

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Quetiapine Accord 25 mg filmdragerade tabletter

Quetiapine Accord 100 mg filmdragerade tabletter

Quetiapine Accord 200 mg filmdragerade tabletter

Quetiapine Accord 300 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg quetiapin (som quetiapinhemifumarat).

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg quetiapin (som quetiapinhemifumarat).

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg quetiapin (som quetiapinhemifumarat).

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg quetiapin (som quetiapinhemifumarat).

Hjälpämnen:

Varje 25 mg filmdragerad tablett innehåller 13,300 mg laktosmonohydrat.

Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 53,200 mg laktosmonohydrat.

Varje 200 mg filmdragerad tablett innehåller 106,400 mg laktosmonohydrat.

Varje 300 mg filmdragerad tablett innehåller 159,600 mg laktosmonohydrat.

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Tabletterna på 25 mg är rosafärgade, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, omärkta på båda sidor.

Tabletterna på 100 mg är gulfärgade, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, omärkta på båda sidor.

Tabletterna på 200 mg är vita till benvita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, omärkta på båda sidor.

Tabletterna på 300 mg är vita till benvita, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, omärkta på ena sidan och märkta med "300" på andra.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Quetiapine Accord är indicerat för:

- behandling av schizofreni
- behandling av bipolär sjukdom
 - vid behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom
 - vid behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringsschemat varierar beroende på indikation och det är viktigt att patienterna erhåller tydlig information om den dosering som är relevant just för dem.

Quetiapin Accord kan ges med eller utan föda.

Vuxna

För behandling av schizofreni:

För behandling av schizofreni ska Quetiapine Accord ges två gånger per dag. Total dygnsdos under de fyra första behandlingsdagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4).

Från dag 4 ska dosen titreras till den vanligtvis effektiva dosen om 300 till 450 mg/dag. Beroende på klinisk reaktion och patientens tolerans kan dosen justeras inom intervallet 150–750 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 ges två gånger per dag. Den totala dygnsdosen under de fyra första behandlingsdagarna 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) och 400 mg (dag 4). Vid dag 6 ska ytterligare dosjusteringar upp till 800 mg/dag ske med dosökningar om maximalt 200 mg/dag.

Dosen kan justeras beroende på klinisk reaktion och tolerans hos den enskilda patienten inom intervallet 200–800 mg/dag. Vanligen effektiv dos är 400–800 mg/dag.

För behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom:

Quetiapine Accord ska ges en gång dagligen vid sänggående. Total dygnsdos under de fyra första behandlingsdagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4).

Rekommenderad daglig dos är 300 mg. I kliniska studier sågs ingen ytterligare behandlingsfördel för gruppen som fick 600 mg jämfört med gruppen som fick 300 mg

(se avsnitt 5.1). En dos på 600 mg kan dock vara till nytta för vissa patienter. Behandling med högre doser än 300 mg ska ordineras 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 hos patienter med bipolär sjukdom ska patienter som svarat på quetiapin 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 300–800 mg/dag, administrerat två gånger dagligen. Det är viktigt att den lägsta effektiva dosen används för underhållsbehandling.

Äldre patienter

Liksom andra antipsykotika bör quetiapine användas med försiktighet hos äldre, särskilt under den inledande doseringsperioden. Beroende på den aktuella patientens kliniska

reaktion och tolerans, kan lägre titreringshastighet och lägre daglig terapidos behövas än som är fallet hos yngre patienter. Jämfört med yngre patienter är medelvärdet för plasmaclearance för quetiapin 30–50 % lägre hos äldre patienter.

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

Pediatrik population

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Quetiapine Accord ska därför användas med försiktighet hos patienter med känd leverfunktionsnedsättning, särskilt under den inledande doseringsperioden. Patienter med leverfunktionsnedsättning ska börja behandlingen med 25 mg/dag. Beroende på den aktuella patientens kliniska reaktion och tolerans bör dosen ökas med 25–50 mg/dag tills en effektiv dos har uppnåtts.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Pediatrisk population

Quetiapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna grupp. Kliniska studier med quetiapin har visat att det utöver den kända säkerhetsprofil som identifierats för vuxna (se avsnitt 4.8 även fanns vissa biverkningar som 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 quetiapin 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 quetiapin och en förhöjd incidens av extrapyramidala symtom (EPS) jämfört med placebo hos patienter

som behandlades för schizofreni, bipolär mani och bipolär depression (se avsnitt 4.8).

