

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Quetiapine Viatris 50 mg depottabletter
Quetiapine Viatris 150 mg depottabletter
Quetiapine Viatris 200 mg depottabletter
Quetiapine Viatris 300 mg depottabletter
Quetiapine Viatris 400 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 57,5 mg kvetiapinfumarat motsvarande 50 mg kvetiapin.
En depottablett innehåller 172,6 mg kvetiapinfumarat motsvarande 150 mg kvetiapin.
En depottablett innehåller 230,2 mg kvetiapinfumarat motsvarande 200 mg kvetiapin.
En depottablett innehåller 345,3 mg kvetiapinfumarat motsvarande 300 mg kvetiapin.
En depottablett innehåller 460,4 mg kvetiapinfumarat motsvarande 400 mg kvetiapin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Quetiapine Viatris 50 mg innehåller 14 mg laktos.
Quetiapine Viatris 150 mg innehåller 43 mg laktos.
Quetiapine Viatris 200 mg innehåller 57 mg laktos.
Quetiapine Viatris 300 mg innehåller 85 mg laktos.
Quetiapine Viatris 400 mg innehåller 114 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Quetiapine Viatris 50 mg depottabletter är vita till benvita, runda, bikonvexa och präglade med "50" på ena sidan. Måtten är cirka 7,1 mm och 3,2 mm.
Quetiapine Viatris 150 mg depottabletter är vita till benvita, avlånga, bikonvexa och präglade med "150" på ena sidan. Måtten är cirka 13,6 mm, 6,6 mm och 4,2 mm.
Quetiapine Viatris 200 mg depottabletter är vita till benvita, avlånga, bikonvexa och präglade med "200" på ena sidan. Måtten är cirka 15,2 mm, 7,7 mm och 4,8 mm.
Quetiapine Viatris 300 mg depottabletter är vita till benvita, avlånga, bikonvexa och präglade med "300" på ena sidan. Måtten är cirka 18,2 mm, 8,2 mm och 5,4 mm.
Quetiapine Viatris 400 mg depottabletter är vita till benvita, ovala, bikonvexa och präglade med "400" på ena sidan. Måtten är cirka 20,7 mm, 10,2 mm och 6,3 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Quetiapine Viatris är indicerat för:

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

- 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 Viatriis (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 Viatriis 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 Viatriis ska tas till natten. Den totala dygnsdosen för de 4 första dagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4). Rekommenderad daglig dos är 300 mg. I kliniska studier sågs ingen ytterligare behandlingsfördel för gruppen som fick 600 mg jämfört med gruppen som fick 300 mg (se avsnitt 5.1). På individnivå kan dock, för enskilda patienter, ett bättre behandlingsresultat uppnås med 600 mg. 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 200 mg kan övervägas vid eventuella toleransproblem på individnivå.

För att förhindra återfall vid bipolär sjukdom

För att förhindra återfall i maniska, depressiva eller blandade episoder ska patienter, som svarat på behandling med Quetiapine Viatriis 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 depressiva episoder vid egentlig depression

Quetiapine Viatriis ska tas före sänggående. 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.

Byte från kvetiapinIR-tabletter

För en enklare dosering kan patienter som står på uppdelade doser av kvetiapin-tabletter med omedelbar frisättning byta till Quetiapine Viatriis depottabletter med samma totala dagliga dos taget en gång dagligen. Individuell dosjustering kan bli nödvändig.

Äldre

Liksom andra antipsykotika och antidepressiva bör Quetiapine Viatriis användas med försiktighet av äldre, särskilt i början av behandlingen. Titreringshastigheten för Quetiapine Viatriis kan behöva vara långsammare och doserna lägre än vad som används till yngre patienter. Medelplasmaclearance för kvetiapinvar 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 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, skall 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 för patienter över 65 år med depressiva episoder vid bipolär sjukdom.

Pediatrik population

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Quetiapine Viatris ska därför användas med försiktighet av patienter med känd leverfunktionsnedsättning, särskilt i början av behandlingen. Patienter med 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.

Administreringssätt

Quetiapine Viatris ska administreras en gång per dag, utan föda. Tabletterna ska sväljas hela och får inte delas, tuggas eller krossas eftersom beläggningen syftar till att säkerställa en förlängd frisättning (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom Quetiapine Viatris 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

Kvetiapinrekommenderas 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 serumprolaktin, kräkningar, rinit och synkope) eller kan få andra konsekvenser för barn och ungdomar (extrapyramidala symtom och irritabilitet), och en biverkning identifierades som ej tidigare hade setts i studierna på vuxna (blodtryckshöjning). Man såg även förändringar i sköldkörtelns funktion i tester hos barn och ungdomar.

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

I placebokontrollerade kliniska studier på barn och ungdomar var kvetiapin associerat med 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 är förknippade med en ökad risk för suicidtankar, självskadebeteende och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första veckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten följas noggrant tills dess att förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen.

