

2. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Quentiax, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28308

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Quentiax

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg, 100 mg, 200 mg eller 300 mg quetiapin (som quetiapinhemifumarat).

 Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 25 mg | 100 mg | 200 mg | 300 mg |
| Lactosemonohydrat | 4,50 mg | 18 mg | 36 mg | 54 mg |
| Natrium | < 23 mg | < 23 mg | < 23 mg | < 23 mg |

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

25 mg tabletterne er runde (5 mm i diameter), lyserøde filmovertrukne tabletter med skrå kanter.

100 mg tabletterne er runde (9 mm i diameter), gul-brune filmovertrukne tabletter.

200 mg tabletterne er runde (11 mm i diameter), hvide filmovertrukne tabletter.

300 mg tabletterne er kapselformede (18 mm lange, 8 mm bredde), hvide filmovertrukne tabletter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Quentiax er indiceret til:

* behandling af skizofreni
* behandling af bipolar lidelse:
	+ til behandling af moderate til svære maniske episoder inden for bipolar lidelse,
	+ til behandling af major depressive episoder inden for bipolare lidelser
	+ til forebyggelse af tilbagevenden af maniske eller depressive episoder hos patienter med bipolar lidelse, som tidligere har responderet på quetiapin­behandling.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Der er forskellig dosering for hver indikation. Det er derfor vigtigt, at patienterne får klare oplysninger om den korrekte dosis ved deres sygdom.

**Voksne**

Til behandling af skizofreni

Til behandling af skizofreni bør Quentiax tages to gange daglig. Den totale daglige dosis de første 4 dage af behandlingen er 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4). Fra dag 4 og frem skal dosis titreres til det normale effektive doseringsniveau mellem 300 - 450 mg/dag. Afhængigt af det kliniske respons og tolerabiliteten hos den enkelte patient kan dosis justeres i intervallet fra 150 – 750 mg/dag.

Til behandling af moderate til svære maniske episoder inden for bipolar lidelse

Til behandling af maniske episoder i forbindelse med bipolær lidelse, bør Quentiax tages to gange daglig. Den totale daglige dosis de første 4 dage er 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) og 400 mg (dag 4).

Yderligere dosisjusteringer op til 800 mg/dag på dag 6 bør ske trinvist med maksimalt 200 mg daglig.

Afhængigt af den enkelte patients kliniske respons og tolerabilitet kan dosis justeres i intervallet 200 til 800 mg/dag. Normal effektive dosis er i intervallet 400 til 800 mg/dag.

Til behandling af major depressive episoder inden for bipolar lidelse

Quentiax bør tages én gang daglig ved sengetid. Den totale daglige dosis de første fire dage af behandlingen er 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4). Den anbefalede dosis er 300 mg daglig. I kliniske studier sås der ingen yderligere fordel i 600 mg-gruppen i forhold til 300 mg-gruppen (se pkt. 5.1). Enkelte patienter kan have gavn af en dosis på 600 mg. Doser højere end 300 mg bør initieres af læger med erfaring i behandling af bipolar lidelse.

Kliniske studier har indikeret, at ved mistanke om toleransudvikling hos enkelte patienter kan en reduktion af dosis til minimum 200 mg overvejes.

Til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder inden for bipolar lidelse

Til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder ved maniske, depressive eller blandede episoder inden for bipolar lidelse bør de patienter, som har responderet på quetiapin ved akut behandling af bipolar lidelse fortsætte behandlingen ved samme dosis. Dosis kan, afhængigt af det kliniske respons og tolerabiliteten hos den enkelte patient, justeres inden for doseringsintervallet mellem 300 mg og 800 mg/dag givet 2 gange daglig. Det er vigtigt, at der anvendes laveste effektive dosis til vedligeholdelses-behandling.

