

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Quetiapine Accord 50 mg filmdragerade tabletter
Quetiapine Accord 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 50 mg filmdragerad tablett innehåller kvetiapinfumarat motsvarande 50 mg kvetiapin.
Varje 400 mg filmdragerad tablett innehåller kvetiapinfumarat motsvarande 400 mg kvetiapin.

Hjälpämne(n):

Varje 50 mg filmdragerad tablett innehåller 27 mg laktosmonohydrat.
Varje 400 mg filmdragerad tablett innehåller 213 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Tabletterna på 50 mg är vita till benvita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter präglade med ”50” på den ena sidan och släta på den andra sidan. Tablettens diameter är cirka 6,0 mm.

Tabletterna på 400 mg är gula, kapselformade bikonvexa filmdragerade tabletter präglade med ”400” på den ena sidan och släta på den andra sidan. Tabletternas storlek är cirka 19,1 x 8,9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Quetiapine Accord är avsedda för:

- o behandling av schizofreni
- o 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 kvetiapin.

4.2 Dosering och administreringssätt

Doseringsschemat varierar beroende på indikation. Det måste därför säkerställas att patienterna får tydlig information om lämplig dosering för deras tillstånd.
Quetiapine Accord tabletter kan ges med eller utan föda.

Vuxna

För behandling av schizofreni

För behandling av schizofreni ska Quetiapine Accord tabletter administreras två gånger dagligen. Den totala dagliga dosen under de första fyra dagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4).

Från och med dag 4 ska dosen titreras till den vanliga effektiva dosen 300 till 450 mg/dag. Beroende på kliniskt svar och patientens tolerans kan dosen justeras inom intervallet 150 till 750 mg/dag.

För behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom

För behandling av maniska episoder förknippade med bipolär sjukdom ska Quetiapine Accord tabletter administreras två gånger dagligen. Den totala dagliga dosen under de första fyra dagarna 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 från dag 6 ska ske i steg om högst 200 mg/dag.

Beroende på kliniskt svar och patientens tolerans kan dosen justeras inom intervallet 200 till 800 mg/dag. Den vanliga effektiva dosen ligger i intervallet 400 till 800 mg/dag.

För behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom

Quetiapine Accord tabletter ska ges en gång dagligen vid sänggående. Total dygnsdos under de 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 enskilda 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 av maniska, blandade eller depressiva episoder vid bipolär sjukdom ska patienter som svarat på kvetiapin vid akut behandling av bipolär sjukdom fortsätta behandling med samma dos. Beroende på klinisk reaktion och tolerans hos den enskilda patienten kan dosen sedan justeras inom intervallet 300 till 800 mg/dag, administrerat två gånger dagligen. Det är viktigt att den lägsta effektiva dosen används för underhållsbehandling.

Äldre

Liksom andra antipsykotika bör Quetiapine Accord tabletter användas med försiktighet hos äldre, särskilt under den inledande doseringsperioden. Beroende på den aktuella patientens kliniska reaktion och tolerans, kan lägre titreringshastighet för Quetiapine Accord tabletter och lägre daglig terapidos behövas än hos yngre patienter. Jämfört med yngre patienter är medelvärde för plasmaclearance för kvetiapin 30 % till 50 % lägre hos äldre patienter.

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

Pediatrisk population

Quetiapine Accord tabletter 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

Kvetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Quetiapine Accord ska därför användas med försiktighet hos patienter med känd leverfunktionsnedsättning, särskilt under den inledande doseringsperioden. Patienter med känd leverfunktionsnedsättning ska börja behandlingen med 25 mg/dag. Dosen ska ökas

dagligen i steg om 25–50 mg/dag till en effektiv dosering, beroende på kliniskt svar och tolerans hos den enskilda patienten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom det finns flera indikationer för kvetiapin bör säkerhetsprofilen beaktas med hänsyn till den enskilda patientens diagnos och den administrerade dosen.

Pediatrisk 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 kvetiapin 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 serumprolaktinvärde, kräkningar, rinit och synkope) eller 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 kvetiapin på tillväxt och mognad inte studerats under längre tid än 26 veckor. Långtidsverkningarna på kognitiv och beteendemässig utveckling är okända.

Placebokontrollerade kliniska studier på barn och ungdomar visade på ett samband mellan kvetiapin 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

Depressiva episoder av bipolär sjukdom är förknippade med en ökad risk för självmordstankar, självskaðebeteende och självmord (suicidrelaterat beteende). Denna risk kvarstår till betydande förbättring uppnåtts. Eftersom förbättring kan utebli under de första veckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten övervakas noggrant tills sådan förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen.

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

Andra psykiatriska tillstånd för vilka kvetiapin ordineras kan också vara associerade med ökad risk för självmordsrelaterade händelser. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med episoder av egentlig depression. De försiktighetsåtgärder som iakttas vid behandling av patienter med episoder av egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med 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 av bipolär sjukdom sågs en ökad risk för suicidrelaterat beteende hos patienter som var yngre än 25 år under behandling med kvetiapin jämfört med de som behandlades med placebo (3,0 % respektive 0 %). En populationsbaserad retrospektiv studie av kvetiapin för behandling av patienter med egentlig depression visade en ökad risk för självskadebeteende och suicid hos patienter i åldern 25 till 64 år utan tidigare självskadebeteende, under användning av kvetiapin med andra antidepressiva medel.