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depressiva episoder av bipolär sjukdom är förknippade med en ökad risk för självmordstankar, självskadebeteende 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 dess 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 quetiapinbehandling, med hänsyn till de kända riskfaktorerna för den behandlade sjukdomen. Andra psykiatriska tillstånd för vilka quetiapin ordineras kan också vara associerade med ökad risk för självmordsrelaterade händelser. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med episoder av egentlig depression. De försiktighetsmått 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

självmondsbeteende 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, självmondsbeteende eller självmondstankar 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 quetiapin jämfört med de som behandlades med placebo (3,0 % respektive 0 %). En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för självskadebeteende och suicid hos patienter i åldern 25–64 år utan tidigare självskadebeteende, under användning av quetiapin med andra antidepressiva medel.

Metabol risk

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

Extrapyramidala symtom

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

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

Tardiv dyskinesi

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

Somnolens och yrsel

Behandling med quetiapin 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 allvarlig 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 hypotension

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

Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom och andra sjukdomar som är predisponerade för hypotoni.

Dosreduktion eller långsammare titreringshastighet bör därför övervägas om ortostatisk hypotension inträffar, särskilt hos patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom.

Sömnapnésyndrom

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

Krampanfall

I kontrollerade kliniska studier sågs ingen skillnad i krampfrekvens mellan patienter som behandlades med quetiapin 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 iakttas vid behandling av patienter med känd benägenhet för kramper (se avsnitt 4.8).

Maligt neuroleptikasyndrom

Maligt neuroleptikasyndrom har setts i samband med antipsykotisk behandling, inklusive behandling med quetiapin (se avsnitt 4.8). Kliniska symptom innefattar hypertermi, förändrad mental status, muskelstelhet, autonom instabilitet och stegring av kreatinfosfokinas. I sådana fall bör behandlingen utsättas 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 quetiapin. I de flesta fall förekom svår neutropeni inom de första månaderna av behandling med quetiapin. Det fanns inget tydligt dossamband. Erfarenhet efter marknadsintroduktion har visat att vissa fall var fatala. Eventuella riskfaktorer för neutropeni inkluderar redan låg halt av vita blodkroppar och tidigare läkemedelsinducerad neutropeni. Vissa fall förekom dock hos patienter utan befintliga riskfaktorer. Behandling med quetiapin bör utsättas hos patienter med neutrofilantal $<1,0 \times 10^9/l$. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symptom 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 symptom som tyder på agranulocytos eller infektion (t.ex. feber, svaghet, letargi eller halsont) under behandlingen med quetiapin. Räkning av vita blodkroppar och absolut neutrofilantal (ANC) ska

göras omedelbart på dessa patienter, särskilt i frånvaro av predisponerande faktorer.

Antikolinerga (muskarina) effekter

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

Interaktioner

Se avsnitt 4.5.

Samtidig användning av quetiapin och starka leverenzyminducerare, t.ex. karbamazepin eller fenytoin, sänker i betydande grad koncentrationen av quetiapin i plasma, vilket kan påverka effekterna av behandlingen med quetiapin. Patienter som behandlas med leverenzyminducerare bör endast behandlas med quetiapin om läkaren anser att nyttan med quetiapin 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 quetiapin och bör övervakas och hanteras på kliniskt lämpligt sätt i enlighet med använda riktlinjer för antipsykotika (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Hyperglykemi

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

Lipider

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

QT-förlängning

I kliniska studier och vid användning i enlighet med produktresumén åtföljdes quetiapin inte av någon bestående ökning av absoluta QT-intervall. Efter marknadsintroduktion har

förlängt QT-intervall rapporterats för quetiapin i terapeutiska doser (se avsnitt 4.8) och vid överdosering (se avsnitt 4.9). Likhet med andra antipsykotika bör man vara försiktig om quetiapin förskrivs till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller med tidigare QT-förlängning i familjen. Försiktighet bör också iakttas när quetiapin 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 marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Hos patienter med misstänkt kardiomyopati eller myokardit ska utsättning av quetiapin övervägas.

Svåra hudreaktioner

Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med quetiapinbehandling. SCAR uppträder vanligen som en kombination av följande symtom: omfattande hudutslag eller exfoliativ dermatit, feber, lymfadenopati och möjlig eosinofili. Om tecken och symtom som tyder på dessa svåra hudreaktioner uppstår ska behandling med quetiapin omedelbart avbrytas och alternativ behandling övervägas.

