

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

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Quetiapin Stada 25 mg filmdragerade tabletter
Quetiapin Stada 100 mg filmdragerade tabletter
Quetiapin Stada 200 mg filmdragerade tabletter
Quetiapin Stada 300 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Quetiapin Stada 25 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg quetiapin som quetiapinfumarat.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 0,95 mg laktos.

Quetiapin Stada 100 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg quetiapin som quetiapinfumarat.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 3,8 mg laktos.

Quetiapin Stada 200 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg quetiapin som quetiapinfumarat.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 7,6 mg laktos.

Quetiapin Stada 300 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg quetiapin som quetiapinfumarat.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 11,4 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Quetiapin Stada 25 mg filmdragerade tabletter:

Persikofärgade, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter.

Quetiapin Stada 100 mg filmdragerade tabletter:

Gula, rund, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en brytskåra på ena sidan.*

Quetiapin Stada 200 mg filmdragerade tabletter:

Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter.

Quetiapin Stada 300 mg filmdragerade tabletter:

Vita, kapselformade, filmdragerade tabletter med en brytskåra på ena sidan.*

*Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Quetiapin Stada 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 administreringssätt

Dosering

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

Vuxna

För behandling av schizofreni:

För behandling av schizofreni, ska Quetiapin Stada ges två gånger dagligen. Den totala dygnsdosen under de fyra första terapidagarna 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 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 Stada ges två gånger dagligen. Den totala dygnsdosen under de fyra första terapidagarna 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 till 800 mg/dag. Effektiv dos ligger vanligen mellan 400 och 800 mg/dag.

För behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom

Quetiapin Stada ska ges en gång per dag till natten. Den totala dygnsdosen för de första fyra dagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4). Den rekommenderade dagliga dosen är 300 mg. I kliniska studier sågs ingen ytterligare behandlings-fördel för gruppen som fick 600 mg jämfört med gruppen som fick 300 mg (se avsnitt 5.1). På individnivå kan dock, för enskilda patienter, ett bättre behandlingsresultat uppnås med 600 mg. Behandling med högre doser än 300 mg ska ordineras av läkare med erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom. Kliniska studier har visat att en dosreduktion till 200 mg kan övervägas vid eventuella toleransproblem på individnivå.

För att förhindra återfall i skov vid bipolär sjukdom

För att förhindra återfall i maniska, blandade eller depressiva episoder ska patienter, som svarat på behandling med quetiapin vid akut behandling av bipolär sjukdom, fortsätta behandling med samma dos. Beroende på den enskilda patientens terapisvar 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.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Liksom andra antipsykotika bör Quetiapin Stada användas med försiktighet av äldre, särskilt under den initiala doseringsperioden. Beroende på den enskilda patientens terapisvar och tolerans kan lägre titreringshastighet och lägre doser vara nödvändiga vid behandling av äldre än vid behandling av yngre patienter. Medelvärde för plasma-clearance för quetiapin 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

Quetiapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år, beroende på brist på data som stödjer användning i denna åldersgrupp. Tillgängliga data från placebo-kontrollerade kliniska studier presenteras i avsnitten 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. Quetiapin Stada 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 Stada kan ges med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom quetiapin har flera indikationer ska 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 stödjer användning i denna åldersgrupp. 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, förhöjda nivåer av serumprolaktin kräkningar, rinit och synkope) eller kan få andra konsekvenser för barn och ungdomar (extrapyramidala symtom och irritabilitet) samt en biverkning identifierades som ej tidigare hade setts i studier på vuxna (blodtryckshöjning). Förändringar i sköldkörtelfunktionen vid utförda tester har också observerats hos barn och ungdomar.

Dessutom har de långsiktiga säkerhetseffekterna vid behandling med quetiapin på tillväxt och mognad inte studerats längre än 26 veckor. Långsiktiga effekter på kognitiv och beteendemässig utveckling är inte kända.

I placebo-kontrollerade kliniska studier på barn och ungdomar var quetiapin associerat med en förhöjd incidens av extrapyramidala symtom (EPS) jämfört med placebo hos patienter som behandlats för schizofreni, bipolär mani och bipolär depression (se avsnitt 4.8).