Metabol risk

Med tanke på den observerade risken för försämrad metabol profil, t.ex. förändringar i vikt, blodglukos (se hyperglykemi) och lipider, som setts i kliniska studier, ska patienternas metabola 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

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

Användning av kvetiapin 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 kvetiapin. Symtomen på tardiv dyskinesi kan förvärras eller uppstå även efter avbruten behandling (se avsnitt 4.8).

Somnolens och yrsel

Behandling med kvetiapin har förknippats med somnolens och därmed sammanhängande symtom, exempelvis sedering (se avsnitt 4.8). I kliniska studier för behandling av patienter med bipolär 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, och utsättning av behandlingen kan behöva övervägas.

Ortostatisk hypotoni

Kvetiapinbehandling har förknippats med ortostatisk hypotoni och relaterad yrsel (se avsnitt 4.8) som, i likhet med somnolens, vanligen sätter in under den initiala dositreringsperioden. Detta skulle kunna öka förekomsten av skador till följd av olycka (fall), speciellt hos den äldre populationen. Man ska därför råda patienterna att vara försiktiga tills de känner till de eventuella biverkningarna av medicineringsprocessen.

Quetiapine Accord tabletter ska användas med försiktighet hos patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom och andra sjukdomar som är predisponerade för hypotoni. Dosreduktion eller långsammare titreringshastighet bör därför övervägas om ortostatisk hypotoni inträffar, särskilt hos patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom.

Sömnapné syndrom

Sömnapné syndrom har rapporterats hos patienter som använt kvetiapin. Kvetiapin 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.

Krampanfall

I kontrollerade kliniska studier sågs ingen skillnad i krampfrekvens mellan patienter som behandlades med kvetiapin och patienter som behandlades med placebo. Inga data finns tillgängliga om förekomsten av krampanfall hos patienter med krampstörningar i anamnesen. Liksom med andra antipsykotika bör försiktighet iaktas vid behandling av patienter med tidigare krampanfall (se avsnitt 4.8).

Malignt neuroleptikasyndrom

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

Svår neutropeni och agranulocytos

Svår neutropeni (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) har rapporterats i kliniska studier med kvetiapin. De flesta fallen av svår neutropeni uppkom inom de första månaderna av behandling med kvetiapin. Det fanns inget tydligt dossamband. Erfarenhet efter godkännande för försäljning har visat att vissa fall var dödliga. Eventuella riskfaktorer för neutropeni inkluderar redan låg halt av vita blodkroppar och tidigare läkemedelsinducerad neutropeni. Vissa fall förekom dock hos patienter utan befintliga riskfaktorer. Behandling med kvetiapin bör sättas ut 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 kvetiapin. Räkning av vita blodkroppar och absolut neutrofilantal (ANC) ska göras omedelbart hos dessa patienter, särskilt i frånvaro av predisponerande faktorer.

Antikolinerga (muskarina) effekter

Norkvetiapin, en aktiv metabolit av kvetiapin, har måttlig till stark affinitet för flera subtyper av muskarina receptorer. Detta bidrar till biverkningar som speglar antikolinerga effekter när kvetiapin används i rekommenderade doser, när det används samtidigt med andra läkemedel som har antikolinerga effekter och vid överdosering. Kvetiapin ska användas med försiktighet hos patienter som får läkemedel som har antikolinerga (muskarina) effekter. Kvetiapin 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 avsnitt 4.5.

Samtidig användning av kvetiapin och starka leverenzyminducerare, t.ex. karbamazepin eller fenytoin, sänker i betydande grad koncentrationen av kvetiapin i plasma, vilket kan påverka effekterna av behandlingen med kvetiapin. Patienter som behandlas med leverenzyminducerare bör endast behandlas med kvetiapin om läkaren anser att nyttan med kvetiapin överväger riskerna med att avbryta behandlingen med leverenzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av inducerardosen sker

gradvis och att leverenzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t.ex. natriumvalproat).

Vikt

Viktuppgång har rapporterats hos patienter som har behandlats med kvetiapin 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 dödliga 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 kvetiapin, 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 ska kontrolleras regelbundet.

Lipider

Förhöjda triglycerid-, LDL- och totala kolesterolhalter, samt sänkta HDL-kolesterolhalter har observerats i kliniska studier med kvetiapin (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 kvetiapin inte av någon bestående ökning av absoluta QT-intervall. Efter godkännande för försäljning har förlängt QT-intervall rapporterats för kvetiapin i terapeutiska doser (se avsnitt 4.8) och vid överdosering (se avsnitt 4.9). I likhet med andra antipsykotika bör man vara försiktig om kvetiapin förskrivs till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller med tidigare QT-förlängning i släkten. Försiktighet bör också iakttas när kvetiapin förskrivs tillsammans med läkemedel som man vet kan förlänga QT-intervallet 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 godkännande för försäljning (se avsnitt 4.8). Hos patienter med misstänkt kardiomyopati eller myokardit ska utsättning av kvetiapin övervägas.

Svåra hudreaktioner

Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), erythema 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 kvetiapinbehandling. Vid SCAR uppträder vanligen ett eller flera av följande symtom: omfattande hudutslag som kan vara pruritiska eller förknippade med pustler, exfoliativ dermatit, feber, lymfadenopati och möjlig eosinofili eller neutrofil. De flesta av dessa reaktioner inträffade inom 4 veckor efter insättande av kvetiapinbehandling, vissa DRESS-reaktioner inträffade inom 6 veckor efter insättande av kvetiapinbehandling. Om tecken och symtom som tyder på dessa svåra hudreaktioner uppstår ska behandling med kvetiapin omedelbart avbrytas och alternativ behandling övervägas.