Utsättningsbesvär

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

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Quetiapin 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. Quetiapin bör användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

I en meta-analys med atypiska antipsykotika rapporterades att äldre patienter med demensrelaterad psykos lider högre risk för dödsfall jämfört med placebo. I två 10-veckors placebokontrollerade quetiapinstudier på samma patientgrupp (n=710, medelålder: 83 år, åldersintervall: 56–99 år) var dödligheten bland patienter som behandlades med quetiapin 5,5 % jämfört med 3,2 % i placebogrupper. Patienterna i dessa studier dog av en mängd olika skäl som var förenliga med vad som kunde förväntas för denna grupp.

Äldre patienter med Parkinsons sjukdom/parkinsonism

En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för dödsfall under användning av quetiapin hos patienter i ålder > 65

år. Detta samband förekom inte när patienter med Parkinsons sjukdom togs ur analysen. Försiktighet bör iakttas om quetiapin förskrivs till äldre patienter med Parkinsons sjukdom.

Dysfagi

Dysfagi (se avsnitt 4.8) har rapporterats vid användning av quetiapin. Quetiapin 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 quetiapin (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 trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Quetiapine Accord och preventiva åtgärder bör insättas.

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 quetiapin i kombination med valproat eller litium vid behandling av akuta maniska episoder av måttlig till allvarig svårighetsgrad. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl (se avsnitt 4.8 och 5.1). Dessa data visade på en additiv effekt vid vecka 3.

Laktos

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

Quetiapine Accord innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Felaktig användning och missbruk

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mot bakgrund av effekterna av quetiapin 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 quetiapin. I en interaktionsstudie på friska frivilliga sågs en 5- till 8-faldig ökning av AUC vid samtidig administrering av quetiapin (25 mg) och ketokonazol, en CYP 3A4-hämmare. Samtidig användning av quetiapin och CYP 3A4-hämmare är därför kontraindicerat. Quetiapin bör inte heller inta grapefruktjuice under behandling med quetiapin.

I en multipeldosstudie på patienter som utfördes för att utreda farmakokinetiken för quetiapin givet före och under behandling med karbamazepin (en känd leverenzyminducerare) gav samtidig administrering av karbamazepin upphov till en signifikant ökning av clearance för quetiapin. Denna ökning av clearance minskade den systemiska exponeringen för quetiapin (mätt som AUC) till ett medelvärde på 13 % av den exponering som ses vid administrering av enbart quetiapin. En ännu kraftigare minskning sågs hos vissa patienter. Denna interaktion kan leda till lägre koncentrationer av quetiapin i plasma, vilket kan försämra effekten av quetiapin. Samtidig användning av quetiapin och fenytoin (en annan mikrosomal enzyminducerare) gav kraftigt ökat clearance för quetiapin med ca 450 %. Patienter som behandlas med leverenzyminducerare bör endast behandlas med quetiapin om läkaren anser att nyttan med quetiapin 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 quetiapin förändrades inte nämnvärt vid samtidig administrering med det antidepressiva medlet imipramin (en känd CYP2D6-hämmare) eller fluoxetin (en känd CYP3A4- och CYP2D6-hämmare).

Farmakokinetiken för quetiapin förändrades inte nämnvärt vid samtidig administrering av risperidon eller haloperidol. Vid samtidig användning av quetiapin och tioridazin sågs en ökning i quetiapinclearance med ca 70 %.

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte vid samtidig administrering med cimetidin.

Farmakokinetiken för litium påverkades inte av samtidig administrering av quetiapin.

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

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

leukopeni och neutropeni i kombinationsgruppen jämfört med monoterapigrupperna.

Formella interaktionsstudier med vanligt förekommande kardiovaskulära läkemedel har inte genomförts.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Första trimestern

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

Tredje trimestern

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av den primära CNS-effekten kan quetiapin 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 quetiapin ($\geq 10\%$) är somnolens, yrsel, huvudvärk, muntorrhet, utsättningssymtom, höjningar av serumtriglyceridnivåer, höjningar av totalt kolesterol (främst LDL-kolesterol), sänkningar av HDL-kolesterol, viktökning, sänkt hemoglobinvärde och extrapyramidala symtom.