**Ældre**

Quentiax bør, som andre antipsykotika anvendes med forsigtighed hos ældre, især i den indledende doseringsperiode. Afhængig af klinisk respons og tolerabilitet hos den enkelte patient, kan dosistitreringsperioden være længere og den daglige terapeutiske dosis lavere end hos yngre patienter. Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearance var reduceret med 30 %-50 % hos ældre, sammenlignet med yngre patienter.

Sikkerhed og effekt er ikke undersøgt hos patienter over 65 år med depressive episoder inden for bipolar lidelse.

**Pædiatrisk population**

Quentiax anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år på grund af manglende data til støtte for brugen i denne aldersgruppe De forhåndenværende beviser fra placebo­kontrollerede kliniske studier er anført i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

**Nedsat nyrefunktion**

Justering af dosis er ikke nødvendigt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

**Nedsat leverfunktion**

Quetiapin metaboliseres i vid udstrækning i leveren. Derfor bør Quentiax, især i den indledende doseringsperiode, anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt leverfunktionsnedsættelse. Patienter med kendt nedsat leverfunktion bør starte med 25 mg/dag. Dosis bør, afhængig af klinisk respons og tolerabilitet hos den enkelte patient, øges trinvist med 25 – 50 mg/dag indtil effektiv dosis er opnået.

Administration

Quentiax kan tages med eller uden samtidig fødeindtagelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.

Samtidig administration af CYP3A4-inhibitorer, såsom hiv-proteaseinhibitorer, svampemidler af azoltypen, erythromycin, clarithromycin og nefazodon er kontraindiceret (se også pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Da Quentiax har flere indikationer, skal der tages højde for sikkerhedsprofilen under hensyntagen til den enkelt patientens diagnose og den administrerede dosis.

**Pædiatrisk population**

Quetiapin anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år på grund af manglende data til støtte for brugen i denne aldersgruppe. Kliniske studier med quetiapin har vist, at ud over den kendte sikkerhedsprofil identificeret hos voksne (se pkt. 4.8) indtrådte visse bivirkninger med større hyppighed hos børn og unge sammenlignet med voksne (øget appetit, forhøjet serumprolaktin, opkastning, rhinitis og synkope), eller der kan være forskellige implikationer for børn og unge (ekstrapyramidale symptomer og irritabilitet Der blev identificeret én bivirkning, som ikke tidligere er set i studier med voksne (forhøjet blodtryk). Ændringer i thyroidea funktionstest er også blevet observeret hos børn og unge.

 Endvidere er langsigtede sikkerhedskonsekvenser af quetiapinbehandlingen på vækst og modning ikke blevet undersøgt ud over 26 uger. Langsigtede konsekvenser for kognitiv og adfærdsmæssig udvikling kendes ikke.

 I placebo-kontrollerede kliniske studier med børn og unge patienter er quetiapin blevet forbundet med en øget forekomst af ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos patienter behandlet for skizofrenibipolar mani og bipolar depression (se pkt. 4.8).

 **Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring**

 Depression ved bipolar lidelse er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktiv adfærd og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Risikoen varer ved, indtil der forekommer signifikant remission. Da det ikke er sikkert, at der sker en forbedring i de første få til flere uger af behandlingen, bør patienterne monitoreres tæt indtil bedring. Det er generel klinisk erfaring, at selvmords-risikoen kan stige i restitutionens tidlige stadier.

Desuden bør læger overveje den potentielle risiko for selvmordsrelaterede hændelser efter pludseligt ophør af behandling med quetiapin, som følge af de kendte risikofaktorer for den behandlede sygdom.

Andre psykiske lidelser, for hvilke der ordineres quetiapin, er også forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Derudover kan disse lidelser være komorbide ved depressive episoder. De samme forholdsregler, som der tages ved behandling af patienter med depressive episoder, bør derfor tages ved behandling af patienter med andre psykiske lidelser.