Självmod/självmodstankar eller klinisk försämring

Depressiva episoder av bipolär sjukdom är förknippade med en ökad risk för suicidtankar, självskadebeteende och självmord (självmodrelaterade 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 de tidiga förbättringsfaserna.

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

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

Patienter med självmodrelaterade händelser i anamnesen, eller som uppvisar en avsevärd grad av suicidtankar innan behandlingen inleds, är kända att löpa större risk för självmordstankar eller självmodsförsök 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 självmodsbeteende 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 perioder vid bipolär sjukdom observerades en ökad risk för självmordsrelaterade händelser hos unga vuxna patienter (yngre än 25 år) som behandlades med quetiapin jämfört med dem som behandlades med placebo (3,0 % jämfört med 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 metabola parametrar mätas när behandlingen sätts in och förändringar av dessa parametrar ska regelbundet kontrolleras under hela behandlingstiden. Försämring av dessa parametrar ska hanteras enligt klinisk praxis (se även avsnitt 4.8).

Extrapyramidala symtom

I placebokontrollerade kliniska studier på vuxna patienter sågs en ökad förekomst av extrapyramidala symtom (EPS) vid behandling med quetiapin jämfört med placebo hos patienter med depressiv episod 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. Symtomen 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 liknande symtom, såsom sederig (se avsnitt 4.8). I kliniska studier med behandling av patienter med bipolär depression kom symtomdebuten vanligtvis inom de tre första dagarna och var övervägande av mild till måttlig intensitet. Patienter som får en betydande somnolens kan behöva mer frekvent läkarkontakt i minst 2 veckor från tillslag av somnolens eller till dess att symtomen avtar, och utsättning av behandlingen kan övervägas.

Ortostatisk hypotension

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

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

Kramper

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

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

Malignt neuroleptikasyndrom har setts i samband med antipsykotisk behandling, inklusive behandling med quetiapin (se avsnitt 4.8). Kliniska symptom innefattar hypertermi, förändrad mental status, muskelstelhet, autonom instabilitet och stegring av kreatinfosfokinas. Om NMS inträffar bör behandlingen avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas.

Svår neutropeni och agranulocytos

Svår neutropeni (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) har rapporterats i kliniska studier med quetiapin. 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 quetiapin ska avbrytas hos patienter med neutrofilantal $<1,0 \times 10^9/l$. Patienterna ska observeras med avseende på tecken och symtom på infektion och neutrofilantalet ska följas (tills det överstiger $1,5 \times 10^9/l$). (Se avsnitt 5.1).

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

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

Antikolinerga (muskarina) effekter

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

Interaktioner

Se avsnitt 4.5.

Samtidig administrering av quetiapin och en kraftfull inducerare av leverenzym, såsom karbamazepin eller fenytoin, sänker avsevärt plasmakoncentrationen av quetiapin. Detta kan påverka effekten av quetiapin. Quetiapinbehandling av patienter som använder enzyminducerare bör bara initieras om läkaren anser att fördelarna med quetiapin 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).

Vikt

Viktökning har rapporterats hos patienter som har behandlats med quetiapin och bör övervakas och hanteras på kliniskt lämpligt sätt i enlighet med gällande 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. Lämplig klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med gällande riktlinjer för antipsykotika. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, inklusive quetiapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyofagi 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 har observerats i kliniska prövningar med quetiapin (se avsnitt 4.8). Förändrade lipidnivåer ska hanteras efter klinisk bedömning.

QT-förlängning

I kliniska studier och vid användning i enlighet med produktresumén förknippades inte quetiapin med en bestående ökning av absoluta QT-intervall. Efter marknadsintroduktion har förlängt QT-intervall rapporterats för quetiapin i terapeutiska doser (se avsnitt 4.8) och vid överdosering (se avsnitt 4.9). I likhet med andra antipsykotiska läkemedel bör man vara försiktig då quetiapin förskrivs till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller med QT-förlängning i familjehistoriken. Försiktighet bör också iakttas när quetiapin förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, och vid samtidig administrering av neuroleptika, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

Kardiomyopati och myokardit

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

Utsättning

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

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

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

En cirka 3-faldigt ökad risk för cerebrovasculära händelser har observerats i randomiserade placebokontrollerade studier på dementa patienter behandlade med vissa atypiska antipsykotika. Verkningsmekanismen för denna ökade risk är okänd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller för andra patientgrupper. Quetiapin bör användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