Utsättningsbesvär

Akuta utsättningsbesvär som sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och lättretlighet har beskrivits efter plötslig utsättning av kvetiapin. Därför rekommenderas gradvis utsättning under åtminstone en till två veckor (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Quetiapine Accord 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 hos demenspopulationen.

Verkningsmekanismen för denna ökade risk är okänd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller för andra patientpopulationer. Quetiapine Accord 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 högre risk för dödsfall jämfört med placebo. I två 10-veckors placebokontrollerade kvetiapin studier på samma patientgrupp (n = 710, medelålder: 83 år, åldersintervall: 56-99 år) var dödligheten bland patienter som behandlades med kvetiapin 5,5 % jämfört med 3,2 % i placebogruppen. 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 kvetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för dödsfall under användning av kvetiapin hos patienter i ålder > 65 år. Detta samband förekom inte när patienter med Parkinsons sjukdom togs ur analysen. Försiktighet bör iakttas om kvetiapin förskrivs till äldre patienter med Parkinsons sjukdom.

Dysfagi

Dysfagi (se avsnitt 4.8) har rapporterats vid användning av kvetiapin. Kvetiapin ska 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 kvetiapin (se avsnitt 4.8). 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 (VTE)

Fall av venös tromboembolisk 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 kvetiapin och preventiva åtgärder bör sättas in.

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats i kliniska studier och efter läkemedlets godkännande. Även om inte alla fall var sammankopplade med riskfaktorer, har det efter läkemedlets godkännande förekommit många rapporter om faktorer hos patienter som man vet är förknippade med pankreatit, t.ex. förhöjda triglycerider (se avsnitt 4.4), gallsten och alkoholkonsumtion.

Ytterligare information

Det finns endast begränsade data för kvetiapin i kombination med valproat eller litium vid behandling av akuta maniska måttliga till svåra episoder. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl (se avsnitt 4.8 och 5.1). Dessa data visade på en additiv effekt vid vecka 3.

Laktos

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

Natrium

Quetiapine Accord tabletter 50 mg innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s är näst intill "natriumfritt".

Quetiapine Accord tabletter 400 mg innehåller 27 mg natrium per tablett, motsvarande 1,35 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Felaktig användning och missbruk

Fall av felaktig användning och missbruk har rapporterats. Försiktighet kan behövas vid förskrivning av kvetiapin till patienter som har haft alkohol- eller drogmissbruk.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mot bakgrund av effekterna av kvetiapin på det centrala nervsystemet, bör försiktighet iakttas vid kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

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 kvetiapin. I en interaktionsstudie på friska frivilliga sågs en 5- till 8-faldig ökning av AUC vid samtidig administrering av kvetiapin (25 mg) och ketokonazol, en CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av kvetiapin och CYP3A4-hämmare är därför kontraindicerat. Grapefruktjuice bör inte konsumeras under behandling med kvetiapin.

I en multipeldosstudie på patienter som utfördes för att utreda farmakokinetiken för kvetiapin givet före och under behandling med karbamazepin (en känd leverenzyminducerare) gav samtidig administrering av karbamazepin upphov till en signifikant ökning av clearance för kvetiapin. Denna ökning av clearance minskade den systemiska exponeringen för kvetiapin (mätt som AUC) till ett medelvärde på 13 % av den exponering som ses vid administrering av enbart kvetiapin. En ännu kraftigare minskning sågs hos vissa patienter. Denna interaktion kan leda till lägre koncentrationer av kvetiapin i plasma, vilket kan försämra effekten av kvetiapin. Samtidig användning av kvetiapin och fenytoin (en annan mikrosomal enzyminducerare) gav kraftigt ökat clearance för kvetiapin med cirka 450 %. Patienter som behandlas med leverenzyminducerare bör endast behandlas med kvetiapin om läkaren anser att nyttan med kvetiapin överväger riskerna med att avbryta behandlingen med leverenzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av inducerardosen sker gradvis och att leverenzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t.ex. natriumvalproat) (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för kvetiapin förändrades inte signifikant vid samtidig administrering med det antidepressiva medlet imipramin (en känd CYP2D6-hämmare) eller fluoxetin (en känd CYP3A4- och CYP2D6-hämmare).

Farmakokinetiken för kvetiapin förändrades inte signifikant vid samtidig administrering av de antipsykotiska preparaten risperidon eller haloperidol. Vid samtidig användning av kvetiapin och tioridazin sågs en ökning av kvetiapin-clearance med cirka 70 %.

Farmakokinetiken för kvetiapin påverkades inte vid samtidig administrering av cimetidin.

Farmakokinetiken för litium påverkades inte av samtidig administrering av kvetiapin.

I en 6-veckors randomiserad studie av litium och kvetiapin jämfört med placebo och kvetiapin 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 kvetiapin påverkades inte i någon kliniskt relevant utsträckning vid samtidig administrering. En retrospektiv studie på barn och ungdomar som fick valproat, kvetiapin 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 iaktas när kvetiapin används tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka elektrolytrubbningar eller öka QT-intervallet.

Falska positiva resultat i enzymimmunoassayer för metadon och tricykliska antidepressiva har rapporterats hos patienter som behandlats med kvetiapin. 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. mellan 300–1 000 graviditeter), 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 reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Quetiapine Accord ska därför endast ges under graviditet om nytta överväger de potentiella riskerna.

Tredje trimestern

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive kvetiapin) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan varieras i svårighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd och ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

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

Fertilitet

Effekterna av kvetiapin 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).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av de primära CNS-effekterna kan kvetiapin påverka aktiviteter som kräver mental vakenhet. 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 kvetiapin ($\geq 10\%$) 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 av de biverkningar som förknippas med behandling med kvetiapin anges i tabellen nedan (tabell 1) enligt formatet rekommenderat av "Council for International Organisations of Medical Sciences" (CIOMS III Working Group; 1995).