Patienter med selvmordsrelaterede hændelser i anamnesen og patienter med hyppige selvmordstanker inden behandlingsstart har en højere risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg, og disse patienter skal derfor monitoreres grundigt, under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier med antidepressiva hos voksne patienter med psykiske lidelser viste en øget risiko for selvmordsadfærd ved antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.

Tæt supervision af patienterne, og især af patienter i højrisikogruppe, skal ledsage den medicinske behandling, specielt ved behandlingsstart og efter dosisjustering. Patienter (eller patienternes plejere) skal underrettes om nødvendigheden af at monitorere en hvilken som helst forværring i patienternes kliniske tilstand, selvmordsadfærd eller -tanker og usædvanlige ændringer i adfærd og om straks at søge læge, hvis symptomerne optræder.

I placebokontrollerede, kliniske korttidsstudier med patienter med depressive episoder inden for bipolar lidelse sås en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser hos unge, voksne patienter (under 25 år), som blev behandlet med quetiapin sammenlignet med dem, som fik placebo (3,0 % versus 0 %). Et populationsbaseret retrospektivt studie med quetiapin til behandling af patienter med major depressiv lidelse viste en øget risiko for selvdestruktiv adfærd og selvmord hos patienter i alderen 25 til 64 år, uden tidligere selvdestruktiv adfærd under behandling med quetiapin sammen med andre antidepressiva.

**Metabolisk risiko**

På baggrund af den observerede risiko for forværring af patientens metaboliske profil, herunder ændringer i vægt, blodglucose (se hyperglykæmi) og lipider, der blev set i kliniske studier, skal de metaboliske parametre vurderes ved behandlingsstart, og der skal regelmæssigt kontrolleres for ændringer i disse parametre under behandlingen. Forværring af disse parametre skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis (se også pkt. 4.8).

 **Ekstrapyramidale symptomer**

 I placebo-kontrollerede kliniske studier med voksne patienter var quetiapin forbundet med en øget forekomst af ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos patienter, som blev behandlet for depressive episoder inden for bipolar lidelse (se pkt. 4.8 og 5.1).

 Anvendelseaf quetiapin er blevet forbundet med udvikling af akatisi, som er karakteriseret ved subjektivt ubehagelig eller generende rastløshed med behov for at bevæge sig hyppigt, ledsaget af en manglende evne til at sidde eller stå stille. Sandsynligheden for, at dette opstår, er størst inden for de første par uger af behandlingen. Hos patienter med disse symptomer kan en forøgelse af dosis have en ugunstig virkning.

 **Tardiv dyskinesi**

 Hvis der udvises tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, bør det overvejes, om quetiapin skal reduceres, eller behandlingen ophøre. Symptomer på tardiv dyskinesi kan forværres eller endda opstå efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

 **Døsighed og svimmelhed**

 Quetiapinbehandling er blevet forbundet med døsighed og relaterede symptomer som f.eks. sedation (se pkt. 4.8). I kliniske studier med patienter med bipolar depression indtrådte det sædvanligvis inden for de første 3 dages behandling, og intensiteten var hovedsagelig let til moderat. Patienter, som får døsighed i svær grad, kan have brug for hyppigere kontakt i minimum 2 uger fra somnolens indtræder eller indtil symptomerne forbedres, og der kan være behov for at overveje seponering.

**Ortostatisk hypotension**

Behandlingen med quetiapin har været forbundet med ortostatisk hypotension ledsaget af svimmelhed (se pkt. 4.8). Ligesom døsighed indtræder dette sædvanligvis i løbet af den indledende periode med dosistitrering. Det kan øge risikoen for faldulykker, især hos den ældre del af populationen. Derfor skal patienterne rådes til at udøve forsigtighed, indtil de kender lægemidlets potentielle virkning.

Quetiapinbør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, cerebrovaskulær sygdom eller andre tilstande, hvor patienten er disponeret for hypotension.

Hvis der opstår ortostatisk hypotension, bør dosisreduktion eller en mere gradvis titrering overvejes, især hos patienter med underliggende kardiovaskulær sygdom.