I en meta-analys med atypiska antipsykotika har det rapporterats att äldre patienter med demensrelaterad psykos lider högre risk att dö jämfört med placebo. I två 10-veckors placebokontrollerade quetiapin-studier med samma patientgrupp (n=710; medelålder: 83 år; intervall: 56 - 99 år) var incidensen för mortalitet bland patienter behandlade med quetiapin 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 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 med risk för 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 under behandling med antipsykotika. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla eventuella riskfaktorer för VTE utredas före och under behandling med quetiapin, och förebyggande åtgärder vidtas.

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats i kliniska prövningar och vid erfarenhet efter godkännandet. I rapporter efter godkännandet hade många patienter riskfaktorer som är kända för att vara förknippade med pankreatit, såsom förhöjda triglyceridnivåer (se avsnitt 4.4), gallsten och alkoholkonsumtion, även om inte alla fall komplicerades av riskfaktorer.

Ytterligare information

Det finns begränsade data angående quetiapin i kombination med valproat eller litium vid behandling av akuta maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl (se avsnitt 4.8 och 5.1). Data har visat additiv effekt under 3:e behandlingsveckan.

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av 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 tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Felaktig användning och missbruk

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av quetiapins effekter 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 är involverat i 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 hämmare av CYP 3A4. Samtidig användning av quetiapin och hämmare av CYP 3A4 är därför kontraindicerat. Det är inte heller rekommenderat att konsumera grapefruktjuice under pågående terapi med quetiapin.

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

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av imipramin (en känd CYP 2D6-hämmare) eller fluoxetin (en känd CYP 3A4- och CYP 2D6-hämmare).

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

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte vid samtidig administrering med cimetidin.

Litiums farmakokinetik påverkades inte av samtidig administrering av quetiapin.

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

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

Interaktionsstudier med 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.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Första trimestern

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

Tredje trimestern

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

Amning

Baserat på mycket begränsade data i publicerade rapporter om quetiapinutsöndring i bröstmjolk tycks utsöndringen av quetiapin vid terapeutiska doser variera. I avsaknad av tillförlitliga data måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med 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 reaktionsförmågan. Patienten bör därför uppmanas att inte köra bil eller använda maskiner, förrän det är klarlagt hur han eller hon påverkas.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna för quetiapin ($\geq 10\%$) är somnolens, yrsel, 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 quetiapinbehandling 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 quetiapinbehandling

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Sänkt hemoglobin-nivå ²²	Leukopeni ^{1,28} , minskat neutrofilantal, ökat eosinofilantal ²⁷	Neutropeni ¹ , trombo-cytopeni, anemi, minskat trombocyt-antal ¹³	Agranulo-cytos ²⁶		
<i>Immun-systemet</i>			Överkänslighet (inklusive allergiska hudreaktioner)		Anafyl-aktisk reaktion ⁵	
<i>Endokrina systemet</i>		Hyperpro-laktinemi 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 , hypothyroidism ²¹		Inadekvat sekretion av anti-diuretiskt hormon	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Förhöjda triglyceridnivåer i serum ^{10,30} Förhöjt totalkolesterol (främst LDL-kolesterol) ^{11,30} Sänkt HDL-kolesterol ^{17,30} , Viktökning ^{8,30}	Ökad aptit, blodglukos-nivå förhöjd till hyperglykemi ^{6,30}	Hypo-natremi ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , försämring av befintlig diabetes	Metabolt syndrom ²⁹		
<i>Psykiska störningar</i>		Abnorma drömmar och mardrömmar. Suicidtankar och		Somnambulism och relaterade reaktioner som tala i		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		suicidbeteende ²⁰		sömnen och sömnr-elaterade ätstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel ^{4, 16} , somnolens ^{2, 16} , huvudvärk, extra-pyramidala symtom ^{1, 21}	Dysartri	Kramper ¹ , restless legs syndrom, tardiv dyskinesi ^{1,5} , synkope ^{4, 16}			
Ögon		Dimsyn				
Hjärtat		Takykardi ⁴ , palpitationer ²³	QT-förlängning ^{1,12, 18} , bradykardia ³²			Kardiomyopati, myokardit
Blodkärler		Ortostatisk hypotension ^{4, 16}		Venös trombo-embolism ¹		Stroke ³³
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspne ²³	Rinit			
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Förstoppning, dyspepsi, kräkningar ²⁵	Dysfagi ⁷	Pankreatit ¹ , tarmobstruktion/ ileus		
Lever och gallvägar		Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) i serum ³ , förhöjt gamma-GT ³	Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) i serum ³	Gulsot ⁵ , hepatit		
Hud och subkutan vävnad					Angio-ödem ⁵ , Stevens-Johnsons syndrom ⁵	Toxiskt epidermal nekrolys, erythema multiforme, Läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), kutan vaskulit
Muskulo-skeletala systemet och bindväv					Rabdo-myolys	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar			Urinretention			
Graviditet, puerperium och perinatal-period						Neonatalt utsättningssyndrom ³¹
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Sexuell dysfunktion	Priapism, galaktoré, bröst-svullnad, mens-truations-rubbning		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Utsättnings-symtom ^{1,9}	Mild asteni, perifert ödem, irritabilitet, feber		Malignt neuroleptika syndrom ¹ , hypotermi		
Under-sökningar				Förhöjt kreatin-fosfokinaser i blod ¹⁴		