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

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

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

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

I placebokontrollerade korttidsstudier av patienter med depressiva episoder vid bipolära sjukdomar observerades en ökad risk för självmordsrelaterade händelser hos unga vuxna patienter (yngre än 25 år) som behandlades med kvetiapin 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 kvetiapin och 1,3 % (1/75) för placebo. En populationsbaserad retrospektiv studie av kvetiapin 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 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 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 depressiv episod vid bipolär sjukdom och egentlig depression (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. Symtom 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 liknande symtom, såsom sedering (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 får en betydande somnolens kan behöva mer frekvent läkarkontakt i minst 2 veckor från tillslag av somnolens eller till dess att symtomen avtar, och utsättning av behandlingen kan övervägas.

Ortostatisk hypotension

Kvetiapinbehandling 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. Man ska därför råda patienterna att vara försiktiga tills de känner till de eventuella biverkningarna av medicineringen.

Kvetiapin ska användas med försiktighet av patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom och av patienter som är predisponerade för hypotoni. Dosreduktion eller långsammare titreringshastighet bör övervägas om patienten får ortostatisk hypotension, särskilt för 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.

Kramper

I kontrollerade kliniska studier sågs ingen skillnad i incidensen av kramper för patienter behandlade med kvetiapin eller placebo. Det finns inga tillgängliga data för incidensen av kramper hos patienter som tidigare har haft krampanfall. Liksom med andra antipsykotika bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med kramper i anamnesen (Se avsnitt 4.8).

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

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 detta fall bör kvetiapin sättas ut och lämplig medicinsk behandling ges.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Quetiapine Viatrix 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 i rapporterats i kliniska studier med kvetiapin. De flesta fallen av svår neutropeni har uppkommit inom de första behandlingsmånaderna. Det fanns inget tydligt dossamband. Erfarenhet efter marknadsintroduktion har visat att vissa fall var fatala. Möjliga riskfaktorer för neutropeni inkluderar befintlig låg halt av vita blodkroppar och tidigare läkemedelsinducerad neutropeni. Vissa fall förekom dock hos patienter utan befintliga riskfaktorer.

Behandling med kvetiapin ska avbrytas hos patienter med neutrofilantal $<1,0 \times 10^9/l$. Patienterna ska observeras med avseende på tecken och symtom på infektion och neutrofilantalet ska följas (tills det överstiger $1,5 \times 10^9/l$) (se avsnitt 5.1).

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 uppträdande av 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 på 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 som andra läkemedel med 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 även avsnitt 4.5.

Samtidig administrering av kvetiapin och en kraftfull inducerare av leverenzym, såsom karbamazepin eller fenytoin, sänker avsevärt plasmakoncentrationen av kvetiapin. Detta kan påverka effekten av kvetiapin. Behandling med kvetiapin av patienter som använder enzyminducerare bör bara initieras om läkaren anser att fördelarna med kvetiapin överväger riskerna vid ett utsättande av enzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen av enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzymer (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 fatala fall (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en tidigare viktökning rapporterats som kan vara en predisponerande faktor. Adekvat 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 försämrad glukoskontroll. Patientens vikt skall kontrolleras regelbundet.

Lipider

Förhöjda nivåer av triglycerider, LDL- och totalt kolesterol, samt sänkta nivåer av HDL-kolesterol har observerats i kliniska studier med kvetiapin (se avsnitt 4.8). Förändrade lipidnivåer ska hanteras enligt klinisk praxis.

QT-förlängning

I kliniska studier och vid användning i enlighet med produktresumén förknippades inte kvetiapin med en bestående ökning av absoluta QT-intervall. Efter marknadsintroduktion 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 antipsykotiska läkemedel bör man vara försiktig då kvetiapin förskrivs till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller med QT-förlängning i familjehistoriken. Försiktighet bör också iaktas när kvetiapin antingen förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända att förlänga QT-intervallet, eller vid samtidig administrering av neuroleptika, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

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 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. SCAR uppträder vanligen som 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 påbörjad kvetiapinbehandling, vissa DRESS-reaktioner inträffade inom 6 veckor efter påbörjad kvetiapinbehandling. Om tecken och symtom som tyder på dessa svåra hudreaktioner uppstår ska behandling med kvetiapin omedelbart avbrytas och alternativ behandling övervägas.

Utsättning

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

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

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

I en meta-analys med atypiska antipsykotika har det rapporterats att äldre patienter med demensrelaterad psykos löper högre risk att dö jämfört med placebo. I två 10-veckors placebokontrollerade kvetiapinstudier med samma patientgrupp (n=710; medelålder: 83 år; intervall: 56–99 år) var incidensen för mortalitet bland patienter behandlade med kvetiapin 5,5 % jämfört med 3,2 % i placebogruppen. Patienterna i dessa studier dog av en mängd olika skäl, i enlighet med vad som kunde förväntas för denna grupp.