**Søvnapnøsyndrom**

Der er rapporteret søvnapnøsyndrom hos patienter, der anvender quetiapin. For patienter, der samtidig får andre CNS-depressiva og, som tidligere har haft eller har risiko for at få søvnapnø, f.eks. overvægtige eller mænd, skal quetiapin anvendes med forsigtighed.

 **Krampeanfald**

 I kontrollerede kliniske studier sås ingen forskel i hyppigheden af krampeanfald hos patienter behandlet med quetiapin eller placebo. Der foreligger ingen data om hyppigheden af krampeanfald hos patienter med krampelidelser i anamnesen. Som for andre antipsykotika bør forsigtighed udvises ved behandling af patienter, som tidligere har oplevet krampeanfald (se pkt. 4.8).

 **Malignt neuroleptikasyndrom**

 Malignt neuroleptikasyndrom er blevet sat i forbindelse med antipsykotisk behandling***,*** inklusiv quetiapin (se pkt. 4.8). Kliniske tegn er bl.a. hypertermi, bevidsthedsændring, muskelstivhed, autonome forstyrrelser og forhøjet kreatininfosfokinase. I sådanne tilfælde bør behandlingen med quetiapin ophøre, og passende medicinsk behandling påbegyndes.

**Serotoninsyndrom**

Samtidig administration af Quentiax og andre serotonerge midler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-norepinephrin­genoptagelses­hæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer kan medføre serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten grundigt, især ved påbegyndelse af behandlingen og øgning af dosis. Symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte ændret mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer. Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, skal dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

 **Alvorlig neutropeni og agranulocytose**

 I kliniske studier med quetiapin er der set alvorlig neutropeni (neutrofiltal < 0,5 x 109/l). De fleste alvorlige neutropenitilfælde er sket inden for et par måneder efter quetiapin-behandlingen er startet. Der var tilsyneladende ingen dosissammenhæng. Erfaringer opnået efter markedsføring viser, at nogle tilfælde var fatale. Mulige risikofaktorer for neutropeni er et eksisterende lavt antal hvide blodlegemer (WBC) og tidligere lægemiddelinduceret neutropeni. Nogle tilfælde forekom imidlertid hos patienter uden eksisterende risikofaktorer. Quetiapin skal seponeres hos patienter med et neutrofiltal < 1,0 x 109/l. Patienterne skal observeres med hensyn til tegn og symptomer på infektion og neutrofiltallene skal følges (indtil de overstiger < 1,5 x 109/l), (se pkt. 5.1).

Neutropeni bør overvejes hos patienter med infektion eller feber, især ved fravær af tydelige prædisponerende faktorer, og bør behandles klinisk hensigtsmæssigt.

Patienter skal informeres om omgående at indberette tegn/symptomer på agranulocytose eller infektion (f.eks. feber, svaghed, letargi eller ondt i halsen) på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med Quentiax. Hos sådanne patienter skal der omgående foretages tælling af hvide blodlegemer (WBC) og absolut neutrofiltælling (ANC), især hvis der ikke er disponerende faktorer.

**Anti-cholinerge (muskarine) virkninger**

Norquetiapin, en aktiv metabolit af quetiapin, har moderat til stærk affinitet over for adskillige undertyper af muskarine receptorer. Det bidrager til ADR’s reflekterende anti-cholinerge virkninger når quetiapin anvendes i de anbefalede doser, når det anvendes sammen med andre lægemidler, der har anti-cholinerg effekt og i tilfælde af overdosis. Quetiapin skal anvendes med forsigtighed til patienter, som samtidig får lægemidler med anti-cholinerge (muskarine) virkninger. Quetiapin skal anvendes med forsigtighed til patienter, som har eller tidligere har haft urinretention, klinisk signifikant prostatahypertrofi, intestinal obstruktion eller relaterede tilstande, øget intraokulart tryk eller snævervinklet glaukom (se pkt. 4.5, 4.8, 5.1 og 4.9).

