Klinisk säkerhet**

I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier av schizofreni och bipolär mani var den sammanlagda förekomsten av extrapyramidala symtom 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 incidenser av extrapyramidala symtom hos quetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 8,9 % för quetiapin jämfört med 3,8 % för placebo. I placebokontrollerade

kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 5,4 % för quetiapin depottabletter och 3,2 % för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression hos äldre patienter var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 9,0 % för quetiapin depottabletter och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression var incidensen av de individuella biverkningarna inte (t.ex akatisi, extrapyramidala symtom, tremor, dyskinesi, dystoni, rastlöshet, ofrivilliga muskelsammandragningar, psykomotorisk hyperaktivitet och muskelstelhet) över 4 % i någon behandlingsgrupp.

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  $\geq 7$  % 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.

En 6-veckors, randomiserad studie av litium och quetiapin depottabletter jämfört med placebo och quetiapin depottabletter hos vuxna patienter med akut mani indikerade att kombinationen av quetiapin depottabletter och litium leder till fler biverkningar (63 % mot 48 % för quetiapin depottabletter i kombination med placebo). Säkerhetsresultaten visade en högre incidens av extrapyramidala symtom, som rapporterades hos 16,8 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 6,6 % i gruppen med placebo som tillägg, varav de flesta bestod av tremor som rapporterades hos 15,6 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 4,9 % i gruppen med placebo som tillägg. Incidensen av somnolens var högre i gruppen med quetiapin depottabletter med litium som tillägg (12,7 %) jämfört med gruppen med quetiapin depottabletter med placebo som tillägg (5,5 %). Dessutom hade en högre procentuell andel av de patienter som behandlades i gruppen med litium som tillägg (8,0 %) en viktökning ( $\geq 7$  %) i slutet av behandlingen jämfört med patienter i gruppen med placebo som tillägg (4,7 %).

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 baseline 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 baseline för den öppna perioden.

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

I alla korta placebokontrollerade monoterapistudier på patienter med ett neutrofilantal  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  var incidensen för åtminstone en förekomst av ett neutrofilantal på  $< 1,5 \times 10^9/l$  1,9 % hos patienter som behandlades med quetiapin, jämfört med 1,5 % hos patienter som behandlades med placebo. 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); hos patienter med ett neutrofilantal  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  vid baslinjen var förekomsten 2,9 % av åtminstone en förändring till neutrofilantal  $< 1,5 \times 10^9/l$  och förekomsten av  $< 0,5 \times 10^9/l$  var 0,21 % hos patienter behandlade med quetiapin.

Quetiapinbehandling medförde en dosrelaterad reduktion av tyreoidhormon. Förekomsten av förändringar av TSH var 3,2 % för quetiapin mot 2,7 % för placebo. Förekomsten av motsvarande, potentiellt kliniskt signifikanta förändringar av T3 eller T4 och TSH i dessa studier var sällsynta och de observerade förändringarna av nivåerna av tyreoidhormon var inte förknippade med kliniskt

symtomatisk hypotyreoidism. 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 omkring 2/3 av fallen har avbruten quetiapinbehandling medfört att effekterna på totalt och fritt T4 gått tillbaka, oavsett behandlingens längd.

### **Katarakter/grumling av linsen**

I en klinisk studie som utfördes för att utvärdera de kataraktogena riskerna med quetiapin (200–800 mg/dag) jämfört med risperidon (2–8 mg/dag) hos patienter med schizofreni eller schizoaffektivt syndrom, var procentandelen patienter med ökad grumlighet i linsen inte högre än vid quetiapinbehandling (4 %) jämfört med risperidon (10 %), för patienter med minst 21 månaders exponering.

### **Pediatrik population**

#### **Klinisk effekt**

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 för vilka det var känt att de inte svarat på behandling med quetiapin. Behandlingen med quetiapin inleddes med en dos på 50 mg/dag och ökades 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 LS-förändringen från baseline av totalpoängen på YMRS (aktiv minus placebo) -5,21 för quetiapin tabletter 400 mg/dag och -6,56 för quetiapin tabletter 600 mg/dag. Svansfrekvensen (YMRS-förbättring  $\geq 50$  %) var 64 % för quetiapin tabletter 400 mg/dag, 58 % för 600 mg/dag och 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var medelvärdet för LS-förändringen från baseline av totalpoängen på PANSS (aktiv minus placebo) -8,16 för quetiapin tabletter 400 mg/dag och -9,29 för quetiapin tabletter 800 mg/dag. Varken lågdos- (400 mg/dag) eller högdosregim (800 mg/dag) med quetiapin överträffade placebo i fråga om andel patienter som uppnådde svar, definierat som  $\geq 30$  % sänkning från baseline av totalpoängen på PANSS. Både vid mani och vid schizofreni ledde högre doser till numeriskt lägre svansfrekvenser.