Tabell 1 Biverkningar förknippade med kvetiapinbehandling

Biverkningsfrekvenserna indelas på följande sätt: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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>Blodet och lymf-systemet</i>	Sänkt hemoglobinnivå ²²	Leukopeni ^{1, 28} , minskat neutrofilantal, ökat eosinofilantal ²⁷	Neutropeni ¹ , trombocytopeni, anemi, minskat trombocytantal ¹³	Agranulocytos ²⁶		
<i>Immun-systemet</i>			Överkänslighet (inklusive allergiska hudreaktioner)		Anafylaktisk reaktion ⁵	
<i>Endokrina systemet</i>		Hyperprolaktinemi ¹⁵ , minskning av total T_4 ²⁴ , minskning av fritt T_4 ²⁴ , minskning av total T_3 ²⁴ , ökning av TSH ²⁴	Minskning av fritt T_3 ²⁴ , hypotyreoos ²¹		Inadekvat sekretion av anti-diuretiskt hormon	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Förhöjda triglyceridnivåer i serum ^{10, 30} , Förhöjt total-kolesterol (främst LDL-kolesterol) ¹¹	Ökad aptit, förhöjd blodglukosnivå till hyperglykemi ^{6, 30}	Hypонатremi ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} Försämring av befintlig diabetes	Metabolt syndrom ²⁹		

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	, 30 Sänkt HDL-kolesterol ^{17, 30} Viktökning ^{8, 30}					
<i>Psykiatriska tillstånd</i>		Drömstörning och mar-drömmar, suicid-tankar och suicid-beteende ²⁰		Somnambulism och relaterade reaktioner som att prata i sömnen och sömn-relaterade ätstörningar		
<i>Centrala och perifera nerv-systemet</i>	Yrsel ^{4, 16} , somnolens ^{2, 16} , huvudvärk, extra-pyramidala symtom ^{1, 21}	Dysartri	Kramper ¹ , restless legs-syndrom, tardiv dyskinesi ^{1, 5} , synkope ^{4, 16} förvirrings-tillstånd			
<i>Hjärtat</i>		Takykardi ⁴ , palpitationer ²³	QT-förlängning ^{1, 12, 18} , bradykardi ³²			Kardio-myopati, myokardit
<i>Ögon</i>		Dimsyn				
<i>Blodkär</i>		Ortostatisk hypotoni ^{4, 16}		Venös trombo-embolism ¹		Stroke ³³
<i>Andningsvägar, bröstorg och media-stinum</i>		Dyspné ²³	Rinit			
<i>Magtarm-kanalen</i>	Muntorrhet	Förstoppning, dyspepsi, kräkningar ²⁵	Dysfagi ⁷	Pankreatit ¹ , tarm-obstruktion/ileus		

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjt alanin-amino-transferas (ALAT) i serum ³ , förhöjt gamma-GT ³	Förhöjt aspartat-amino-transferas (ASAT) i serum ³	Gulsot ⁵ , hepatit		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					Angio-ödem ⁵ , Stevens-Johnsons syndrom ⁵	Toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, akut generaliserad exanthema pustulos (AGEP), Läkemedels utlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), kutan vaskulit
<i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>					Rabdo-myolys	
<i>Njurar och urinvägar</i>			Urin-retention			
<i>Graviditet, puerperium och perinatal-period</i>						Neonatalt utsättnings-syndrom ³¹
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Sexuell dysfunktion	Priapism, galaktorré, bröst-svullnad, menstruationsrubbning		

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Utsättnings-symtom ^{1,9}	Mild asteni, perifert ödem, irritabilitet, feber		Malignt neuro-leptika-syndrom ¹ , hypotermi		
Under-sökningar och prov-tagningar				Förhöjt kreatin-fosfokinas i blod ¹⁴		

- (1) Se avsnitt 4.4.
- (2) Somnolens kan inträffa, vanligen under de första två behandlingsveckorna, och försvinner vanligen vid fortsatt administrering av kvetiapin.
- (3) Asymtomatiskt förhöjda serumtransaminaser (ALT, AST) (förändring från normal till $\geq 3 \times$ ULN oavsett tidpunkt) eller gamma-GT-nivåer har observerats hos vissa patienter som behandlats med kvetiapin. Dessa förhöjningar var vanligtvis reversibla vid fortsatt behandling med kvetiapin.
- (4) Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan kvetiapin ofta inducera ortostatisk hypotoni, med yrsel, takykardi och, hos vissa patienter, synkope, särskilt under den inledande dositeringsperioden. (Se avsnitt 4.4.)
- (5) Frekvensberäkningen av dessa biverkningar utgår endast från data som erhållits efter godkännande för försäljning.
- (6) Fastebloodglukos på ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller icke fastande blodglukos på ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vid minst ett tillfälle.
- (7) Ökad förekomst av dysfagi vid behandling med kvetiapin jämfört med placebo har endast observerats i kliniska studier av bipolär depression.
- (8) Baserat på $> 7\%$ ökning i kroppsvikt från baslinjen. Förekommer huvudsakligen under behandlingens första veckor hos vuxna.
- (9) Följande utsättningssymtom observerades mest frekvent i akuta placebokontrollerade kliniska studier 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 ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) vid minst ett tillfälle (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patienter < 18 år) vid minst ett tillfälle.
- (11) Kolesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patienter < 18 år) vid minst ett tillfälle. En ökning med ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) av LDL-kolesterolet observerades mycket ofta. Genomsnittlig förändring hos patienter med denna förhöjning var $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Se texten nedan.
- (13) Trombocyter $\leq 100 \times 10^9/l$ vid minst ett tillfälle.
- (14) Baserat på biverkningsrapporter från kliniska studier av förhöjt kreatinfosfokinas som inte var kopplat till malignt neuroleptikasyndrom.
- (15) Prolaktinnivåer (patienter > 18 år): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) hos män; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) hos kvinnor; oavsett tidpunkt.
- (16) Kan leda till fall.
- (17) HDL-kolesterol: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) hos män; < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) hos kvinnor; oavsett tidpunkt.
- (18) Förekomsten av patienter med QTc-förändring från < 450 msek till ≥ 450 msek med en ökning på ≥ 30 msek. I placebokontrollerade kliniska studier med kvetiapin var den genomsnittliga