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

Tabell 1 Biverkningar förknippade med quetiapinbehandling

Biverkningsfrekvenserna indelas på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blod och lymf-systemet	Sänkt hemoglobinnivå ²²	Leukopeni ^{1, 28} , minskat neutrofilantal,	Neutropeni ¹ , trombocytopeni, anemi, minskat tromboc	Agranulocytos ²⁶		

		ökat eosinofil antal ²⁷	yt-antal ¹ ₃			
<i>Immun-systemet</i>			Över-känslighet (inklusive allergiska hud-reaktioner)		Anafylaktisk reaktion ⁵	
<i>Endokrina systemet</i>		Hyper-prolaktinemi ¹⁵ , minskning av total T ₄ ² ₄ , minskning av fritt T ₄ ²⁴ , minskning av total T ₃ ² ₄ , ökning av TSH ²⁴	Minsknin g av fritt T ₃ ²⁴ , hypo-tyreodism ² ₁		Inadekvat sekretion av anti-diuretiskt hormon	
	Förhöjda triglycerider	Ökad aptit,	Hyponatriemi ¹⁹ , d			

<i>Metabolism och nutrition</i>	idnivåer i serum ¹⁰ , 30, Förhöjt total-kolesterol(främst LDL-kolesterol) ^{11, 30} Sänkt HDL-kolesterol ^{17, 30} Viktökning ^{8,30}	förhöjd blodglukos-nivå till hyper-glukemi ^{6, 30}	iabetes mellitus ^{1,5} Försämring av befintlig diabetes	Metabolt syndrom ²⁹		
<i>Psykiska störningar</i>		Abnorma drömmar 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</i>	Yrsel ^{4, 16} , somnol	Dysartri	Kramper ^{1,}			

<i>perifera nerv-syste- met</i>	ens ^{2, 16} , huvudvä- rk, extra-pyr- amidala symtom ¹ , 21		restless legs syndrom, tardiv dyskinesi ^{1,5} , synk- ope ^{4, 16} förvirring stillstånd			
<i>Hjärtat</i>		Takykard- i ⁴ , pal-pitati- oner ²³	QT-förlän- gning ^{1,12} ,18, bradykar- di ³²			Kardio- myopati, myokardi- t
<i>Ögon</i>		Dimsyn				
<i>Blodkärl</i>		Ortostati- sk hypot- ension ⁴ , 16		Venös trombo-e- mbolism ¹		Stroke ³³
<i>Andnings- vägar, bröstkor- g och media-sti- num</i>		Dyspné ² 3	Rinit			
<i>Mag-tar- m-kanale- n</i>	Muntorrh- et	Förstopp- ning, dy	Dysfagi ⁷	Pankreat- it ¹ ,		

		spepsi, kräkning ar ²⁵		tarm-obs truktion/i leus		
<i>Lever- och gallvägar</i>		Förhöjt alanin-a mino-tra nsferas (ALAT) i s erum ³ , förhöjt gamma- GT ³	Förhöjt aspartat- amino-tr ansferas (ASAT) i serum ³	Gulsot ⁵ , hepatit		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					Angio-öd em ⁵ , Ste vens-Joh nsons syndrom 5	Toxisk epiderm al nekrolys, erythem a multifor me, Läkemed elsutlöst hudutsla g med e osinofili och systemis ka symtom (DRESS),

						kutan va skulit
<i>Muskulo- skeletala systemet och bindväv</i>					Rabdo-m yolys	
<i>Njurar och urinväga r</i>			Urin-rete ntion			
<i>Gravidite t, puerperi um och p erinatal- period</i>						Neonatal t utsättnin gs-syndr om ³¹
<i>Reprodu k-tionsor gan och bröstkört el</i>			Sexuell d ysfunktio n	Priapism, galaktorr é, bröst-svu llnad, menstru a-tionsru bb-ning		
<i>Allmänna symtom och/eller fynd vid</i>	Utsättnin gssymto m ^{1,9}	Mild aste ni, perifert ö dem, irritabilit et, feber		Maligt neuro-le ptika-syn drom ¹ , h ypotermi		

<i>admini-strerings-s tället</i>						
<i>Under-sökningar</i>				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 administration av quetiapin.
- (3) Asymtomatiskt förhöjda serumtransaminaser (ALT, AST) (förändring från normal till $\geq 3x$ ULN oavsett tidpunkt) eller gamma-GT-nivåer har observerats hos några patienter som behandlats med quetiapin. Dessa förhöjningar var vanligtvis reversibla vid fortsatt behandling med quetiapin.
- (4) Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan quetiapin ofta inducera ortostatisk hypotoni, med yrsel, takykardi och, hos vissa patienter,

synkope, särskilt under den inledande dositreringsperioden. (Se avsnitt 4.4.)

- (5) Frekvensberäkningen av dessa biverkningar utgår endast från data som erhållits efter marknadsintroduktion.
- (6) Fasteblodglukos 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 quetiapin 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

dess 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-kolesterol observerades mycket vanligen. 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 neuroleptika-syndrom.