I en tredje placebokontrollerad korttidsstudie med quetiapin depottabletter som monoterapi hos barn och ungdomar (10–17 år) med bipolär depression visades ingen effekt.

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

#### **Klinisk säkerhet**

I de pediatrika korttidsstudier med quetiapin som beskrivs ovan var frekvenserna av EPS i den aktiva armen jämfört med placebo 12,9 % mot 5,3 % i studien av schizofreni, 3,6 % mot 1,1 % i studien av bipolär mani och 1,1 % mot 0 % i studien av bipolär depression. Viktökningsfrekvenser på  $\geq 7$  % av utgångsvikten i den aktiva armen jämfört med placebo var 17 % mot 2,5 % i studierna av schizofreni och bipolär mani, och 13,7 % mot 6,8 % i studien av bipolär depression. Frekvenserna av självmordsrelaterade händelser i den aktiva armen jämfört med placebo var 1,4 % mot 1,3 % i studien av schizofreni, 1,0 % mot 0 % i studien av bipolär mani och 1,1 % mot 0 % i studien av bipolär depression. Under en förlängd uppföljningsfas efter behandling i studien av bipolär depression förekom ytterligare två självmordsrelaterade händelser hos två patienter; en av dessa patienter fick quetiapin vid tidpunkten för händelsen.

#### **Långsiktig säkerhet**

En 26-veckors öppen fortsättning på de akuta studierna (n=380 patienter), med en flexibel dos quetiapin 400–800 mg/dag, tillhandahöll ytterligare säkerhetsdata. Blodtryckshöjningar rapporterades hos barn och ungdomar, samt högre frekvenser av ökad aptit, extrapyramidala symtom och förhöjt

serumprolaktin rapporterades hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8). Beträffande viktökning, med justering för normal tillväxt under längre tid, användes en ökning på minst 0,5 standardavvikelser från utgångsvärdet för kroppsmasseindex (BMI) som ett mått på en kliniskt signifikant förändring; 18,3 % av de patienter som behandlades med quetiapin i minst 26 veckor uppfyllde detta kriterium.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Quetiapin absorberas väl efter peroral administrering. Quetiapin depottabletter når maximala plasmanivåer av quetiapin och norquetiapin ca 6 timmar efter administrering (T<sub>max</sub>). Den högsta molära koncentrationen av den aktiva metaboliten norquetiapin vid steady-state var 35 % av koncentration som observerades för quetiapin.

Farmakokinetiken för quetiapin och norquetiapin är linjär och dos-proportionell för doser upp till 800 mg givna en gång per dag. När quetiapin depottabletter (administrerade en gång per dag) jämförs med samma totala dygnsdos av quetiapin tabletter med omedelbar frisättning (två gånger per dag) är AUC ekvivalent, men C<sub>max</sub> är 13 % lägre vid steady state. När quetiapin depottabletter jämförs med quetiapin tabletter med omedelbar frisättning är AUC för metaboliten norquetiapin 18 % lägre.

I en studie som undersökte effekten av föda på biotillgängligheten av quetiapin, gav en fettrik måltid signifikant ökning av C<sub>max</sub> och AUC för quetiapin depottabletter på ca 50 % respektive 20 %. Det kan inte uteslutas att effekten av fettrik mat på formuleringen är större. Som jämförelse gav en lätt måltid inga signifikanta effekter på C<sub>max</sub> eller AUC av quetiapin. Det rekommenderas att quetiapin depottabletter tas en gång per dag utan föda.

### Distribution

Quetiapin binds till ca 83 % till plasmaproteiner.

### Metabolism

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern, varvid modersubstansen står för mindre än 5 % av oförändrat läkemedelsrelaterat material i urin och avföring vid tillförsel av radioaktivt märkt quetiapin.

