

Quetiapin Actavis

R_x F_f

Teva

Filmdragerad tablett 200 mg

(Oval, bikonvex, vit, märkt med Q på ena sidan)

Antipsykotika

Aktiv substans:

Kvetiapin

ATC-kod:

N05AH04

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Quetiapin Actavis filmdragerad tablett 150 mg, 25 mg, 100 mg, 200 mg och 300 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-08-23.

Indikationer

Quetiapin Actavis 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 kvetiapin.

Kontraindikationer

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

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

Dosering

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

För behandling av schizofreni ska Quetiapin Actavis ges två gånger dagligen. Total dygnsdos under de första fyra 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 vanligen effektiva dosen om 300 till 450 mg/dag. Beroende på kliniskt svar och den enskilda patientens tolerans kan dosen justeras mellan 150 och 750 mg/dag.

För behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom

För behandling av maniska episoder förknippade med bipolär sjukdom ska Quetiapin Actavis ges två gånger dagligen. Total dygnsdos under de fyra första terapdagarna är 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) och 400 mg (dag 4). Ytterligare dosjusteringar upp till 800 mg/dag på dag 6 ska ske med dosökningar om maximalt 200 mg/dag.

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

För behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom

Quetiapin Actavis ska ges en gång per dag till natten. Total dygnsdos för de fyra första dagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4). Rekommenderad dygnsdos 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 Farmakodynamik). På individnivå kan dock, för enskilda patienter, ett bättre behandlingsresultat uppnås med 600 mg. 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 som lägst 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 kvetiapin vid akut behandling av bipolär sjukdom, fortsätta behandling med samma dos. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans kan dosen justeras mellan 300 och 800 mg/dag, administrerat två gånger dagligen. Det är viktigt att den lägsta effektiva dosen används för underhållsbehandling.

Äldre

Liksom andra antipsykotika bör kvetiapin användas med försiktighet av äldre, särskilt under den initiala doseringsperioden. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans kan lägre titreringshastighet och lägre dygnsdoser vara nödvändiga vid behandling av äldre än vid behandling av yngre patienter.

Medelvärde för plasma-clearance av kvetiapin är 30-50% lägre hos äldre än hos yngre patienter.

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

Pediatrisk population

Kvetiapin 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 med kvetiapin presenteras i avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Kvetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Quetiapin Actavis ska därför användas med försiktighet av patienter med känd leverfunktionsnedsättning, särskilt under den initiala doseringsperioden.

Patienter med känd leverfunktionsnedsättning ska starta behandlingen med 25 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens terapisvar och tolerans bör dosen sedan ökas med 25-50 mg/dag tills en effektiv dos har uppnåtts.

Administreringssätt

Oral användning.

Quetiapin Actavis kan ges med eller utan föda.

Varningar och försiktighet

Eftersom Quetiapin Actavis har flera indikationer ska säkerhetsprofilen beaktas med hänsyn till den enskilda patientens diagnos och den administrerade dosen.

Pediatrisk population

Kvetiapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna grupp. Kliniska studier med kvetiapin har visat att det utöver den kända säkerhetsprofil som identifierats för vuxna (se avsnitt Biverkningar) 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 Biverkningar).

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depressiva episoder av bipolär sjukdom är förknippade med en ökad risk för suicidtankar, självskadebeteende och suicid (självmondsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första veckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten följas noggrant till 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, till följd av 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 med 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 bipolär sjukdom 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 %). 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 även avsnitt Biverkningar).

Extrapyramidala symtom

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

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

Tardiv dyskinesi

Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder bör man överväga att reducera dosen eller avbryta behandlingen med kvetiapin. Symtomen på tardiv dyskinesi kan förvärras eller till och med uppstå efter avbruten behandling (se avsnitt Biverkningar).

Somnolens och yrsel

Behandling med kvetiapin har förknippats med somnolens och liknande symtom, såsom sederig (se avsnitt Biverkningar). I kliniska studier med behandling av patienter med bipolär depression kom symptomdebuten 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 symptomen avtar, och utsättning av behandlingen kan övervägas.

Ortostatisk hypotension

Kvetiapinbehandling har förknippats med ortostatisk hypotension och relaterad yrsel (se avsnitt Biverkningar) 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 eller andra tillstånd som predisponerar för hypotoni. Dosreduktion eller långsammare titreringshastighet bör övervägas om patienten får ortostatisk hypotension, särskilt för patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom.

Sömnapnésyndrom

Sömnapnésyndrom 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 för patienter som tidigare har haft krampanfall. Liksom med andra antipsykotika bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med kramper i anamnesen (se avsnitt Biverkningar).