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 åldern >65 år. Detta förhållande 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 med risk för 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 tarmsmotiliteten och/eller kanske inte rapporterar symtom på förstoppning. Patienter med tarmobstruktion/ileus ska behandlas akut och övervakas noga.

Venös tromboembolism (VTE)

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 identifieras före och under behandling med kvetiapin, och förebyggande åtgärder vidtas.

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen. Även om inte samtliga fall i rapporterna efter marknadsintroduktionen uppvisade riskfaktorer, hade många patienter faktorer som är kända att vara förknippade med pankreatit, såsom förhöjda triglyceridnivåer (se avsnitt 4.4), gallsten och alkoholkonsumtion.

Ytterligare information

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

Felaktig användning och missbruk

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

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av kvetiapins primära effekter på centrala nervsystemet, bör kvetiapin användas med försiktighet i kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Kvetiapin 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 är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av kvetiapin. I en interaktionsstudie på friska frivilliga sågs en 5- till 8-faldig ökning av AUC för kvetiapin vid samtidig administrering av kvetiapin (25 mg) och ketokonazol, en hämmare av CYP3A4. Samtidig användning av kvetiapin och hämmare av CYP3A4 är därför kontraindicerat. Det är inte heller rekommenderat att konsumera grapefruktjuice under pågående terapi med kvetiapin.

En multipeldos-studie på patienter utfördes med syfte att fastställa farmakokinetiken för kvetiapin givet före och under behandling med karbamazepin, en känd inducerare av leverenzym. Studien visade att samtidig administrering av karbamazepin signifikant ökar clearance för kvetiapin. Denna ökning av clearance minskade systemisk exponering för kvetiapin (mätt som AUC) till i genomsnitt 13 % av den exponering som ses vid administrering av enbart kvetiapin, och en ännu kraftigare minskning sågs hos vissa patienter. Denna interaktion kan leda till lägre plasmakoncentrationer, vilket kan påverka effekten av kvetiapin. Samtidig användning av kvetiapin och fenytoin (en annan mikrosomal enzyminducerare) gav kraftigt ökat clearance för kvetiapin med ca 450 %. Kvetiapinbehandling av patienter som använder enzyminducerare, bör bara inledas om läkaren anser att fördelarna med kvetiapin överväger risken vid utsättande av behandlingen med enzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t ex natriumvalproat) (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för kvetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av de antidepressiva läkemedlen imipramin (en känd CYP2D6-hämmare) eller fluoxetin (en känd CYP3A4- och CYP2D6-hämmare).

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

Farmakokinetiken för kvetiapin påverkades inte vid samtidig administrering med cimetidin.

Litiums farmakokinetik påverkades inte av samtidig administrering av kvetiapin.

I en 6-veckors, randomiserad studie av litium och kvetiapindepottabletter jämfört med placebo och kvetiapindepottabletter 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 incidens av leukopeni och neutropeni i kombinationsgruppen jämfört med monoterapigrupperna.

Formella interaktionsstudier med ofta använda kardiovaskulära läkemedel har inte genomförts.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Första trimestern

Den måttliga mängd publicerade data som finns 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 reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Kvetiapin ska därför endast ges under graviditet om nyttan 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 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 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 Kvetiapine Viartis 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 den primära CNS-effekten kan kvetiapin 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 kvetiapin ($\geq 10\%$) är somnolens, yrsel, muntorrhet, huvudvärk, 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 kvetiapinbehandling är givna i tabellform nedan (tabell 1) i enlighet med det format som rekommenderas av Council for International Organizations of

Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Tabell 1 Biverkningar förknippade med kvetiapinbehandling

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande: 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).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Sänkt hemoglobinnivå ²²	Leukopeni ^{1, 28} , minskat neutrofilantal, ökat eosinofilantal ²⁷	Neutropeni ¹ , trombocytopeni, anemi, minskat trombocytantal ¹³	Agranulocytos ²⁶		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet (inklusive allergiska hudreaktioner)		Anafylaktisk reaktion ⁵	
<i>Endokrinssystemet</i>		Hyperprolaktinemi ¹⁵ , minskning av totalt T ₄ ²⁴ , minskning av fritt T ₄ ²⁴ , minskning av totalt T ₃ ²⁴ , ökning av TSH ²⁴	Minskning av fritt T ₃ ²⁴ , hypotyroidism ²¹		Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Förhöjda triglyceridnivåer i serum ^{10, 30} , Förhöjt totalkolesterol (främst LDL-kolesterol) ^{11, 30} , Sänkt HDL-kolesterol ^{17, 30} , Viktökning ^{8, 30}	Ökad aptit, blodglukosnivå förhöjd till hyperglykemi ^{6, 30}	Hyponatremi ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1, 5} , försämring av befintlig diabetes	Metabolt syndrom ²⁹		
<i>Psykiatriska tillstånd</i>		Abnorma drömmar och mardrömmar Suicidtankar och suicidbeteende ²⁰		Somnambulism och relaterade reaktioner som att tala i sömnen och sömnrelaterade ätstörningar		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel ^{4, 16} , somnolens ^{2, 16} , huvudvärk, extrapyramidala symtom ^{1, 21}	Dysartri	Kramper ¹ , restless legs (RLS), tardiv dyskinesi ^{1, 56} , synkope ^{4, 16} , förvirrings-tillstånd			