**Interaktioner**

 Se desuden pkt. 4.5.

 Samtidig brug af quetiapin og en stærk leverenzyminducer, som f.eks. carbamazepin eller phenytoin, medfører et betydeligt fald i plasmakoncentrationen af quetiapin, hvilket kan påvirke effekten af quetiapin.

 Hos patienter, som er i behandling med en leverenzyminducer, bør initiering af quetiapin behandling kun ske, såfremt lægen vurderer, at fordelene ved quetiapin overstiger risici ved at stoppe behandlingen med leverenzym-induceren. Det er vigtigt, at enhver ændring af behandlingen med induceren sker gradvist og hvis nødvendigt, at erstatte denne med en non-inducer (f.eks. natriumvalproat).

 **Vægt**

Det er blevet rapporteret vægtøgning hos patienter, som er blevet behandlet med quetiapin, og patienterne bør derfor monitoreres og behandles klinisk hensigtsmæssigt i overens­stemmelse med de gældende retningslinjer for antipsykotisk behandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

**Hyperglykæmi**

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, sommetider i forbindelse med ketoacidose eller koma, herunder nogle letale tilfælde (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde blev der rapporteret om en forudgående vægtøgning, hvilket kan være en prædisponerende faktor. Passende klinisk monitorering i overensstemmelse med de gældende retningslinjer for antipsykotisk behandling anbefales. Patienter, der behandles med antipsykotisk lægemiddel, herunder quetiapin, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi og svækkelse), og patienter med diabetes mellitus eller risikofaktorer for diabetes mellitus bør monitoreres regelmæssigt for dårligere glucosekontrol. Vægten skal monitoreres regelmæssigt.

**Lipider**

I kliniske studier med quetiapin er der set stigninger i triglycerider, LDL- og totalkolesterol, og fald i HDL-kolesterol (se pkt. 4.8). Lipidændringer skal håndteres i henhold til normal klinisk praksis.

 **QT-forlængelse**

 Quetiapin blev i kliniske studier og ved anvendelse i henhold til produktresuméet ikke forbundet med vedvarende forlængelse af absolutte QT-intervaller. Efter markedsføring er der rapporteret QT-forlængelse for quetiapin ved de terapeutiske doser (se pkt. 4.8) og ved overdosering (se pkt. 4.9). Som med ethvert andet antipsykotisk middel skal der udvises forsigtighed, når quetiapin ordineres til patienter med kardiovaskulær sygdom eller familiær disponering for QT-forlængelse. Forsigtighed bør også udvises, når quetiapin ordineres enten sammen med lægemidler, der er kendt for at øge QT-intervallet eller med samtidig neuroleptika, specielt hos ældre, hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, hjerteinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesæmi (se pkt. 4.5).

**Kardiomyopati og myokarditis**

Der er rapporteret om kardiomyopati og myokarditis i kliniske studier og efter markedsføringen (se pkt. 4.8). Hos patienter med mistænkt kardiomyopati eller myokarditis skal det overvejes at seponere quetiapin.

**Svære kutane bivirkninger**

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), erythema multiforme (EM) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, i forbindelse med behandling med quetiapin. SCAR optræder normalt med et eller flere af følgende symptomer: omfattende kutant udslæt, der kan være pruritisk eller forbundet med pustler, eksfoliativ dermatitis, feber, lymfadenopati og eventuelt eosinofili eller neutrofili. Hovedparten af disse symptomer forekom inden for 4 uger efter initiering af behandlingen med quetiapin, nogle DRESS-reaktioner forekom inden for 6 uger efter initiering af behandlingen med quetiapin. Hvis der opstår tegn eller symptomer, der tyder på disse alvorlige hudreaktioner, skal quetiapin straks seponeres, og alternativ behandling skal overvejes.