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

Malignt neuroleptikasyndrom har setts i samband med antipsykotisk behandling, inklusive behandling med kvetiapin (se avsnitt Biverkningar). 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.

Svår neutropeni och agranulocytos

Svår neutropeni (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) har rapporterats i kliniska studier med kvetiapin. De flesta fallen av svår neutropeni 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 Farmakodynamik).

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

Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera tecken och symtom som tyder på agranulocytos eller infektion (t.ex. feber, svaghet, letargi eller halsont) under behandlingen med kvetiapin. Räkning av vita blodkroppar och absolut neutrofil (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 Interaktioner, Biverkningar, Överdosing och Farmakodynamik).

Interaktioner

Se avsnitt Interaktioner.

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. Kvetiapinbehandling 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 Biverkningar och Farmakodynamik).

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 Biverkningar). 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 försämrade glukoskontroll. Patientens vikt skall kontrolleras regelbundet.

Lipider

Förhöjda nivåer av triglycerider, LDL- och totalt kolesterol, samt sänkta nivåer av HDL-kolesterol har observerats i kliniska prövningar med kvetiapin (se avsnitt Biverkningar). 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 Biverkningar) och vid överdosering (se avsnitt Överdosing). 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 iakttas när kvetiapin antingen förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända att förlänga QT-intervall et, eller vid samtidig administrering av neuroleptika, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se avsnitt Interaktioner).

Kardiomyopati och myokardit

Kardiomyopati och myokardit har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen (se avsnitt Biverkningar). 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 neutrofili. 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 Biverkningar).

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 kvetiapin-studier med samma patientgrupp (n=710; medelålder: 83 år; intervall: 56-99 år) var dock incidensen för mortalitet bland patienter behandlade med kvetiapin 5,5 % jämfört med 3,2 % i placebogrupper. 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 ålder > 65 år. Detta samband förekom inte när patienter med Parkinsons sjukdom togs ur analysen. Försiktighet bör iakttas om kvetiapin förskrivs till äldre patienter med Parkinsons sjukdom.

Dysfagi

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

Venös tromboembolism (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 Biverkningar), gallsten och alkoholkonsumtion.

Ytterligare information

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

Felaktig användning och missbruk

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

Laktos

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, dvs är nästintill natriumfritt.

Interaktioner

På grund av kvetiapins primära effekter på 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 Varningar och försiktighet).

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 %. Kvetiapin-behandling 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 Varningar och försiktighet).

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 antipsykotika som risperidon eller haloperidol. Vid samtidig användning av kvetiapin och tioridazin sågs en ökning i kvetiapin clearance 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 kvetiapin depottabletter jämfört med placebo och kvetiapin depottabletter hos vuxna patienter med akut mani, observerades en högre incidens av extrapyramidalt relaterade händelser (särskilt tremor), somnolens och viktökning i gruppen med litium som tillägg jämfört med gruppen med placebo som tillägg (se avsnitt Farmakodynamik).

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.

Graviditet

Första trimestern

Den måttliga mängd data som publicerats om exponering under graviditet (dvs. 300-1 000 graviditetsutfall), inklusive individuella rapporter och några observationsstudier, tyder inte på någon ökad risk för missbildningar orsakade av behandlingen. Någon definitiv slutsats grundad på samtliga tillgängliga data kan emellertid inte dras. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 tredje 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 kvetiapin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

Trafik

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.

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

Frekvenserna för biverkningar anges 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 ($<1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Leuko-	Neutro-peni ¹ ,			

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymf-systemet</i>	Sänkt hemo-globinnivå ²²	peni ^{1, 28} minskat neutrofil-antal, ökat eosinofil-antal ²⁷	trombo-cytopeni, anemi, minskat trombocyt-antal ¹³	Agranulo-cytos ²⁶		
<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 ²⁴ , minskning av fritt T ₄ ²⁴ , minskning av total T ₃ ²⁴ , ökning av TSH ²⁴	Minskning av fritt T ₃ ²⁴ , hypo-tyroidism ²¹		Inadekvat sekretion av anti-diuretiskt hormon	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Förhöjda triglyceridnivåer i serum ^{10, 30} , Förhöjt total-kolesterol (främst LDL-kolesterol) ^{11, 30} Sänkt HDL-kolesterol ^{17, 30} Viktökning ^{8,30}	Ökad aptit, förhöjd blodglukos-nivå till hyper-glykemi ^{6, 30}	Hypo-natremi ¹⁹ , diabetes 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		Somnambulation och relaterade reaktioner som att prata i sömnen och sömn-relaterade ätstörningar		
<i>Centrala och perifera nerv-systemet</i>	Yrsel ^{4, 16} , somnolens ^{2, 16} , huvudvärk,	Dysartri	Kramper ¹ , restless legs syndrom, tardiv dyskinesi ^{1,5} , synkope ^{4, 16} ,			