Hjärtat		Takykardi ⁴ , Palpitationer ²³	QT-förläng- ning ^{1, 12, 18} Bradykardi ³²			Kardio- myopati, myokardit
Ögon		Dimsyn				
Blodkärl		Ortostatisk hypotension ^{4, 1} ⁶		Venös trombo- embolism ¹		Stroke ³³
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné ²³	Rinit			
Magtarm-kanalen	Muntorrhet	Förstoppning, dyspepsi, kräkningar ²⁵	Dysfagi ⁷	Pankreatit ¹ , tarmobstruk- tion/ileus		
Lever ochgallvägar		Förhöjt alaninamino- transferas (ALAT) i serum ³ , förhöjt gamma-GT ³	Förhöjt aspartatamino- transferas (ASAT) i serum ³	Gulsot ⁵ ,hepatit		
Hud ochsubkutan vävnad					Angioödem ⁵ , Stevens- Johnsons syndrom ⁵	Toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Läkemedels- utlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), kutan vaskulit
Muskulo- skeletala systemet och bindväv					Rabdomyolys	
Njurar och urinvägar			Urinretention			
Graviditet, puerperium och perinatalperiod						Neonatalt utsättnings- syndrom ³¹
Reproduktions- organ och bröstkörtel			Sexuell dysfunktion	Priapism, galaktorré, bröstsvullnad, menstrua- tionsrubbing		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Utsättnings- symtom ^{1, 9}	Mild asteni, perifert ödem, irritabilitet, feber		Malignt neuroleptika- syndrom ¹ , hypotermi		
Undersökningar och provtagningar				Förhöjt kreatin- fosfokinas i blod ¹⁴		

- (1) Se avsnitt 4.4.
- (2) Somnolens kan inträffa, företrädesvis under de första två behandlingsveckorna och försvinner vanligen vid fortsatt administrering av kvetiapin.
- (3) Asymtomatisk förhöjning (förändring från normal nivå till $>3 \times \text{ULN}$ vid någon tidpunkt) av serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT har observerats hos vissa patienter som behandlats med kvetiapin. Dessa förhöjningar var i de flesta fall reversibla under fortsatt kvetiapinbehandling.
- (4) Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan kvetiapin ofta inducera ortostatisk hypotension, förknippad med yrsel, takykardi och hos vissa patienter synkope. Detta inträffar framförallt under den initiala dositreringsperioden (se avsnitt 4.4)
- (5) Beräkning av frekvens för dessa biverkningar bygger endast på data som erhållits efter marknadsintroduktion av kvetiapintabletter med omedelbar frisättning.
- (6) Fasteblodglukos på $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) eller icke fastande blodglukos på $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) vid åtminstone 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 baseline. Uppkommer främst under behandlingens första veckor hos vuxna.
- (9) Följande utsättningssymtom sågs mest frekvent i akuta placebokontrollerade kliniska studier vid monoterapi, som utvärderade utsättningssymtom: sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och irritabilitet. Incidensen av dessa reaktioner hade minskat signifikant 1 vecka efter utsättning.
- (10) Triglycerider $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (patienter ≥ 18 år) eller $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (patienter <18 år) vid åtminstone ett tillfälle.
- (11) Kolesterol $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (patienter ≥ 18 år) eller $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (patienter <18 år) vid åtminstone ett tillfälle. En ökning av LDL-kolesterolvärdet på $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$) har varit en mycket vanlig observation. Genomsnittlig förändring hos patienter med denna förhöjning var $41,7 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).
- (12) Se nedanstående text.
- (13) Trombocytantal $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$ vid åtminstone ett tillfälle.
- (14) Baserat på biverkningsrapporter från kliniska studier av förhöjt kreatinfosfokinas i blodet som inte var associerat till malignt neuroleptikasyndrom.
- (15) Prolaktinnivåer (patienter med ålder >18 år): $>20 \text{ } \mu\text{g/l}$ ($>869,56 \text{ pmol/l}$) män; $>30 \text{ } \mu\text{g/l}$ ($>1\,304,34 \text{ pmol/l}$) kvinnor oberoende av tidpunkt.
- (16) Kan leda till fall.
- (17) HDL-kolesterol: $<40 \text{ mg/dl}$ ($1,025 \text{ mmol/l}$) för män; $<50 \text{ mg/dl}$ ($1,282 \text{ mmol/l}$) för kvinnor oberoende av tidpunkt.
- (18) Förekomst av patienter som fått QTc-förändring från $<450 \text{ ms}$ till $\geq 450 \text{ ms}$ med en $\geq 30 \text{ ms}$ förlängning. I placebokontrollerade kliniska studier med kvetiapin är den genomsnittliga förändringen och incidensen av patienter med en förändring till en kliniskt signifikant nivå jämförbar med placebo.
- (19) Förändring 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 kvetiapin eller kort tid efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4 och 5.1).
- (21) Se avsnitt 5.1
- (22) En sänkning av hemoglobinvärdet till $\leq 13 \text{ g/dl}$ ($8,07 \text{ mmol/l}$) hos män, $\leq 12 \text{ g/dl}$ ($7,45 \text{ mmol/l}$) hos kvinnor vid minst ett tillfälle förekom hos 11% av kvetiapinpatienterna i samtliga studier inklusive öppna uppföljningsstudier. För dessa patienter var den genomsnittliga maximala sänkningen av hemoglobinvärdet vid någon tidpunkt $-1,50 \text{ g/dl}$.
- (23) Dessa rapporter förekom ofta vid takykardi, yrsel, ortostatisk hypotension och/eller bakomliggande hjärt-/luftvägssjukdom.
- (24) Baserat på förändringar från normalt baselinevärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar av totalt T_4 , fritt T_4 , totalt T_3 och fritt T_3 definieras som $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) och förändring av TSH är $>5 \text{ mIE/l}$ vid någon tidpunkt.
- (25) Baserat på den ökade frekvensen av kräkningar hos äldre patienter (≥ 65 år).
- (26) Baserat på förändring av antal neutrofiler från ett baselinevärde på $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ till $<0,5 \times 10^9/\text{l}$ vid någon tidpunkt under behandlingen och baserat på patienter med svår neutropeni ($<0,5 \times 10^9/\text{l}$) och infektion under alla kliniska studier med kvetiapin (se avsnitt 4.4).
- (27) Baserat på förändringar från normalt baselinevärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar i eosinofilantal definieras som $>1 \times 10^9$ celler/l vid någon tidpunkt.
- (28) Baserat på förändringar från normalt baselinevärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar i Lkc definieras som $\leq 3 \times 10^9$ celler/l vid någon