förändringen och förekomsten av patienter med en kliniskt signifikant förändring jämförbar med placebo.

- (19) Förskjutning från > 132 mmol/l till ≤ 132 mmol/l vid minst ett tillfälle.
- (20) Fall av självmordstankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med kvetiapin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4 och 5.1).
- (21) Se avsnitt 5.1.
- (22) 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 kvetiapinpatienterna i samtliga studier inklusive öppna studier. För dessa patienter var den genomsnittliga maximala sänkningen av hemoglobin oberoende av tidpunkt -1,50 g/dl.
- (23) Dessa rapporter förekom ofta i samband med takykardi, yrsel, ortostatisk hypotoni och/eller underliggande kardiovaskulär/respiratorisk sjukdom.
- (24) Baserat på förändring från normal till potentiellt kliniskt signifikant värde vid varje given tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar i totalt T_4 , fritt T_4 , totalt T_3 och fritt T_3 definieras som $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) och förändringen i TSH är > 5 mIE/l vid varje given tidpunkt.
- (25) Baserat på den ökade förekomsten av kräkningar hos äldre patienter (≥ 65 år).
- (26) Baserat på förändring av antal neutrofiler från $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline 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 prövningar med kvetiapin (se avsnitt 4.4).
- (27) Baserat på förändringar från normalt värde vid studiestart till ett potentiellt kliniskt betydelsefullt värde vid någon tidpunkt efter studiestart i alla studier. Förändringar i antalet eosinofiler definieras som $> 1 \times 10^9$ celler/l oberoende av tidpunkt.
- (28) Baserat på förändringar från normalt värde vid studiestart till ett potentiellt kliniskt betydelsefullt värde vid någon tidpunkt efter studiestart i alla studier. Förändringar i antalet vita blodkroppar definieras som $\leq 3 \times 10^9$ celler/l oberoende av tidpunkt.
- (29) Baserat på biverkningsrapporter om metabolt syndrom från alla kliniska studier med kvetiapin.
- (30) Hos vissa patienter observerades en försämring av mer än en av de metabola faktorerna vikt, blodglukos och blodfetter i kliniska studier (se avsnitt 4.4).
- (31) Se avsnitt 4.6.
- (32) Kan uppkomma vid eller strax efter påbörjad behandling och orsaka hypotoni och/eller synkope. Frekvens baserad på biverkningsrapporter för bradykardi och relaterade händelser i samtliga kliniska studier med kvetiapin.
- (33) Baserat på en retrospektiv icke-randomiserad epidemiologisk studie.

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

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 kvetiapinbehandling.

Pediatrik 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 inte har identifierats i den vuxna populationen.

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

Biverkningsfrekvenserna indelas på följande sätt: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Endokrina systemet	Förhöjda prolaktinvärden ¹	
Metabolism och nutrition	Ökad aptit	
Centrala och perifera nervsystemet	Extrapyramidala symtom ^{3,4}	Synkope
Blodkärll	Blodtryckshöjning ²	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Rinit
Magtarmkanalen	Kräkningar	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Irritabilitet ³

1. Prolaktinvärden (patienter < 18 år): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) hos män; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) hos kvinnor, oavsett tidpunkt. Mindre än 1 % av patienterna uppvisade prolaktinvärden > 100 µg/l.
2. Baserat på förändringar över kliniskt signifikanta tröskelvärden (anpassade från kriterierna från 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. Obs! Frekvensen överensstämmer med den som observerats hos vuxna, men 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Symtom

I allmänhet utgjorde de rapporterade symtomen resultatet av en förstärkning av substansens kända farmakologiska effekter, d.v.s. dåsigheit och sedering, takykardi, hypotoni och antikolinerga effekter. Överdosing kan leda till QT-förlängning, krampanfall, status epilepticus, rabdomyolys, andningsdepression, urinretention, förvirring, delirium och/eller agitation, koma och död. Hos patienter med befintlig svår kardiovaskulär sjukdom kan risken för effekterna av överdosing vara förhöjd. (Se avsnitt 4.4, Ortostatisk hypotoni.)

Hantering av överdosing

Det finns ingen specifik antidot mot kvetiapin. Vid svåra symtom bör möjligheten att flera läkemedel är involverade utredas. Intensivvårdsbehandling rekommenderas, inklusive 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-avvikelse. Använd inte fysostigmin vid arytmier, någon grad av hjärtblock eller QRS-breddning.

Förebyggande av absorption vid överdos har inte har utretts, men magsköljning kan övervägas vid svår förgiftning och om möjligt inom en timme efter intagande. Administrering av aktivt kol bör övervägas.