*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 CYP3A4.

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

### Eliminering

Halveringstiden för quetiapin och norquetiapin är ca 7 respektive 12 timmar. Ca 73 % av radioaktivt märkt quetiapin utsöndras i urin och 21 % i faeces. Mindre än 5 % av den totala radioaktiviteten kom från oförändrat läkemedelsrelaterat material. Den genomsnittliga molära dosfraktionen av fritt quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin utsöndras till < 5 % i urinen.

### Särskilda populationer

#### **Kön**

Quetiapins farmakokinetik skiljer sig inte mellan män och kvinnor.

## Äldre

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 lägre än 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), men individuella clearance-värden för dessa patienter låg dock inom intervallet för patienter med normal njurfunktion.

## Nedsatt leverfunktion

Medelplasmaclearance för quetiapin minskade med ca 25 % hos personer med känd njurfunktionsnedsättning (stabil alkoholcirros). Eftersom quetiapin i hög grad metaboliseras i levern, förväntas förhöjda plasmanivåer hos personer med försämrad leverfunktion. Dosjustering kan behövas för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

## Pediatrisk population

Farmakokinetiska data samlades in från 9 barn mellan 10–12 år och 12 ungdomar som stod på steady-state behandling med 400 mg quetiapin två gånger per dag. Vid steady-state motsvarade de dosnormaliserade plasmanivåerna av modersubstansen quetiapin hos barn och ungdomar (10–17 år) generellt sett nivåerna hos vuxna. C<sub>max</sub> hos barn låg dock i den övre delen av det intervall som observerats hos vuxna. Jämfört med vuxna var AUC och C<sub>max</sub> för den aktiva metaboliten, norquetiapin, högre, cirka 62 % respektive 49 % hos barn (10–12 år) och 28 % respektive 14 % hos ungdomar (13–17 år), jämfört med vuxna.

Det finns ingen tillgänglig information angående quetiapin depottabletter hos barn och ungdomar.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en serie gentoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* sågs inga tecken på gentoxicitet. Vid kliniskt relevant exponering sågs följande avvikelser hos försöksdjur (vilka ännu inte fastställts genom kliniska långtidsstudier):

Hos råttor sågs pigmentfällning i tyreoida, hos apa sågs tyreoidal follikulär cellhypertrofi, reduktion av T3-nivåer i plasma, minskad hemoglobinkoncentration och en minskning av röda och vita blodkroppar, hos hund sågs grumling av linsen och katarakter. (För katarakter/grumling av linsen, se avsnitt 5.1.)

I en embryofetal toxicitetsstudie på kanin ökade den fetala incidensen av karpal-/tarsalkrökning. Denna effekt inträffade i närvaro av uppenbara effekter hos modern såsom minskad viktökning. Dessa effekter var uppenbara vid exponeringsnivåer hos modern som var likartade eller något högre än nivåerna hos människa vid den högsta terapeutiska dosen. Relevansen av dessa fynd för människa är okänd.

I en fertilitetsstudie på råttor sågs marginellt minskad fertilitet hos hanar och pseudodräktighet, utdragna diöstrusperioder, ökade prekoitala intervall och minskad dräktighetsfrekvens. Dessa effekter har samband med förhöjda prolaktinnivåer och är inte direkt relevanta för människa på grund av artskillnader i hormonell reglering av reproduktion.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Natriumklorid

Povidon K -30  
Talk (E553b)  
Magnesiumstearat

#### Dragering

##### **200 mg:**

##### **Sammansättning av opadry 03B52117 gul:**

Hypromellos 6 cP (E464)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 400 (E1521)  
Gul järnoxid (E172)

##### **300 mg:**

##### **Sammansättning av opadry 03B82929 gul:**

Hypromellos 6 cP (E464)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 400 (E1521)  
Gul järnoxid (E172)

##### **400 mg:**

##### **Sammansättning av opadry 03B58900 vit:**

Hypromellos 6 cP (E464)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 400 (E1521)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej tillämpligt.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Quetiapine Accord depottabletter förpackas i PVC/PVDC-aluminium-blister. Förpackningsstorlekar: 10, 30, 50, 60 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B. V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

*200 mg:* 43614

*300 mg:* 43615

*400 mg:* 43616

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2011-11-24

Datum för den senaste förnyelsen: 2016-07-17

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-08-05