- 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 lipider i kliniska studier (se avsnitt 4.4).
 - (31) Se avsnitt 4.6.
 - (32) Kan förekomma vid eller nära initiering av behandling och vara förknippad med hypotoni och/eller synkope. Frekvensen baseras på biverkningsrapporter om bradykardi och relaterade händelser i alla kliniska studier med kvetiapin.
 - (33) Baserat på en retrospektiv icke-randomiserad epidemiologisk studie.

Fall med QT-förlängning, ventrikulär arytm, plötslig oförklarlig död, hjärtstillestånd och torsades de pointes har rapporterats vid användning av neuroleptika och är att betrakta som klasseffekter.

Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrols (TEN) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med kvetiapinbehandling.

Pediatrisk population

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

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 enligt följande: 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 ¹	
Metabolism och nutrition	Ökad aptit	
Centrala och perifera nervsystemet	Extrapyramidala symtom ^{3, 4}	Synkope
Blodkär	Blodtryckshöjning ²	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Rinit
Magtarmkanalen	Kräkningar	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Irritabilitet ³

1. Prolaktinnivåer (patienter <18 år): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) pojkar; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) flickor vid valfri tidpunkt. Mindre än 1 % av patienterna fick en höjning till en prolaktinnivå >100 µg/l.
2. Baserat på förändringar över kliniskt signifikanta tröskelvärden (anpassade från kriterierna från amerikanska National Institutes 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. Kommentar: 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

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

Behandling av överdosering

Det finns ingen specifik antidot för kvetiapin. Vid allvarliga symtom bör möjligheten att flera läkemedel är involverade utredas. Intensivvårdsbehandling rekommenderas (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 kvetiapin 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 kvetiapininducerad alfa-blockad.

Noggrann medicinsk övervakning ska fortgå tills patienten återhämtat sig.

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

I fall av överdosering av kvetiapin 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 gumliknande klabbiga konsistens.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika; dibensodiazepiner, dibensoxazepiner, dibensotiazepiner och oxepiner

ATC-kod: N05A H04

Verkningsmekanism

Kvetiapin är ett atypiskt antipsykotikum. Kvetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norkvetiapin interagerar med ett flertal neurotransmittor-receptorer. Kvetiapin och norkvetiapin har affinitet till serotonin (5HT₂)-, dopamin D₁- och D₂-receptorer i hjärnan. Denna kombination av receptorantagonism, med en högre affinitet för 5HT₂- än D₂-receptorer, förmodas medverka till kvetiapins kliniska antipsykotiska egenskaper och låga benägenheten för 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 kvetiapindepottabletter som ett antidepressivum.