**Seponering**

 Der er beskrevet akutte seponeringssymptomer såsom søvnløshed, kvalme, hovedpine, diarré, opkastning, svimmelhed og irritabilitet efter pludseligt ophør med quetiapin. Gradvis seponering over en periode på mindst 1 til 2 uger anbefales (se pkt. 4.8).

 **Ældre patienter med demensrelateret psykose**

 Quetiapin er ikke godkendt til behandling af demensrelateret psykose.

 For nogle atypiske antipsykotika er der i randomiserede placebo-kontrollerede studier set en ca. 3-dobbelt øget risiko for cerebrovaskulære bivirkninger i demens-populationen. Mekanismen bag denne øgede risiko kendes ikke. Det kan ikke udelukkes, at der er en øget risiko for andre antipsykotika eller andre patientpopulationer. Quetiapin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for slagtilfælde.

 I en metaanalyse af atypiske antipsykotika er det blevet rapporteret, at ældre patienter med demensrelateret psykose er i øget risiko for at dø sammenlignet med placebo.

 I to 10-ugers placebo-kontrollerede quetiapinstudier var mortalitetshyppigheden hos quetiapin-behandlede patienter i samme patientpopulation (n=710; gennemsnitsalder: 83 år, interval: 56-99 år) 5,5 % mod 3,2 % i placebo-gruppen. Patienterne i disse studier døde af en række forskellige årsager, som var i henhold til det forventede i denne population.

**Ældre patienter med Parkinsons sygdom (PD)/parkinsonisme**

Et populationsbaseret retrospektivt studie af quetiapin til behandling af patienter med major depressiv lidelse viste en øget risiko for dødsfald under behandling med quetiapin hos patienter i alderen > 65 år. Denne sammenhæng var ikke til stede, da patienter med PD blev fjernet fra analysen. Forsigtighed bør udvises, hvis quetiapin ordineres til ældre patienter med PD.

 **Dysfagi**

 Der er rapporteret dysfagi med quetiapin (se pkt. 4.8). Quetiapin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

**Forstoppelse og intestinal obstruktion**

Forstoppelse udgør en risikofaktor for intestinal obstruktion. Forstoppelse og intestinal obstruktion er set med quetiapin (se pkt. 4.8). Der er rapporteret om dødelige tilfælde hos patienter med en højere risiko for intestinal obstruktion, herunder patienter i samtidig behandling med flere lægemidler, som nedsætter den intestinale motilitet og/eller patienter, der ikke rapporterede symptomer på forstoppelse. Patienter med intestinal obstruktion/ileus skal monitoreres tæt og have øjeblikkelig behandling.

**Venøs tromboemboli (VTE)**

Ved anvendelse af antipsykotiske lægemidler er der blevet rapporteret tilfælde af venøs tromboemboli. Patienter behandlet med antipsykotiske lægemidler udviser ofte risikofaktorer for VTE, derfor skal alle risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med quetiapin og forebyggende foranstaltninger skal foretages.

**Pankreatitis**

Pankreatitis er blevet rapporteret ved kliniske studier og efter markedsføring. Selvom ikke alle tilfældene var påvirket af disse risikofaktorer, havde mange af patienterne blandt de indberettede tilfælde efter markedsføring faktorer, som vides at være forbundet med pankreatitis, herunder forhøjede triglycerider (se pkt. 4.4), galdesten og alkoholindtagelse.

 **Yderligere information**

 Der er begrænsede data for quetiapin i kombination med divalproex eller lithium til behandling af moderate til svære maniske episoder, men ikke desto mindre var kombinationsbehandlingen veltolereret (se pkt. 4.8 og 5.1). Data viste en additiv virkning ved uge 3.

**Misbrug**

Der er blevet rapporteret tilfælde af misbrug. Det kan være nødvendigt at udvise forsigtighed ved ordination af quetiapin til patienter med tidligere alkohol- eller stofmisbrug.