(1) Se avsnitt 4.4.

(2) Somnolens kan inträffa, företrädesvis under de första två behandlingsveckorna och försvinner vanligen vid fortsatt administrering av quetiapin.

(3) Asymptomatiska ökningar (förändring från normal nivå till >3X ULN vid någon tidpunkt) av serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT har observerats hos patienter som behandlats med quetiapin. Dessa ökningar var i de flesta fall reversibla under fortsatt quetiapin behandling.

(4) Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan quetiapin ofta inducera ortostatisk hypotoni, förknippad med yrsel, takykardi och hos vissa patienter synkope. Detta inträffar framförallt under den initiala dositeringsperioden (se avsnitt 4.4).

(5) Beräkning av frekvens för dessa biverkningar bygger endast på data som erhållits efter marknadsintroduktion.

(6) Fastebloodglukos på ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller icke fastande blodglukos på ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vid åtminstone ett tillfälle.

(7) Ökad förekomst av dysfagi vid behandling med quetiapin jämfört med placebo har endast observerats i kliniska studier av bipolär depression.

(8) Baserat på >7% ökning i kroppsvikt från baseline. Uppkommer främst under behandlingens första veckor hos vuxna.

(9) Följande utsättningssymtom sågs mest frekvent i akuta placebokontrollerade kliniska prövningar vid monoterapi, som utvärderade symtom efter avslutad behandling: sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och irritabilitet. Uppkomsten av dessa reaktioner hade minskat signifikant 1 vecka efter avslutad behandling.

(10) Triglycerider ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) vid åtminstone ett tillfälle (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patienter <18 år).

- (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 åtminstone ett tillfälle. Ett förhöjt LDL-kolesterolvärde på ≥ 30 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
- (14) Baserat på biverkningsrapporter från kliniska studier av förhöjt kreatinfosfokinas som inte var associerat till malignt neuroleptika-syndrom
- (15) Prolaktinnivåer (patienter > 18 år): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) män; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1\,304,34$ 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 hos patienter som fått QTc-förändring från < 450 msec till ≥ 450 msec med en ≥ 30 msec förlängning. I placebokontrollerade kliniska studier med quetiapin är den genomsnittliga förändringen och förekomsten hos patienter med en kliniskt signifikant förändring jämförbar med placebo.
- (19) Förskjutning från > 132 mmol/L till
- (20) Fall av suicidtankar och suicidbeteende har rapporterats under behandling med quetiapin depottabletter
- (21) Se avsnitt 5.1
- (22) En sänkning av hemoglobinvärde 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 quetiapin patienterna 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 hypotoni och/eller bakomliggande hjärta/luftvägssjukdom.
- (24) Baserat på förändringar från normalt utgångsvärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter utgångsvärdet i alla studier. Förändringar av totalt T_4 , fritt T_4 , total T_3 , och fritt T_3 definieras som $< 0,8$ LLN (pmol/l) och förändring av TSH är < 5 mEI/l vid någon tidpunkt.
- (25) Baserat på den ökade frekvensen av kräkningar hos äldre patienter (> 65 års).
- (26) Baserat på förändring av antal neutrofiler från $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ vid basline till $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ vid någon tidpunkt under behandlingen och baserat på patienter med svår neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) och infektion under alla kliniska prövningar med quetiapin (se avsnitt 4.4.).
- (27) Baserat på förändringar från normalt baselinevärde till potentiellt kliniskt viktiga värden vid någon tidpunkt efter basline i alla studier. Förändringar eosinofilantal definieras som $> 1 \times 10^9$ celler/l vid någon tidpunkt.
- (28) Baserat på förändringar från normalt utgångsvärde till potentiellt kliniskt viktiga värde vid någon tidpunkt efter studiestart i alla studier. Förändring i Lkc är definieras som $< 3 \times 10^9$ celler/l vid någon tidpunkt.
- (29) Baserat på biverkningsrapporter om metaboliskt syndrom från alla kliniska prövningar med quetiapin.
- (30) Hos vissa patienter observerades en försämring av fler än en av de metabola faktorerna vikt, blodglukos och lipider i kliniska studier (se avsnitt 4.4.).
- (31) Se avsnitt 4,6.