Farmakodynamisk effekt

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

I prekliniska test, med syfte att undersöka risk för EPS, liknar kvetiapin inte typiska antipsykotika utan uppvisar en atypisk profil. Kvetiapin ger inte upphov till dopamin D₂-receptor-hypersensitivitet vid kronisk administrering och ger endast svag katalepsi vid effektiva D₂-receptor-blockerande doser.

Kvetiapin uppvisar selektivitet för det limbiska systemet genom depolariserande blockad av mesolimbiska men inte nigrostriatala dopamininnehållande neuroner vid kronisk administrering. Kvetiapin orsakar minimal dystoni hos haloperidolsensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebus-apor efter både akut och kronisk administrering (se avsnitt 4.8).

Klinisk effekt

Schizofreni

Effekten av kvetiapindepottabletter för behandling av schizofreni har visats i en 6-veckors placebokontrollerad studie på patienter som uppfyllde DSM-IV kriteriet för schizofreni, och i en aktivt kontrollerad switchstudie från kvetiapin IR-tablett till kvetiapindepottabletter på kliniskt stabila patienter med schizofreni.

Den primära variabeln i den placebokontrollerade studien var förändring i PANSS totalpoäng från start till slutgiltig undersökning. Kvetiapindepottabletter 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 primär variabel 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 kvetiapin IR-tabletter (400 mg till 800 mg), kvarstod effekten när de bytte till motsvarande daglig dos av kvetiapindepottabletter givet en gång per dag.

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

Bipolär sjukdom

Vid behandling av maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad i två monoterapistudier, visade sig kvetiapin vara effektivare än placebo med avseende på reduktion av maniska symtom vid behandlingsvecka 3 och 12. Vidare visade kvetiapindepottabletter signifikant effekt jämfört med placebo i en ytterligare 3-veckors studie. Kvetiapindepottabletter användes i doser mellan 400 till 800 mg/dag och medeldosen var ungefär 600 mg/dag. Data från kombinationsbehandling med kvetiapin och valproat eller litium vid akuta maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad (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.

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

I ytterligare fyra kvetiapinstudier, med 8 veckors behandling av patienter med måttliga till svåra depressiva episoder vid bipolär I och bipolär II var kvetiapin IR 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 MADRS-skalans poängvärde från baseline. Det var ingen skillnad i effektstyrka mellan patienter som fick 300 mg kvetiapin IR och de som fick 600 mg.

I två av dessa studier visade det sig vid uppföljning att långtidsbehandling av patienter som svarat på kvetiapin IR 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 av stämningsstabiliserare avseende ökad tid till återfall av någon stämningsepisod (maniska, depressiva eller blandade episoder). Kvetiapin 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 kvetiapindepottabletter jämfört med placebo och kvetiapindepottabletter hos vuxna patienter med akut mani var skillnaden i genomsnittlig förbättring av YMRS mellangruppen med litium som tillägg och gruppen med placebo som tillägg 2,8 poäng och skillnaden i % som svarade (definierad som 50 % förbättring från baseline på YMRS) var 11 % (79 % gruppen med litium som tillägg mot 68 % i gruppen med placebo som tillägg).

I en långtidsstudie (upp till två års behandling) där återfallsprofylax utvärderades för patienter med maniska, depressiva eller blandade stämningsepisoder var kvetiapin överlägsen placebo avseende ökad tid till återfall i skov (maniska, depressiva eller blandade episoder) hos patienter med bipolär sjukdom typ I. Antalet patienter med skov var 91 (22,5 %) i kvetiapingruppen, 208 (51,1 %) i placebogruppen respektive 95 (26,1 %) i litiumgruppen. När man jämförde behandlingsresultaten av fortsatt kvetiapinbehandling med behandlingsresultaten vid preparatbyte till litium för patienter som svarat på kvetiapin, visade sig byte till litium inte leda 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 antidepressivum. Kvetiapindepottabletter 150 mg och 300 mg/dag, givet som tilläggsbehandling till kontinuerlig behandling med antidepressivum (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin eller venlafaxin) var signifikant bättre jämfört med 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 som tilläggsbehandling, däremot har långsiktig effekt och säkerhet utvärderats hos vuxna patienter som monoterapi (se nedan).

Följande studier genomfördes med kvetiapindepottabletter som monoterapibehandling (kvetiapindepottabletten är dock endast indicerad för användning som tilläggsbehandling):

I tre av fyra korttidsstudier (upp till 8 veckor) med monoterapi på patienter med egentlig depression uppvisade kvetiapindepottabletter 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 kvetiapindepottabletter under minst 12 veckor till antingen kvetiapindepottabletter en gång dagligen eller placebo under upp till 52 veckor. Medeldosen av kvetiapindepottabletterna under den randomiserade fasen var 177 mg/dag. Återfallsincidensen var 14,2 % för kvetiapindepottablettbehandlade patienter och 34,4 % för placebobehandlade patienter.