 **Lactose**

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**Natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da quetiapin primært virker på centralnervesystemet, bør quetiapin anvendes med forsigtighed, når det kombineres med andre centralt virkende lægemidler og alkohol.

Quetiapin skal anvendes med forsigtighed i kombination med serotonerge lægemidler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-norepinephringenoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, da risikoen for serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der får andre lægemidler med anti-cholinerge (muskarine) virkninger (se pkt. 4.4).

CYP3A4 er det primære enzym ved CYP-medieret metabolisering af quetiapin. I et interaktionsstudie hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administrering af quetiapin (25 mg) og ketoconazol (CYP3A4-inhibitor) en faktor 5 til 8 stigning i quetiapins AUC.

På baggrund heraf er samtidig brug af quetiapin og CYP3A4-inhibitorer kontraindiceret. Det anbefales ligeledes ikke at tage grapefrugt juice, når man er i behandling med quetiapin.

 I et multidosis-studie til bestemmelse af quetiapins farmakokinetik, når det administreres hhv. før og samtidig med carbamazepin (en kendt leverenzym-inducer), gav samtidig behandling med carbamazepin en signifikant øget quetiapin-clearance. Denne øgede clearance reducerede den systemiske eksponering af quetiapin (målt som AUC) til gennemsnitlig 13 % af eksponeringen ved quetiapin alene, selvom en større effekt blev observeret hos nogle patienter. Som en konsekvens af denne interaktion, kan lavere plasmakoncentrationer forekomme, hvilket kan påvirke effekten af quetiapin. Samtidig indgift af quetiapin og phenytoin (en anden mikrosomal enzyminducer) medførte en mærkbar stigning i clearance af quetiapin på ca. 450 %. Hos patienter, som er i behandling med en leverenzym-inducer, bør initiering af behandling kun ske, såfremt lægen vurderer, at fordelene ved quetiapin overstiger risici ved at stoppe behandlingen med leverenzym-induceren. Det er vigtigt, at enhver ændring af behandlingen med induceren sker gradvist og hvis nødvendigt, at erstatte denne med en non-inducer (f.eks. natriumvalproat) (se pkt. 4.4).

 Quetiapins farmakokinetik blev ikke ændret signifikant som følge af samtidig administration af de antidepressive midler imipramin (en kendt CYP2D6-inhibitor) eller fluoxetin (en kendt CYP3A4- og CYP2D6-inhibitor).

 Quetiapins farmakokinetik blev ikke ændret signifikant efter samtidig administration af de antipsykotiske stoffer risperidon eller haloperidol. Samtidig indgift af quetiapin og thioridazin medførte forøget clearance af quetiapin på omkring 70 %.

 Quetiapins farmakokinetik ændredes ikke ved samtidig administration af cimetidin.

 Lithiums farmakokinetik ændredes ikke ved samtidig administration af quetiapin.

I et 6-ugers randomiseret studie med lithium og quetiapin depottabletter versus placebo og quetiapin depottabletter hos voksne patienter med akut mani, blev der observeret en højere forekomst af ekstrapyramidale relaterede hændelser (især tremor), døsighed og vægtøgning hos gruppen med lithium som tillægsbehandling sammenlignet med gruppen med placebo som tillægsbehandling (se pkt. 5.1).

 Ved samtidig administration af natriumvalproat og quetiapin sås ingen klinisk relevant ændring af farmakokinetikken. I et retrospektivt studie af børn og unge, som modtog valproat, quetiapin eller begge, blev der observeret en højere forekomst af leukopeni og neutropeni i kombinationsgruppen i forhold til i monoterapigrupperne.

 Formelle interaktionsstudier med almindeligt anvendte kardiovaskulære lægemidler er ikke udført.

 Der bør udvises forsigtighed, når quetiapin anvendes samtidig med lægemidler, som er kendt for at medføre elektrolytubalance eller øge QT-intervallet.