(32) Kan ske vid eller nära början av behandlingen och vara förknippad med hypotoni och/eller synkope. Frekvens baserad på biverkningsrapporter för bradykardi och relaterade händelser i alla kliniska studier med quetiapin.

(33) Baserat på en retrospektiv icke-randomiserad epidemiologisk studie.

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

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

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 quetiapinbehandling, vilka förekommer i högre frekvens än hos vuxna eller inte har identifierats i den vuxna populationen

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

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

1. Prolaktinnivåer (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 oberoende av tidpunkt. Mindre än 1 % av patienterna fick en höjning till en prolaktinnivå $>100\ \mu\text{g/l}$.

2. Baserat på förändringar över kliniskt signifikanta tröskelvärden (anpassade från kriterierna från amerikanska National Institutes of Health) eller höjningar på $>20\ \text{mm Hg}$ i 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. Kommentar: Frekvensen överensstämmer med den som observerats hos vuxna, men kan vara förenad med andra kliniska implikationer hos barn och ungdomar än hos vuxna.

4. Se avsnitt 5.1.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att

rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom

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

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

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

Behandling av överdosering

Det finns ingen specifik antidot. 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.

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

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

Noggrann medicinsk övervakning skall fortgå tills patienten återhämtat sig.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antipsykotikum, diazepiner, oxazepiner, thiazepiner och oxepiner.
ATC-kod: N05AH04

Verkningsmekanism

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotikum och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin interagerar med ett flertal neurotransmittor-receptorer. Quetiapin och norquetiapin har affinitet till serotonin (5HT₂)-, dopamin D₁- och D₂-receptorer i hjärnan. Denna kombination av receptorantagonism, med en högre

affinitet för 5HT₂- än D₂-receptorer, förmodas medverka till quetiapins kliniska antipsykotiska egenskaper och låga benägenheten för 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 quetiapins terapeutiska effekt som ett antidepressivum.

Farmakodynamiska effekter

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

I prekliniska test, med syfte att undersöka risk för EPS, liknar quetiapin inte typiska antipsykotika utan uppvisar en atypisk profil. Quetiapin ger inte upphov till dopamin D₂-receptor-hypersensitivitet vid kronisk administrering och ger endast svag katalepsi vid effektiva D₂-receptor-blockerande doser. Quetiapin uppvisar selektivitet för det limbiska systemet genom depolariserande blockad av mesolimbiska men inte nigrostriatala dopamininnehållande neuronerna vid kronisk administrering. Quetiapin orsakar minimal 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, sågs ingen skillnad mellan quetiapin- och placebogrupperna med avseende på EPS-frekvens eller samtidigt behov av antikolinerg mediciner. 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 IR på återfallsprevention vid schizofreni har inte verifierats i blindade kliniska prövningar. Öppna studier på patienter med schizofreni har dock visat att quetiapin 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 quetiapin doser på upp till 800 mg/dag för behandling av maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad. I två av studierna användes quetiapin i monoterapi och i två studier användes quetiapin i kombination med litium eller valproat. Ingen skillnad sågs mellan quetiapin- och placebogrupperna med avseende på EPS-frekvens eller behov av antikolinerg mediciner.