I en korttidsstudie (9 veckor) på icke-dementa äldre patienter (66–89 år) med egentlig depression uppvisade kvetiapindepottabletter doserat 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 kvetiapindepottabletter 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 kvetiapindepottabletter var 160 mg/dag. Bortsett från incidensen av extrapyramidala symtom (se avsnitt 4.8 och "Klinisk säkerhet" nedan) var tolerabiliteten för kvetiapindepottabletter 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 samlade incidensen 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 frekvens av extrapyramidala symtom hos kvetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade incidensen 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 incidensen av extrapyramidala symtom 5,4 % för kvetiapindepottabletter och 3,2 % för placebo. I en placebokontrollerad korttidsstudie med monoterapi på äldre patienter med egentlig depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 9,0 % för kvetiapindepottabletter och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression översteg incidensen av de individuella oönskade effekterna (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. Procentandelen 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 kvetiapindepottabletter jämfört med placebo och kvetiapindepottabletter hos vuxna patienter med akut mani indikerade att kombinationen av kvetiapindepottabletter och litium leder till fler biverkningar (63 % mot 48 % för kvetiapindepottabletter 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 kvetiapindepottabletter med litium som tillägg (12,7 %) jämfört med gruppen med kvetiapindepottabletter 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 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 incidensen av cerebrovaskulära biverkningar per 100 patientår inte högre för kvetiapinbehandlade patienter än för placebobehandlade patienter.

Incidensen av åtminstone en förändring till neutrofilantal $<1,5 \times 10^9/l$ var 1,9 % hos patienter behandlade med kvetiapin jämfört med 1,5 % hos patienter behandlade med placebo i alla placebokontrollerade korttidsstudier med monoterapi hos patienter med ett neutrofilantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline. Incidensen av förändringar till $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ var densamma (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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline var incidensen 2,9 % av åtminstone en förändring till neutrofilantal $<1,5 \times 10^9/l$ och för en förändring till $<0,5 \times 10^9/l$ var den 0,21 % hos patienter behandlade med kvetiapin.

Kvetiapinbehandling medförde en dosrelaterad reduktion av tyreoidhormon. Incidenserna av förändringar av TSH var 3,2 % för kvetiapin mot 2,7 % för placebo. Incidensen av motsvarande, potentiellt kliniskt signifikanta förändringar av både 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 hypotyreoidism. Reduktionen av totalt och fritt T_4 var som störst under de första sex veckorna av kvetiapinbehandlingen och ingen ytterligare sänkning sågs under långtidsbehandling. I omkring 2/3 av samtliga fall har avbruten kvetiapinbehandling medfört att effekterna på totalt och fritt T_4 gått tillbaka, oavsett behandlingens längd.

Katarakter/linsgrumlingar

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

Pediatrik 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 med känd frånvaro av behandlingssvar på kvetiapin. Behandlingen med kvetiapin inleddes med 50 mg/dag och ökades på dag 2 till 100 mg/dag; därefter titrerades dosen till måldosen (mani 400–600 mg/dag; schizofreni 400–800 mg/dag) i steg på 100 mg/dag administrerat två eller tre gånger dagligen.

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

I schizofrenistudien var skillnaden i minstakvadratmedelvärde för förändringen från baseline av totalpoängen på PANSS (aktiv minus placebo) -8,16 för kvetiapin 400 mg/dag och -9,29 för kvetiapin 800 mg/dag. Varken lågdos- (400 mg/dag) eller högdosregim (800 mg/dag) av kvetiapin var överlägset placebo vad gäller andel patienter som uppnådde svar, definierat som ≥ 30 % sänkning från baseline av totalpoängen på PANSS. Både vid mani och vid schizofreni ledde högre doser till numeriskt lägre svarsfrekvenser.

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

Det finns inga data angående bibehållande 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 baselinevikten 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 bipolärdepression förekom ytterligare två självmordsrelaterade händelser hos två patienter; en av dessa patienter fick kvetiapin vid tidpunkten för händelsen.

Långsiktig säkerhet

En 26-veckors, öppen förlängning av akutstudierna (n=380 patienter) med flexibel dos på 400–800 mg/dag av kvetiapin gav ytterligare säkerhetsdata. Ökningar av blodtrycket rapporterades hos barn och ungdomar och ökad aptit, extrapyramidala symtom och förhöjt serumprolaktin rapporterades i högre frekvens 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 standardavvikelse från baseline 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 efter peroral administrering. Kvetiapindepottabletter når maximala plasmanivåer av kvetiapin och norkvetiapin ca 6 timmar efter administrering (T_{max}). Den maximala molära koncentrationen av den aktiva metaboliten norkvetiapin är vid steady-state 35 % av värdet för kvetiapin.