Vid överdosering av kvetiapin ska refraktär hypotoni behandlas på lämpligt sätt, till exempel genom intravenös tillförsel av vätska och/eller sympatomimetiska medel. Adrenalin och dopamin bör undvikas, eftersom betastimulering kan förvärra hypotoni i samband med kvetiapininducerad alfablockad.

Noggrann medicinsk övervakning bör fortgå tills patienten återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika; diazepiner, oxazepiner och tiazepiner, ATC-kod: N05AH04

Verkningsmekanism

Kvetiapin är ett atypiskt antipsykotikum. Kvetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norkvetiapin samverkar med flera neurotransmitter-receptorer. Kvetiapin och norkvetiapin har affinitet till serotonin (5HT₂)-, dopamin D₁- och D₂-receptorer i hjärnan. Denna kombination av receptorantagonism, med en högre selektivitet för 5HT₂- jämfört med D₂-receptorer, förmodas medverka till kvetiapins kliniska antipsykotiska egenskaper och låga extrapyramidala biverkningar (EPS) jämfört med typiska antipsykotika. Kvetiapin och norkvetiapin har ingen märkbar affinitet till bensodiazepinreceptorer men hög affinitet till histaminerga och adrenerga alfa₁-receptorer och måttlig affinitet till adrenerga alfa₂-receptorer. Kvetiapin har också låg eller ingen affinitet för muskarina receptorer, medan norkvetiapin har måttlig till hög affinitet till flera olika muskarina receptorer, vilket kan förklara antikolinerga (muskarina) effekter. Norkvetiapins hämning av NET och partiella agonisteffekt på 5HT_{1A}-receptorer kan bidra till den terapeutiska effekten hos kvetiapin som ett antidepressivum.

Farmakodynamisk effekt

Kvetiapin var aktivt i antipsykotiska aktivitetstest, såsom "betingat undvikande" (conditioned avoidance). Det motverkar också effekten av dopaminagonister, antingen beteendemässigt eller elektrofysiologisk mätta, och ökar koncentrationen av dopaminmetaboliter, ett neurokemiskt index för D₂-receptorblockad.

I prekliniska tester som utfördes för att undersöka riskerna för EPS, skiljde sig kvetiapin från typiska antipsykotika och hade en atypisk profil. Kvetiapin ger inte upphov till dopamin D₂-receptor-hypersensitivitet efter kronisk administrering. Kvetiapin ger endast svag katalepsi vid effektiva D₂-receptorblockerande doser. Kvetiapin uppvisar selektivitet för det limbiska systemet genom att skapa en depolariserande blockad av mesolimbiska men inte nigrostriatala dopamininnehållande neuroner efter kronisk administrering. Kvetiapin uppvisar minimal benägenhet för dystoni hos haloperidolsensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebusapor efter både akut och kronisk administrering. (se avsnitt 4.8.)

Klinisk effekt

Schizofreni

I tre placebokontrollerade kliniska studier på patienter med schizofreni, där varierade doser av kvetiapin användes, var det inga skillnader mellan kvetiapin- och placebogrupperna vad gäller förekomst av EPS eller samtidig användning av antikolinergika. En placebokontrollerad studie som utvärderade fasta doser av kvetiapin i intervallet 75 till 750 mg/dag visade inga tecken på en ökning av EPS eller samtidig användning av antikolinergika. Långtidseffekten av Quetiapine Accord tabletter på prevention av schizofreniåterfall har inte verifierats i blindade kliniska studier. I öppna studier på patienter med schizofreni var kvetiapin effektivt för att bibehålla den kliniska förbättringen under fortsatt behandling hos patienter som uppvisade ett initialt behandlingssvar. Detta tyder på viss långtidseffekt.

Bipolär sjukdom

I fyra placebokontrollerade kliniska studier som utvärderade doser av kvetiapin upp till 800 mg/dag för behandling av måttliga till svåra maniska episoder, två vardera med monoterapi och som kombinationsbehandling till litium eller divalproex, var det inga skillnader mellan kvetiapin- och placebogrupperna vad gäller förekomst av EPS eller samtidig användning av antikolinergika.

Vid behandling av maniska måttliga till svåra episoder i två monoterapistudier, visade sig kvetiapin vara effektivare än placebo med avseende på reduktion av maniska symtom vid behandlingsvecka 3 och 12. Det finns inga data från långtidsstudier som visar att kvetiapin är effektivt för att förhindra efterföljande maniska eller depressiva episoder. Data från kombinationsbehandling med kvetiapin och valproat eller litium vid akuta måttliga till svåra maniska episoder (vid behandlingsvecka 3 och 6) är begränsad. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl. Additiv effekt visades i 3:e behandlingsveckan. En andra studie visade inte någon additiv effekt i 6:e behandlingsveckan.

Den genomsnittliga mediansdosen av kvetiapin den sista veckan hos patienter som svarade på behandlingen var cirka 600 mg/dag och cirka 85 % av de som svarade låg i dosintervallet 400 till 800 mg/dag.

I fyra kliniska studier, med 8 veckors behandling av patienter med måttliga till svåra depressiva episoder vid bipolär sjukdom av typ I- eller II var kvetiapintabletter 300 mg och 600 mg signifikant överlägsna placebo för de relevanta effektmåten: genomsnittlig förbättring enligt MADRS och för behandlingssvar definierat som minst 50 % förbättring i totalpoäng på MADRS-skalan från baslinjen. Det var ingen skillnad i effektstyrka mellan patienter som fick 300 mg kvetiapintabletter och de som fick 600 mg.