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	extra-pyramidala symtom ^{1, 21}		förvirrings-tillstånd			
Ögon		Dimsyn				
Hjärtat		Takykardi ⁴ , palpitationer ²³	QT-förlängning ^{1,12,18} Bradykardi ³²			Kardiomyopati, myokardit
Blodkärler		Ortostatisk hypotoni ^{4, 16}		Venös trombo-embolism ¹		Stroke ³³
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné ²³	Rinit			
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Förstoppning, dyspepsi, kräkningar ²⁵	Dysfagi ⁷	Pankreatit ¹ , tarm-obstruktion/ileus		
Lever- och gallvägar		Förhöjt alanin-amino-transferas (ALT) i serum ³ , förhöjt gamma-GT ³	Förhöjt aspartat-amino-transferas (ASAT) i serum ³	Gulsot ⁵ , hepatit		
Hud och subkutan vävnad					Angio-ödem 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					Rabdo-myolys	
			Urin-retention			

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar						
Graviditet, puerperium och perinatal-period						Neonatalt utsättnings-syndrom ³¹
Reproduktion sorgan och bröstkörtel			Sexuell dys-funktion	Priapism, galaktoré, bröst-svullnad, menstruation srubb-ning		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering-stället	Utsättnings-symtom ^{1,9}	Mild asteni, perifert ödem, irritabilitet, pyrexia		Malignt neuro-leptika-syndrom ¹ , hypotermi		
Under-sökningar				Förhöjt kreatin-fosfokinase i blod ¹⁴		

1. Se avsnitt Varningar och försiktighet
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 ökningsfall var i de flesta fall reversibla under fortsatt kvetiapinbehandling.
4. Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan kvetiapin ofta indicera ortostatisk hypotension förknippad med yrsel, takykardi och hos vissa patienter synkope. Detta inträffar framförallt under den initiala dosstitreringsperioden (se avsnitt Varningar och försiktighet).
5. Beräkning av frekvens för dessa biverkningar bygger endast på data som erhållits efter marknadsintroduktion
6. Fastebloodglukos $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) 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 prövningar 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 $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) vid åtminstone ett tillfälle (patienter ≥ 18 år) eller $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (patienter <18 år).
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 $\geq 30 \text{ mg/dl}$

($\geq 0,769$ mmol/l) har varit en mycket vanlig observation. Genomsnittlig förändring hos patienter med denna förhöjning var 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

12. Se nedanstående text
13. Trombocytantal $\leq 100 \times 10^9/l$ 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): $>20 \mu g/l$ ($>869,56$ pmol/l) män; $>30 \mu g/l$ ($>1\,304,34$ pmol/l) kvinnor oberoende av tidpunkt
16. Kan leda till fall
17. HDL-kolesterol: <40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) för män; <50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) för kvinnor oberoende av tidpunkt.
18. Förekomst av patienter som fått QTc-förändring från <450 ms till ≥ 450 ms med en ≥ 30 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 mmol/l till ≤ 132 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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).
21. Se avsnitt Farmakodynamik.
22. En sänkning av hemoglobinvärdet till ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) hos män, ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) hos kvinnor vid minst ett tillfälle förekom hos 11 % av kvetiapinpatienterna i samtliga studier inklusive öppna uppföljningsstudier. För dessa patienter var den genomsnittliga maximala sänkningen av hemoglobinvärdet vid någon tidpunkt $-1,50$ 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 T4, fritt T4, totalt T3 och fritt T3 definieras som $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) och förändring av TSH är >5 mIU/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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline till $<0,5 \times 10^9/l$ vid någon tidpunkt under behandlingen och baserat på patienter med svår neutropeni ($<0,5 \times 10^9/l$) och infektion under alla kliniska prövningar med kvetiapin (se avsnitt Varningar och försiktighet).
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 prövningar 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 Varningar och försiktighet).
31. Se avsnitt Graviditet.
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 arytmi, plötslig oförklarad 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 nekrolys (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
Blodkäril	Blodtryckshöjningar ²	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Rinit
Magtarmkanalen	Kräkningar	
Allmänna symtom 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 i systoliskt eller >10 mm Hg för diastoliskt blodtryck vid valfri tidpunkt i två akuta (3-6 veckor långa) placebokontrollerade studier på barn och ungdomar.
3. 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 Farmakodynamik

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

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.

Överdoserings 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 Varningar och försiktighet: Ortostatisk hypotension).