(15)

- Prolaktinnivåer (patienter >18 år): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) män; >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) oavsett tidpunkt.
- (16) Kan leda till fall.
- (17) HDL-kolesterol: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) män; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) 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 quetiapin 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 quetiapin 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 quetiapinpatienterna 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 hypotension och/eller underliggande kardiovaskulär sjukdom.
- (24) Baserat på förändring från normal baseline 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 mIU/l vid varje given tidpunkt.
- (25) Baserat på den ökade kräkningshastigheten hos äldre patienter (65 år).
- (26) Baserat på förändring av antal neutrofiler från $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ vid baseline till $<0,5 \times 10^9/\text{l}$ vid någon tidpunkt under behandlingen och

- (27) baserat på patienter med svår neutropeni ($<0,5 \times 10^9/l$) och infektion under alla kliniska prövningar med quetiapin (se avsnitt 4.4).
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 quetiapin.
- (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 quetiapin.
- (33)

Baserat på en retrospektiv icke-randomiserad epidemiologisk studie.

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

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

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 ej har identifierats i den vuxna populationen.

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

Biverkningsfrekvenserna indelas på följande sätt: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), 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
<i>Endokrina systemet</i>	Förhöjda prolaktinvärden ¹	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ökad aptit	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Extrapyramidala symtom ^{3,4}	Synkope
<i>Blodkärl</i>	Blodtryckshöjning ²	
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>		Rinit
<i>Mag-tarmkanalen</i>	Kräkningar	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Irritabilitet ³

1. Prolaktinvärden (patienter < 18 år): $> 20\ \mu\text{g/l}$ ($> 869,56\ \text{pmol/l}$) män; $> 26\ \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428\ \text{pmol/l}$) kvinnor, oavsett tidpunkt. Mindre än 1% av patienterna uppvisade prolaktinvärden $> 100\ \mu\text{g/l}$.
2. Baserat på förändringar över kliniskt signifikanta tröskelvärden (anpassade från kriterierna från amerikanska National Institute of Health) eller höjningar på $> 20\ \text{mm Hg}$ för systoliskt eller $> 10\ \text{mm Hg}$ 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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.

Överdoser kan leda till QT-förlängning, krampanfall, status epilepticus, rabdomyolys, andningsdepression, urinretention, förvirring, delirium och/eller agitation, koma och död.

För patienter med redan känd allvarlig kardiovaskulär sjukdom kan risken för effekterna av överdosering vara förhöjd (se avsnitt 4.4, ortostatisk hypotension).

Hantering av överdosering

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

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.

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

Vid överdosering av quetiapin ska refraktär hypotension behandlas på lämpligt sätt, till exempel genom intravenös tillförsel av vätska och/eller sympatomimetiska medel (adrenalin och dopamin bör undvikas, eftersom betastimulering kan förvärra hypotension i samband med quetiapininducerad alfablockad).

Noggrann medicinsk övervakning bör fortgå tills patienten återhämtat sig.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotikum. Quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin samverkar med flera neurotransmitter-receptorer. Quetiapin och norquetiapin 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 quetiapins kliniska antipsykotiska egenskaper och låga extrapyramidala biverkningar (EPS) jämfört med typiska antipsykotika. Quetiapin och norquetiapin har ingen märkbar affinitet till bensodiazepinreceptorer men hög affinitet till histaminerga och adrenerga alfa₁-receptorer och måttlig affinitet till adrenerga alfa₂-receptorer. Quetiapin har också låg eller ingen affinitet för muskarina receptorer, medan norquetiapin har måttlig till hög affinitet till flera olika muskarina receptorer, vilket kan förklara antikolinerga (muskarina) effekter. Norquetiapins hämning av NET och partiella agonisteffekt på 5HT_{1A}-receptorer kan bidra till terapeutiska effekten hos Quetiapine Accord som ett antidepressivum.

Farmakodynamisk effekt

Quetiapin 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 quetiapin från typiska antipsykotika och hade en atypisk profil. Quetiapin ger inte upphov till dopamin D2-receptor-hypersensitivitet efter kronisk administrering. Quetiapin ger endast svag katalepsi vid effektiva D2-receptorblockerande doser. Quetiapin uppvisar selektivitet för det limbiska systemet genom att skapa en depolariserande blockad av A10 mesolimbiska men inte A9 nigrostriatala dopamininnehållande neuroner efter kronisk administrering. Quetiapin orsakar minimal benägenhet för dystoni hos haloperidol-sensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebusapor efter både akut och kronisk administrering (se avsnitt 4.8.)