I två av dessa studier visade det sig vid uppföljning att långtidsbehandling av patienter som svarat på kvetiapintabletter 300 mg eller 600 mg var effektivare än placebo med avseende på depressiva symtom, men inte med avseende på maniska symtom.

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

I en 6-veckors, randomiserad studie av litium och kvetiapintabletter jämfört med placebo och kvetiapintabletter hos vuxna patienter med akut mani var skillnaden i genomsnittlig förbättring av YMRS mellan gruppen med litium som tillägg och gruppen med placebo som tillägg 2,8 poäng och skillnaden i % som svarade (definierad som 50 % förbättring från baseline för 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 kvetiapin överlägset placebo med avseende på att öka tiden till återfall (maniska, depressiva eller blandade episoder) hos patienter med bipolär sjukdom av typ I. Antalet patienter med stämningshändelse var 91 (22,5 %) i kvetiapingruppen, 208 (51,1 %) i placebogrupperna respektive 95 (26,1 %) i litiumgruppen. Hos patienter som svarade på kvetiapin, verkade resultaten vid jämförelse mellan fortsatt behandling med kvetiapin och övergång till litium visa att övergång till litium inte ledde till ökad tid till återfall av stämningshändelse.

Kliniska studier har visat att kvetiapin är effektivt vid schizofreni och mani när det ges två gånger dagligen, även om kvetiapin har en farmakokinetisk halveringstid på cirka 7 timmar. Detta stöds ytterligare av data från en PET-studie (positronemissionstomografi), som visade att 5HT₂- och D₂-receptorbindningsgraden för kvetiapin kvarstår i upp till 12 timmar. Säkerheten och effekten för högre doser än 800 mg/dag har inte utvärderats.

Klinisk säkerhet

I placebokontrollerade korttidsstudier av schizofreni och bipolär mani var den samlade förekomsten av extrapyramidala symtom jämförbar med placebo (schizofreni: 7,8 % för kvetiapin och 8,0 % för placebo; bipolär mani: 11,2 % för kvetiapin och 11,4 % för placebo). I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier på egentlig depression och bipolär depression sågs högre förekomst av extrapyramidala symtom hos kvetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symtom 8,9 % för kvetiapin jämfört med 3,8 % för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symtom 5,4 % för kvetiapintabletter och 3,2 % för placebo. I en placebokontrollerad korttidsstudie med monoterapi av äldre patienter med egentlig depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symtom 9,0 % för kvetiapin depottabletter och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression översteg förekomsten av de individuella biverkningarna (t.ex. akatisi, extrapyramidala symtom, tremor, dyskinesi, dystoni, rastlöshet, ofrivilliga muskelsammandragningar, psykomotorisk hyperaktivitet och muskelstelhet) inte 4 % i någon behandlingsgrupp.

I placebokontrollerade korttidsstudier (i intervall på 3-8 veckor) med fast dos (50 mg/dag till 800 mg/dag) varierade den genomsnittliga viktökningen för kvetiapinbehandlade 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. Andelen kvetiapinbehandlade 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.

En 6-veckors, randomiserad studie av litium och kvetiapintabletter jämfört med placebo och kvetiapintabletter hos vuxna patienter med akut mani indikerade att kombinationen av kvetiapintabletter och litium leder till fler biverkningar (63 % mot 48 % för kvetiapintabletter 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 kvetiapintabletter med litium som tillägg (12,7 %) jämfört med gruppen med kvetiapintabletter 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 (≥ 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 kvetiapin, följt av en randomiserad utsättningsperiod under vilken patienterna randomiserades till kvetiapin eller placebo. För patienter som randomiserades till kvetiapin 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 cerebrovaskulära biverkningar per 100 patientår inte högre för kvetiapinbehandlade patienter än för placebobehandlade patienter.

I samtliga placebokontrollerade korttidsmonoterapistudier på patienter med en baslinje för neutrofilantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$ var incidensen för åtminstone en förändring till ett neutrofilantal på $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % hos patienter som behandlades med kvetiapin, jämfört med 1,5 % hos patienter som behandlades med placebo. Förekomsten av förändringar till $> 0,5$ - $< 1,0 \times 10^9/l$ var samma (0,2 %) hos patienter som behandlades med kvetiapin som hos placebobehandlade patienter. I alla kliniska studier (placebokontrollerade studier, öppna studier, studier med aktiv jämförelsearm) på patienter med ett neutrofilantal vid baslinjen på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var incidensen för åtminstone en förändring till ett neutrofilantal på $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % och för en förändring till ett neutrofilantal på $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % hos patienter behandlade med kvetiapin.

Kvetiapinbehandling associerades med dosrelaterade minskningar av tyreoidhormon. Förekomsten av förändringar av TSH var 3,2 % för kvetiapin jämfört med 2,7 % för placebo. Förekomsten av motsvarande, potentiellt kliniskt signifikanta förändringar av T_3 eller T_4 och TSH i dessa studier var sällsynta och de observerade förändringarna av nivåerna av tyreoidhormon var inte förknippade med kliniskt symtomatisk hypotyreos. Reduktionen av totalt och fritt T_4 var som störst under de första sex veckorna av kvetiapinbehandlingen, och ingen ytterligare sänkning sågs under fortsatt behandling. I omkring 2/3 av fallen associerades avbruten kvetiapinbehandling med en återgång av effekterna på totalt och fritt T_4 , oavsett behandlingens längd.