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.

Hos patienter som svarade på behandlingen, var medeldosen quetiapin 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 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 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 IR 300 mg eller 600 mg var effektivare än placebo med avseende på depressiva symtom, men inte med avseende på maniska symtom.

I två studier av återfallsprevention då 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) där återfallsprofylax utvärderades för patienter med maniska, depressiva eller blandade stämningsepisoder var quetiapin överlägsen placebo avseende ökad tid till återfall i skov (maniska, depressiva eller blandade episoder) hos patienter med bipolär sjukdom typ I. Antalet patienter med skov var 91 (22,5 %) i quetiapin-gruppen, 208 (51,1 %) i placebo-gruppen respektive 95 (26,1 %) i litium-gruppen. När man jämförde behandlingsresultaten av fortsatt quetiapin-behandling med behandlingsresultaten vid preparatbyte till litium för patienter som svarat på quetiapin, visade sig byte till litium inte leda till ökad tid till återfall i skov.

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 kliniska korttidsstudier av schizofreni och bipolär mani var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom jämförbar med placebo (schizofreni: 7,8 % för quetiapin och 8,0 % för placebo, bipolär mani: 11,2 % för quetiapin och 11,4 % för placebo). I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier av egentlig depression och bipolär depression sågs högre förekomst av extrapyramidala symtom hos quetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 8,9 % för quetiapin jämfört med 3,8 % för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 5,4 % för quetiapin depottablett 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 quetiapin depottablett och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression översteg incidensen av de

individuella oönskade effekterna (t.ex. akatysi, 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 depottabletter jämfört med placebo och quetiapin depottabletter hos vuxna patienter med akut mani indikerade att kombinationen av quetiapin depottabletter och litium leder till fler biverkningar (63 % mot 48 % för quetiapin depottabletter i kombination med placebo). Säkerhetsresultaten visade en högre incidens av extrapyramidala symtom, som rapporterades hos 16,8 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 6,6 % i gruppen med placebo som tillägg, varav de flesta bestod av tremor som rapporterades hos 15,6 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 4,9 % i gruppen med placebo som tillägg. Incidensen av somnolens var högre i gruppen med quetiapin depottabletter med litium som tillägg (12,7 %) jämfört med gruppen med quetiapin depottabletter med placebo som tillägg (5,5 %). Dessutom hade en högre procentuell andel av de patienter som behandlades i gruppen med litium som tillägg (8,0 %) en viktökning (≥ 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 utsättningsperiod 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 incidensen av cerebrovaskulära biverkningar per 100 patientår inte högre för quetiapinbehandlade patienter än för placebobehandlade patienter.

Incidensen av åtminstone en förändring till neutrofilantal till $<1,5 \times 10^9/l$ var 1,9 % hos patienter behandlade med quetiapin jämfört med 1,5 % hos patienter behandlade med placebo i alla placebokontrollerade korttidsstudier med monoterapi hos patienter med ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baslinjen. Förekomsten av förändringar till $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ var densamma (0,2 %) hos patienter behandlade med quetiapin som hos placebobehandlade patienter. I alla kliniska studier (placebokontrollerade studier, öppna studier, studier med aktiv jämförelsearm), hos patienter med ett neutrofilantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baslinjen var förekomsten 2,9 % av åtminstone en förändring till neutrofilantal $<1,5 \times 10^9/l$ och förekomsten av $<0,5 \times 10^9/l$ var 0,21 % hos patienter behandlade med quetiapin.

Quetiapin behandling 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 quetiapinbehandlingen, och ingen ytterligare sänkning sågs under fortsatt behandling. I omkring 2/3 av fallen har avbruten quetiapinbehandling medfört att effekterna på totalt och fritt T_4 gått tillbaka, oavsett behandlingens längd.

Katarakter/linsgrumlingar

I en klinisk studie för att utvärdera den eventuellt kataraktogena effekten av quetiapin (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 quetiapin (4 %) än för risperidon (10 %), för patienter med minst 21 månaders exponering.