Klinisk effekt

Schizofreni

I tre placebokontrollerade kliniska studier på patienter med schizofreni, där varierande doser av quetiapin användes, uppvisades ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna med quetiapin och placebo i förekomsten av EPS eller samtidig användning av antikolineriska läkemedel. Ingen ökning i EPS eller samtidig användning av antikolinergika sågs i en placebokontrollerad studie med syfte att utvärdera effekten av quetiapin i förutbestämda doser från 75 mg/dag till 750 mg/dag. Långtidseffekten av quetiapin vid prevention av schizofrena återfall

har inte fastställts i blinda kliniska studier. I öppna studier hos patienter med schizofreni var quetiapin effektivt vid upprätthållande av klinisk förbättring vid underhållsbehandling av patienter som visat ett initialt behandlingssvar, vilket tyder på en viss långtidseffekt.

Bipolär sjukdom

I fyra placebokontrollerade kliniska studier som utvärderade quetiapindoser på upp till 800 mg/dag för behandling av maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad, där två avsåg monoterapi och två kombinationsterapi med litium eller valproat, observerades ingen skillnad mellan grupperna som behandlades med quetiapin respektive placebo i förekomsten av EPS eller samtidig användning av antikolineriska läkemedel.

Vid behandling av maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad i två monoterapistudier, visade sig quetiapin vara effektivare än placebo med avseende på reduktion av maniska symtom vid behandlingsvecka 3 och 12. Det finns ingen information från långtidsstudier som visar på quetiapins effekt beträffande förebyggande av efterföljande maniska eller depressiva episoder. Data från kombinationsbehandling med quetiapin 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.

Genomsnittlig medeldos quetiapin för sista veckan hos respondenter var ca 600 mg/dag, och ca 85 % av respondenterna låg i dosintervallet 400–800 mg/dag.

I fyra kliniska studier, med 8 veckors behandling på patienter med måttliga till svåra depressiva episoder i bipolär I eller bipolär II sjukdom var quetiapin 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-skalans poängvärde från baslinjen. Det var ingen skillnad i effektstyrka mellan patienter som fick 300 mg quetiapin och dem som fick 600 mg.

I två av dessa studier visade det sig vid uppföljning att långtidsbehandling av patienter som svarat på quetiapin 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 quetiapin har utvärderats i kombination med andra stämningsstabiliserare hos patienter med maniska, depressiva eller blandade episoder, visade sig kombinationsbehandling med quetiapin vara överlägsen monoterapi av stämningsstabiliserare avseende ökad tid till återfall (maniska, depressiva eller blandade episoder). Quetiapin 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 quetiapin depottabletter jämfört med placebo och quetiapin depottabletter 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 quetiapin överlägset placebo med avseende på att öka tiden till återfall (maniska, depressiva eller blandade episoder) hos patienter med bipolär I sjukdom.

Antalet patienter med stämningshändelse var 91 (22,5 %) i quetiapin-gruppen, 208 (51,1 %) i placebo-gruppen respektive 95 (26,1 %) i litium-gruppen. Hos patienter som svarade på quetiapin, verkade resultaten vid jämförelse mellan fortsatt behandling med quetiapin och övergång till litium visa att övergång till litium inte ledde till ökad tid till återfall av stämningshändelse.

Kliniska prövningar har visat att quetiapin är effektivt vid schizofreni och mani när det ges två gånger dagligen, trots att quetiapin har en halveringstid på ca 7 timmar. Detta stöds också av data från en PET (positron emission tomography)-studie, i vilken det framkom att quetiapin blockerar 5HT₂ - och D₂-receptorer i upp till 12 timmar. Säkerhet och effekt 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 symptom jämförbar med placebo (schizofreni: 7,8 % för quetiapin och 8,0 % för placebo; bipolär mani: 11,2 % för quetiapin och 11,4 % för placebo).

I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier på egentlig depression och bipolär depression sågs högre förekomst av extrapyramidala symptom hos quetiapinbehandlade patienter

jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symtom 8,9 % för quetiapin jämfört med 3,8 % för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symtom 5,4 % för quetiapin depottabletter och 3,2 % för placebo. I en placebokontrollerad korttidsstudie med monoterapi på äldre patienter med egentlig depression var den samlade förekomsten av extrapyramidala symtom 9,0 % för quetiapin depottabletter och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression översteg förekomsten 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) varierande den genomsnittliga viktökningen för quetiapinbehandlade patienter mellan 0,8 kg för dosen om 50 mg/dag till 1,4 kg för dosen om 600 mg/dag (med lägre ökning för dosen om 800 mg/dag), jämfört med 0,2 kg för de placebobehandlade patienterna. Procentandelen quetiapinbehandlade patienter som gick upp ≥ 7 % kroppsvikt varierade mellan 5,3 % för dosen om 50 mg/dag till 15,5 % för dosen om 400 mg/dag (med lägre ökning för doserna om 600 och 800 mg/dag), jämfört med 3,7 % för placebobehandlade patienter.