Behandling av överdosering

Det finns ingen specifik antidot mot kvetiapin. Vid allvarliga symtom bör möjligheten att flera läkemedel är involverade utredas. Intensivvårdsbehandling rekommenderas, (säkrade luftvägar, säkrad syretillförsel och andning, övervakning samt understödjande åtgärder av kardiovaskulära systemet).

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 kvetiapin-inducerad alfa-blockad.

Noggrann medicinsk övervakning ska fortgå tills patienten återhämtat sig.

Farmakodynamik

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 ($5HT_2$)-, dopamin- D_1 - och D_2 -receptorer i hjärnan. Denna kombination av receptorantagonism, med en högre affinitet för $5HT_2$ -receptorer än D_2 -receptorer, förmodas medverka till kvetiapins kliniska antipsykotiska egenskaper och låga benägenhet för extrapyramidala biverkningar (EPS) jämfört med typiska antipsykotika. Kvetiapin och norkvetiapin har ingen märkbar affinitet till bensodiazepinreceptorer men hög affinitet till histaminerga och adrenerga α_1 -receptorer och måttlig affinitet till adrenerga α_2 -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 kvetiapins terapeutiska effekt som ett antidepressivum.

Farmakodynamisk effekt

Kvetiapin har visat effekt i test avseende antipsykotisk aktivitet, 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 D_2 -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 D_2 -receptor-hypersensitivitet vid kronisk administrering och ger endast svag katalepsi vid effektiva D_2 -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 haloperidol-sensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebus-apor efter både akut och kronisk administrering (se avsnitt Biverkningar).

Klinisk effekt

Schizofreni

I tre placebokontrollerade kliniska studier på patienter med schizofreni, där varierande doser av kvetiapin användes, sågs ingen skillnad mellan kvetiapin- och placebogruppen med avseende på incidens av EPS eller samtidig användning av antikolinerg mediciner. Inga evidens på ökning i EPS eller samtidig användning av antikolinergika sågs i en placebokontrollerad studie med syfte att utvärdera effekten av kvetiapin i fasta doser från 75 mg/dag till 750 mg/dag. Långtidseffekten av kvetiapin på återfallsprevention vid schizofreni har inte verifierats i blindade kliniska prövningar.

Öppna studier på patienter med schizofreni har dock visat att kvetiapin effektivt upprätthåller den kliniska förbättringen under fortsatt behandling av patienter som initialt svarade på behandlingen. Detta tyder på långtidseffekt.

Bipolär sjukdom

I fyra placebokontrollerade kliniska studier, utvärderades kvetiapindoser på upp till 800 mg/dag för behandling av maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad. I två av studierna användes kvetiapin i monoterapi och i två studier användes kvetiapin i kombination med litium eller valproat. Ingen skillnad sågs mellan kvetiapin- och placebogruppen med avseende på incidens av EPS eller samtidig användning av antikolinerg mediciner.

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. Det finns ingen information från långtidsstudier som visar på kvetiapinseffekt beträffande förebyggande av efterföljande maniska eller depressiva episoder. 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.

Hos patienter som svarade på behandlingen var medeldosen kvetiapin under sista veckan cirka 600 mg/dag, och cirka 85 % av de som svarade på behandlingen fick doser i intervallet 400 till 800 mg/dag.

I fyra kliniska studier, med 8 veckors behandling av patienter med måttliga till svåra depressiva episoder vid bipolär I och bipolär II var kvetiapin 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 och dem som fick 600 mg.

I två av dessa studier visade det sig vid uppföljning att långtidsbehandling av patienter som svarat på kvetiapin 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 stämningsstabiliserare hos patienter med maniska, depressiva eller blandade episoder, visade sig kombinationsbehandling med kvetiapin vara överlägsen monoterapi med 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 kvetiapin depottabletter jämfört med placebo och kvetiapin 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 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 av någon stämningsepisod (maniska, depressiva eller blandade episoder) hos patienter med bipolär sjukdom typ I. Antalet patienter med en stämningsepisod var 91 (22,5 %) i kvetiapin-gruppen, 208 (51,1 %) i placebo-gruppen respektive 95 (26,1 %) i litium-gruppen. När man jämförde behandlingsresultaten av fortsatt kvetiapin-behandling med behandlingsresultaten vid preparatbyte till litium för patienter som svarat på kvetiapin, tycks inte byte till litium leda till ökad tid till återfall i en stämningsepisod.