Pediatrik population

Klinisk effekt

Effekt och säkerhet för quetiapin studerades i en 3-veckors placebokontrollerad studie för 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 känt frånvaro av behandling svar på quetiapin. Behandlingen med quetiapin 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 om 100 mg/dag administrerat två eller tre gånger dagligen.

I manistudien var medelvärdet för förändringen från baseline 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 medelvärdet för förändringen från baseline 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 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 quetiapin 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 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 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 quetiapin vid tidpunkten för händelsen.

Långsiktig säkerhet

En 26-veckors öppen fortsättningsstudie till de akuta studierna (n=380 patienter), med flexibel dosering av quetiapin på 400-800 mg/dag, tillhandahöll ytterligare säkerhetsdata. Blodtryckshöjningar rapporterades hos barn och ungdomar, och ökad aptit, extrapyramidala symtom och förhöjt serumprolaktin rapporterades med högre frekvens hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Beträffande viktökning, med justering för normal tillväxt under längre tid, användes en ökning på minst 0,5 standardavvikelser från baseline 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

Efter oral administrering absorberas quetiapin väl och metaboliseras i hög grad. Biotillgängligheten för quetiapin påverkas inte signifikant av samtidigt födointag. Den maximala molära koncentration av den aktiva metaboliten norquetiapin är vid steady-state 35 % av värdet för quetiapin.

Farmakokinetiken för quetiapin och norquetiapin är linjär över det godkända .

Distribution

Quetiapin binds till ca 83 % till plasmaproteiner.

Metabolism

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

In vitro-studier har visat att CYP 3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. Norquetiapin bildas och utsöndras huvudsakligen via CYP3A4.

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

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

Man tog prov på farmakokinetiska data från 9 barn i åldern 10-12 år och 12 ungdomar som stod på behandling med 400 mg quetiapin två gånger dagligen. Vid steady-state var de dosnormaliserade plasmanivåerna av moderföreningen quetiapin 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, norquetiapin, var högre, cirka 62 % respektive 49 % hos barn (10-12 år) och 28 % respektive 14 % hos ungdomar (13-17 år), jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga tecken på genotoxicitet sågs i en serie *in vitro*- och *in vivo*-genotoxicitetsstudier. Vid kliniskt relevant exponering har följande avvikelser (vilka ännu inte bekräftats i kliniska långtidsstudier) setts hos försöksdjur.

Råtta: pigmentfällning i tyreoida; apa: tyreoidal follikulär cellhypertrofi, reduktion av T₃-nivåer i plasma, minskad hemoglobinkoncentration och en minskning av röda och vita blodkroppar; hund: grumling av linsen och katarakter (för katarakter/linsgrumlighet, 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

Quetiapin Stada 25 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfat

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykollat (Typ A)
Povidon K 27 - 32
Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, röd (E172)

Quetiapin Stada 100 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfat
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykollat (Typ A)
Povidon K 27 - 32
Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Järnoxid, gul (E172)

Quetiapin Stada 200 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfat
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykollat (Typ A)
Povidon K 27 - 32
Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400

Quetiapin Stada 300 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfat
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykollat (Typ A)
Povidon K 27 - 32
Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Quetiapin Stada 25 mg filmdragerade tabletter

PVC/PE/PVdC/Aluminium-blister:

Blisterförpackningar: 6, 10, 20, 30, 50, 60 och 100 tabletter

Sjukhusförpackning: 50 tabletter

Quetiapin Stada 100 mg filmdragerade tabletter

PVC/PE/PVdC/Aluminium-blister:

Blisterförpackningar: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 och 180 tabletter

Sjukhusförpackning: 50 tabletter

Quetiapin Stada 200 mg filmdragerade tabletter

PVC/PE/PVdC/Aluminium-blister:

Blisterförpackningar: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 och 180 tabletter

Sjukhusförpackning: 50 tabletter

Quetiapin Stada 300 mg filmdragerade tabletter

PVC/PE/PVdC/Aluminium-blister:

Blisterförpackningar: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 och 180 tabletter

Sjukhusförpackning: 50 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 28102
100 mg: 28103
200 mg: 28104
300 mg: 28105

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2009-03-20
Förnyat godkännande: 2012-04-18

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-14