Katarakt/grumling av linsen

I en klinisk prövning för att utvärdera den kataraktogena potentialen hos kvetiapin (200-800 mg/dag) jämfört med risperidon (2-8 mg) hos patienter med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom, var andelen patienter med ökad grad av linsgrumlighet inte högre för kvetiapin (4 %) jämfört med risperidon (10 %) hos patienter med åtminstone 21 månaders exponering.

Pediatrisk population

Klinisk effekt

Effekt och säkerhet för kvetiapin 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 kvetiapin. Behandlingen med kvetiapintabletter 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 om 100 mg/dag, administrerat två eller tre gånger dagligen.

I manistudien var minstakvadratmedelvärde för förändringen från baslinjen av totalpoäng på YMRS (aktiv minus placebo) -5,21 för kvetiapintabletter 400 mg/dag och -6,56 för kvetiapintabletter 600 mg/dag. Svansfrekvensen (YMRS-förbättring ≥ 50 %) var 64 % för kvetiapintabletter 400 mg/dag, 58 % för 600 mg/dag och 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var minstakvadratmedelvärde för förändringen från baslinjen av totalpoäng på PANSS (aktiv minus placebo) -8,16 för kvetiapintabletter 400 mg/dag och -9,29 för kvetiapintabletter 800 mg/dag. Varken lågdos- (400 mg/dag) eller högdosregim (800 mg/dag) med kvetiapin överträffade placebo i fråga om andelen patienter som uppnådde svar, definierat som ≥ 30 % sänkning

från baslinjen av totalpoängen på PANSS. Både vid mani och vid schizofreni ledde högre doser till numeriskt lägre svarsfrekvenser.

I en tredje placebokontrollerad korttidsstudie med kvetiapintabletter 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 kvetiapin 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 ≥ 7 % av vikten vid baseline 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 stod på kvetiapin vid tidpunkten för händelsen.

Långsiktig säkerhet

En 26-veckors öppen fortsättning på de akuta studierna (n = 380 patienter), med en flexibel dos kvetiapintabletter på 400–800 mg/dag, tillhandahöll ytterligare säkerhetsdata. Blodtryckshöjningar rapporterades hos barn och ungdomar och 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 baslinjen för kroppsmasseindex (BMI) som ett mått på en kliniskt signifikant förändring; 18,3 % av de patienter som behandlades med kvetiapin i minst 26 veckor uppfyllde detta kriterium.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Kvetiapin absorberas väl och metaboliseras i stor utsträckning efter oral administration. Biotillgängligheten för kvetiapin påverkas inte signifikant av administrering med mat. Den högsta molära koncentrationen av den aktiva metaboliten norkvetiapin vid steady-state var 35 % av koncentrationen som observerades för kvetiapin. Farmakokinetiken för kvetiapin och norkvetiapin är linjär över det godkända dosintervallet.

Distribution

Kvetiapin binds till cirka 83 % till plasmaproteiner.

Metabolism

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

Undersökningar *in vitro* visade att CYP3A4 är det primära enzym som svarar för cytokrom P450-medierad metabolism av kvetiapin. Norkvetiapin bildas och utsöndras huvudsakligen via CYP3A4.

Cirka 73 % av radioaktiviteten utsöndras i urin och 21 % i faeces. Kvetiapin och flera av dess metaboliter (inklusive norkvetiapin) har påvisats vara svaga hämmare av humana cytokrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- och 3A4-aktiviteter *in vitro*. CYP-hämning *in vitro* observeras endast vid koncentrationer som är cirka 5-50 gånger 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 kvetiapin och andra läkemedel skulle resultera i kliniskt signifikant hämning av cytokrom P450-metabolism av det andra läkemedlet. Djurstudier tyder på att kvetiapin kan inducera cytokrom P450-enzym. I en specifik interaktionsstudie på psykotiska patienter påvisades dock inte någon ökning av cytokrom P450-aktivitet efter administrering av kvetiapin.

Eliminering

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

Särskilda populationer

Kön

Farmakokinetiken för kvetiapin skiljer sig inte mellan män och kvinnor.

Äldre

Genomsnittlig clearance för kvetiapin hos äldre är cirka 30–50 % lägre än hos personer i åldern 18–65 år.

Nedsatt njurfunktion

Genomsnittlig plasmaclearance reducerades med cirka 25 % hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mindre än 30 ml/min/1,73 m²). Individuella clearancevärden för dessa patienter låg dock inom intervallet för patienter med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data samlades in från 9 barn mellan 10 och 12 år och 12 ungdomar som stod på steady-state-behandling med 400 mg kvetiapin två gånger dagligen. Vid steady-state motsvarade de dosnormaliserade plasmanivåerna av moderssubstansen kvetiapin hos barn och ungdomar (10–17 år) generellt sett nivåerna hos vuxna. C_{max} hos barn låg dock i den övre delen av det intervall som observerats hos vuxna. Jämfört med vuxna var AUC och C_{max} för den aktiva metaboliten, norkvetiapin, högre, cirka 62 % respektive 49 % hos barn (10–12 år) och 28 % respektive 14 % hos ungdomar (13–17 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Hos råttor sågs pigmentfällning i tyreoida, hos cynomolgusapa 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 katarakt/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

Natriumstärkelseglykolat

Kalciumvätefosfatdihydrat

Povidon

Cellulosa mikrokristallin

Magnesiumstearat

Filmdragering:

50 mg:

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

400 mg

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 mg

PVC/aluminium-blister i förpackningsstorlekar om 10, 20, 30, 50, 60 och 100 tabletter

400 mg

PVC/aluminium-blister i förpackningsstorlekar om 10, 20, 50, 60 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg 61486
400 mg 61487

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-01-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-07