En 6-veckors, randomiserad studie av litium och quetiapin tabletter jämfört med placebo och quetiapin tabletter hos vuxna patienter med akut mani indikerade att kombinationen av quetiapin tabletter och litium leder till fler biverkningar (63 % mot 48 % för quetiapin

tabletter i kombination med placebo). Säkerhetsresultaten visade en högre incidens av extrapyramidala symtom, som rapporterades hos 16,8 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 6,6 % i gruppen med placebo som tillägg, varav de flesta bestod av tremor som rapporterades hos 15,6 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 4,9 % i gruppen med placebo som tillägg. Incidensen av somnolens var högre i gruppen med quetiapin tabletter med litium som tillägg (12,7 %) jämfört med gruppen med quetiapin tabletter 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 quetiapin, följt av en randomiserad indragningsperiod under vilken patienterna randomiserades till quetiapin eller placebo. För patienter som randomiserades till quetiapin var den genomsnittliga viktökningen under den öppna perioden 2,56 kg och vid vecka 48 av den randomiserade perioden var den genomsnittliga viktökningen 3,22 kg, jämfört med baslinjen för den öppna perioden. För patienter som randomiserades till placebo var den genomsnittliga viktökningen under den öppna perioden 2,39 kg och vid vecka 48 av den randomiserade perioden var den genomsnittliga viktökningen 0,89 kg, jämfört med baslinjen för den öppna perioden.

I placebokontrollerade studier av äldre patienter med demensrelaterad psykos var förekomsten av cerebrovaskulära biverkningar per 100 patienter inte högre för quetiapinbehandlade 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 quetiapin, 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 quetiapin som med placebobehandlade patienter. I alla kliniska studier (placebokontrollerade studier, öppna studier, studier med aktiv jämförelsearm) på patienter med ett baslinjeantal neutrofiler 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 quetiapin.

Quetiapinbehandling medförde en dosrelaterad reduktion av tyreoidhormon. Förekomsten av förändringar av TSH var 3,2 % för quetiapin mot 2,7 % för placebo. Förekomsten av motsvarande, potentiellt kliniskt signifikanta förändringar av 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 quetiapin-behandlingen, och ingen ytterligare

sänkning sågs under fortsatt behandling. I omkring 2/3 av fallen har avbruten quetiapinbehandling medfört att effekterna på totalt och fritt T₄ gått tillbaka, oavsett behandlingens längd.

Katarakt/grumling av linsen

I en klinisk prövning för att utvärdera den kataraktogeniska potentialen hos quetiapin (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 quetiapin (4 %) jämfört med risperidon (10 %) hos patienter med åtminstone 21 månaders exponering.

Pediatrisk population

Klinisk effekt

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

I manistudien var medelvärdet för LS-förändringen från baslinjen av totalpoängen på YMRS (aktiv minus placebo) -5,21 för quetiapin

400 mg/dag och -6,56 för quetiapin 600 mg/dag. Svarsfrekvensen (YMRS-förbättring ≥ 50 %) var 64 % för quetiapin 400 mg/dag, 58 % för 600 mg/dag och 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var medelvärde för LS-förändringen från baslinjen av totalpoängen på PANSS (aktiv minus placebo) -8,16 för quetiapin 400 mg/dag och -9,29 för quetiapin 800 mg/dag. Varken lågdos- (400 mg/dag) eller högdosregim (800 mg/dag) av quetiapin överträffade placebo i fråga om andel 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 quetiapin depottabletter som monoterapi hos barn och ungdomar (10-17 år) med bipolär depression visades ingen effekt.

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

Klinisk säkerhet

I de pediatrika korttidsstudier med quetiapin som beskrivs ovan, var frekvenserna av EPS i den aktiva armen jämfört med placebo 12,9 % mot 5,3 % i studien av schizofreni, 3,6 % mot 1,1 % i studien av bipolär mani och 1,1 % mot 0 % i studien av bipolär depression. Viktökningsfrekvenser på ≥ 7 % av utgångsvikten i den aktiva armen jämfört med placebo var 17 % mot 2,5 % i studierna av schizofreni och bipolär mani, och 13,7 % mot 6,8 % i studien av bipolär depression. Frekvenserna av självmordsrelaterade händelser i den aktiva armen jämfört med placebo var 1,4 % mot 1,3 % i studien av schizofreni, 1,0 % mot 0 % i studien av bipolär

mani och 1,1 % mot 0 % i studien av bipolär depression. Under en förlängd uppföljningsfas efter behandling i studien av bipolär depression förekom ytterligare två självmordsrelaterade händelser hos två patienter; en av dessa patienter fick quetiapin vid tidpunkten för händelsen.