Farmakokinetiken för kvetiapin och norkvetiapin är linjär och dosproportionell för doser upp till 800 mg givna en gång per dag. När kvetiapindepottabletter (en gång per dag) jämförs med samma totala dygnsdos av kvetiapin IR-tabletter (två gånger per dag) är AUC ekvivalent, men $C_{\max}$ är 13 % lägre vid steady-state. När kvetiapindepottabletter jämförs med kvetiapin IR-tabletter är AUC för metaboliten norkvetiapin 18 % lägre.

I en studie som undersökte effekten av föda på biotillgängligheten av kvetiapin, gav en fettrik måltid signifikant ökning av $C_{\max}$ och AUC för kvetiapindepottabletter på ca 50 % respektive 20 %. Det kan inte uteslutas att effekten av fettrik mat är större. Som jämförelse gav en lätt måltid inga signifikanta effekter på $C_{\max}$ eller AUC av kvetiapin. Det rekommenderas att kvetiapindepottabletter tas en gång dagligen utan föda.

Distribution

Kvetiapin binds till ca 83 % till plasmaproteiner.

Metabolism

Kvetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Tillförsel av radioaktivt märkt kvetiapin visar att moderföreningen står för mindre än 5 % av oförändrat läkemedelsrelaterat material i urin och faeces.

In vitro-studier har visat att CYP3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av kvetiapin. Norkvetiapin bildas och utsöndras huvudsakligen via CYP3A4.

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

Eliminering

Halveringstiden för kvetiapin och norkvetiapin är ca 7 respektive 12 timmar. Ca 73 % av radioaktivt märkt kvetiapin utsöndras i urin och 21 % i faeces. Mindre än 5 % av den totala radioaktiviteten kom från oförändrat läkemedel. 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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Medelplasmaclearance för kvetiapin reducerades med ca 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.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Medelplasmaclearance minskar med ca 25 % hos personer med känd leverfunktionsnedsättning (stabil alkoholcirros). Förhöjda plasmanivåer förväntas hos personer med leverfunktionsnedsättning eftersom kvetiapin till stor del metaboliseras via levern. Dosjustering kan vara nödvändig för dessa patienter (se

avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Man tog prov på farmakokinetiska data från 9 barn i åldern 10–12 år och 12 ungdomar som stod på behandling med 400 mg kvetiapin två gånger dagligen. Vid steady-state var de dosnormaliserade plasmanivåerna av kvetiapin hos barn och ungdomar (10–17 år) generellt sett jämförbara med den hos vuxna, även om $C_{\max}$ hos barn låg i den övre delen av det intervall som observerats hos vuxna. AUC och $C_{\max}$ för den aktiva metaboliten, norkvetiapin, var 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 kvetiapindepottabletter till barn och ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga tecken på gentoxicitet sågs i en serie *in vitro*- och *in vivo*-gentoxicitetsstudier. Vid kliniskt relevant exponering har följande avvikelser (vilka ännu inte bekräftats i kliniska långtidsstudier) setts hos försöksdjur. Råtta: pigmentfällning i tyreoidea; apa: tyreoidal follikulär cellhypertrofi, reduktion av T_3 -nivåer i plasma, minskad hemoglobinkoncentration och en minskning av röda och vita blodkroppar; hund: grumling av linsen och katarakter. (För katarakter/linsgrumlingar se avsnitt 5.1).

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 råtta 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

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) (E1205)
Natriumlaurilsulfat
Polysorbat 80
Laktos
Maltos (E965)
Talk (E533b)
Magnesiumstearat
Trietylcitrat (E1505)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE-blister med aluminiumfolie

Tablettstyrka	Förpackningsstorlek
50 mg	10, 30 eller 60 tabletter
150 mg	30 eller 60 tabletter
200 mg	10, 30, 60, 100 eller 120 tabletter
300 mg	10, 30, 60, 100 eller 120 tabletter
400 mg	10, 30, 60, 100 eller 120 tabletter

PVC/PCTFE-endosblister med aluminiumfolie

Tablettstyrka	Förpackningsstorlek
50 mg	10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 tabletter
150 mg	30 x 1 eller 60 x 1 tabletter
200 mg	10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 tabletter eller 100 x 1 tabletter
300 mg	10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 tabletter eller 100 x 1 tabletter
400 mg	10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 tabletter eller 100 x 1 tabletter

HDPE-burkar med barnskyddande skruvlock

Tablettstyrka	Förpackningsstorlek
50 mg	60 eller 120 tabletter
150 mg	60 eller 120 tabletter
200 mg	60 eller 120 tabletter
300 mg	60 eller 120 tabletter
400 mg	60 eller 120 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg: 65510
150 mg: 65511
200 mg: 65512
300 mg: 65513
400 mg: 65514

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-06-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-30