Kliniska prövningar har visat att kvetiapin är effektivt vid schizofreni och mani när det ges två gånger dagligen, trots att kvetiapin har en halveringstid på ca 7 timmar. Detta stöds också av data från en PET (positron emission tomography) studie, i vilken det framkom att kvetiapin 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 kliniska korttidsstudier av schizofreni och bipolär mani var den samlade förekomsten av extrapyramidala symtom jämförbar med placebo (schizofreni: 7,8 % för kvetiapin och 8,0 % för placebo; bipolär mani: 11,2 % för kvetiapin och 11,4 % för placebo). I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier på egentlig depression och bipolär depression sågs högre 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 kvetiapin depottabletter 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 kvetiapin depottabletter och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression översteg incidensen av de individuella biverkningarna (t ex akatisi, extrapyramidala symtom, tremor, dyskinesi, dystoni, rastlöshet, ofrivilliga muskelsammandragningar, psykomotorisk hyperaktivitet och muskelstelhet) inte 4 % i någon behandlingsgrupp.

I placebokontrollerade korttidsstudier (i intervall på 3-8 veckor) med fast dos (50 mg/dag till 800 mg/dag), varierade den genomsnittliga viktökningen för kvetiapinbehandlade patienter mellan 0,8 kg för dosen om 50 mg/dag till 1,4 kg för dosen om 600 mg/dag (med lägre ökning för dosen om 800 mg/dag), jämfört med 0,2 kg för de placebobehandlade patienterna. Procentandelen kvetiapinbehandlade patienter som gick upp

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

I långtidsstudier av förebyggande av återfall ingick en öppen period (mellan 4 och 36 veckor), under vilken patienterna behandlades med 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 % för 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 T3 eller T4 och TSH i dessa studier var sällsynta och de observerade förändringarna av nivåerna av tyreoidhormon var inte förknippade med kliniskt symtomatisk hypotyreoidism.

Reduktionen av totalt och fritt 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 schizoaffektiv 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.

Pediatrisk population

Klinisk effekt

Effekt och säkerhet för kvetiapin studerades i en 3-veckors placebokontrollerad studie med behandling av mani (n=284 patienter från USA, i åldern 10–17 år). Cirka 45 % av patientpopulationen hade dessutom diagnosen ADHD. Dessutom genomfördes en 6-veckors placebokontrollerad studie med behandling av schizofreni (n=222 patienter, i åldern 13–17 år). I båda studierna uteslöts patienter 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 minsta kvadratmedelvärdet 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 minstakvadratmedelvärdet 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 schizofreni ledde högre doser till numeriskt lägre svarsfrekvenser.

I en tredje placebokontrollerad korttidsstudie med kvetiapin depottabletter 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 bipolär depression 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar). Beträffande viktökning, med justering för normal tillväxt under längre tid, användes en ökning på minst 0,5

standardavvikelser 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.

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering absorberas kvetiapin väl och metaboliseras i hög grad. Biotillgängligheten för kvetiapin påverkas inte signifikant av samtidigt födointag. 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 över det godkända doseringsintervallet.

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 feces. *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. Cirka 73 % av radioaktiviteten utsöndras i urinen och 21 % i feces.

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* observerades endast vid koncentrationer ca 5 till 50 gånger högre än de som observerades 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. Den genomsnittliga molära dosfraktionen av fritt kvetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norkvetiapin utsöndras till <5% i urinen.

Särskilda patientgrupper

Kön

Kinetiken 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 clearance-värden 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). Högre plasmakoncentration kan förväntas hos patienter med leverfunktionsnedsättning, eftersom kvetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Dosjustering kan vara nödvändig för dessa patienter (se avsnitt Dosering).

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 moderföreningen 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.

Prekliniska uppgifter

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; cynomolgus-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 Farmakodynamik) 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 5,3 mg laktos.

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 21,2 mg laktos.

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 31,7 mg laktos.

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 42,3 mg laktos.

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat).
Hjälpämne med känd effekt:
Varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 63,5 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Povidon K29-32
Kalciumvätefosfatdihydrat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hypromellos 6cP (E464)
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Makrogol 3350
Triacetin
Järnoxid, gul (E172) (i 25 mg, 100 mg och 150 mg)
Järnoxid, röd (E172) (endast i 25 mg)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 150 mg Oval, bikonvex, ljusgul, märkt med Q på ena sidan

Filmdragerad tablett 25 mg Rund, bikonvex, ljusorange, märkt med Q på ena sidan

100 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 100 mg Rund, bikonvex, gul, märkt med Q på ena sidan

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), 964:27, F

100 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 200 mg Oval, bikonvex, vit, märkt med Q på ena sidan

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), 1599:77, F

100 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 300 mg Oval, bikonvex, vit, märkt med Q på ena sidan och 300 på andra sidan

100 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

100 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*