Långsiktig säkerhet

En 26-veckors öppen fortsättningen på de akuta studierna (n=380 patienter), med en flexibel dos quetiapin på 400–800 mg/dag, tillhandahöll ytterligare säkerhetsdata. Blodtryckshöjningar rapporterades hos barn och ungdomar, samt högre frekvenser av ökad aptit, extrapyramidala symtom och förhöjt serumprolaktin rapporterades hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8). Beträffande viktökning, med justering för normal tillväxt under längre tid, användes en ökning på minst 0,5 standardavvikelser från utgångsvärdet för kroppsmasseindex (BMI) som ett mått på en kliniskt signifikant förändring; 18,3 % av de patienter som behandlades med quetiapin i minst 26 veckor uppfyllde detta kriterium.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Quetiapin absorberas väl och metaboliseras i hög grad efter oral administration. Biotillgängligheten av quetiapin påverkas inte i signifikant grad av administrering med mat. Den högsta molära koncentrationen av den aktiva metaboliten norquetiapin vid steady-state var 35 % av koncentration som observerades för quetiapin.

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

Distribution

Quetiapin binds till ca 83 % till plasmaproteiner.

Metabolism

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

Undersökningar *in vitro* visade att CYP 3A4 är det primära enzym som svarar för cytokrom P450-medierad metabolism av quetiapin. Norquetiapin bildas och utsöndras huvudsakligen via CYP 3A4.

Cirka 73 % av radioaktiviteten utsöndras i urin och 21 % i faeces.

Quetiapin och flera av dess metaboliter (inklusive norquetiapin) har påvisats vara svaga hämmare av humana cytokrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- och 3A4-effekter *in vitro*. CYP-hämning *in vitro* observeras endast vid koncentrationer som är ca 5-50 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 quetiapin och andra läkemedel skulle resultera i kliniskt signifikant hämning av cytokrom P450-metabolism av det andra läkemedlet. Djurstudier tyder på att quetiapin kan inducera cytokrom P450-enzym. I en specifik interaktionsstudie på psykotiska patienter påvisades dock inte någon ökning av cytokrom P450-aktivitet efter administrering av quetiapin.

Eliminering

Halveringstiden för quetiapin och norquetiapin är ca 7 respektive 12 timmar.

Den genomsnittliga molära dosfraktionen av fritt quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin utsöndras till <5 % i urinen.

Särskilda populationer

Kön

Kinetiken för quetiapin skiljer sig inte mellan män och kvinnor.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data samlades in från 9 barn mellan 10–12 år och 12 ungdomar som stod på steady-state behandling med 400

mg quetiapin två gånger per dag. Vid steady-state motsvarade de dosnormaliserade plasmanivåerna av modersubstansen quetiapin hos barn och ungdomar (10–17 år) generellt sett nivåerna hos vuxna. $C_{\max}$ 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, norquetiapin, 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 råtta sågs pigmentfällning i tyreoida, hos apa sågs tyreoidal follikulär cellhypertrofi, reduktion av T_3 -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 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

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Kalciumvätefosfatdihydrat

Povidon K 30

Cellulosa mikrokristallin (PH 102)

Magnesiumstearat

Filmdragering:

25 mg:

Hypromellos 6cP

Titandioxid

Makrogol 400

Gul järnoxid

Röd järnoxid

100 mg:

Hypromellos 6cP

Titandioxid

Makrogol 400

Gul järnoxid

200 mg:

Hypromellos E-5
Makrogol 400
Titandioxid

300 mg:
Hypromellos E-5
Makrogol 400
Titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminium-blister i förpackningsstorlekar om 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 tabletter per kartong.

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

Quetiapine Accord 25 mg filmdragerade tabletter: MTnr 42842
Quetiapine Accord 100 mg filmdragerade tabletter: MTnr 42843
Quetiapine Accord 200 mg filmdragerade tabletter: MTnr 42845
Quetiapine Accord 300 mg filmdragerade tabletter: MTnr 42846

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2011-11-11
Förnyat godkännande: 2015-03-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-19