 Der er blevet indberettet falsk-positive resultater i forbindelse med enzym-immunanalyser af metadon og tricykliske antidepressiva hos patienter, som har taget quetiapin. Det anbefales, at man screener tvivlsomme immunanalyseresultater med en passende kromatografisk metode.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Første trimester*

De begrænsede offentliggjorte data fra anvendelse af quetiapin til gravide kvinder (mellem 300 og 1.000 graviditetsudfald), herunder individuelle rapporter og visse observations­studier, antyder ingen øget risiko for misdannelser som følge af behandling. Der kan dog ikke drages nogen endelig konklusion på baggrund af de tilgængelige data. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Derfor må quetiapin kun bruges under graviditet, hvis fordelene opvejer de potentielle risici.

 *Tredje trimester*

 Nyfødte, der er blevet udsat for antipsykotika, (herunder quetiapin) i løbet af graviditetens tredje trimester har risiko for bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenser af varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet indberettet agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, åndedrætsbesvær og problemer med at tage føde til sig. Nyfødte bør som følge heraf overvåges nøje.

Amning

Baseret på meget begrænsede data fra offentliggjorte rapporter om udskillelse af quetiapin i human mælk er udskillelsen af quetiapin ved brug af terapeutiske doser tilsyneladende inkonsistent. Grundet manglen på robuste data skal det besluttes, om amning eller behandling med Quentiax skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Quetiapins virkninger på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet vurderet. Hos rotter blev der set virkninger relateret til forhøjede prolaktinniveauer, men disse er ikke direkte relevante for mennesker (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

 Da effekten primært ses i centralnervesystemet, kan quetiapin påvirke aktiviteter, der nødvendiggør mental bevågenhed. Derfor bør patienter advares mod at køre bil og betjene maskiner, indtil den enkeltes påvirkelighed er kendt.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst indrapporterede bivirkninger for quetiapin (≥ 1/10 %) er døsighed, svimmelhed, hovedpine, mundtørhed, abstinenssymptomer (ved afbrydelse af behandling), forhøjede serumtriglyceridniveauer, forhøjet total-kolesterol (hovedsagelig LDL-kolesterol), fald i HDL-kolesterol, vægtøgning, nedsat hæmoglobin og ekstrapyramidale symptomer. Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er blevet rapporteret i forbindelse med quetiapin­behandling.

Forekomsten af bivirkninger i forbindelse med quetiapin-behandling er gengivet nedenfor (tabel 1) i tabelformat som anbefalet af Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

**Tabel 1: Bivirkninger i forbindelse med quetiapinbehandling**

Bivirkningshyppighederne er inddelt som følger: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| ***Blod og lymfesystem*** |
| Meget almindelig: | Nedsat hæmoglobin22 |
| Almindelig: | Leukopeni1,28, nedsat neutrofiltal, stigning i antal eosinole27 |
| Ikke almindelig: | Trombocytopeni, anæmi, nedsat antal trombocytter13, neutropeni1 |
| Sjælden: | Agranulocytose26 |
| ***Immunsystemet*** |
| Ikke almindelig: | Overfølsomhed (herunder allergiske hudreaktioner) |
| Meget sjælden: | Anafylaktisk reaktion5 |
| ***Det endokrine system*** |
| Almindelig: | Hyperprolaktinæmi15, fald i total T4 24, fald i frit T4 24, fald i total T3 24, stigning i TSH 24  |
| Ikke almindelig: | Fald i frit T3 24, hypothyroidisme21 |
| Meget sjælden: | Uhensigtsmæssig antidiuretisk hormonsekretion (ADH) |
| ***Metabolisme og ernæring*** |
| Meget almindelig: | Stigning i serumtriglycerider10, 30, stigning i total kolesterol (primært LDL-kolesterol)11, 30, fald i HDL-kolesterol17, 30, vægtstigning8, 30 |
| Almindelig: | Øget appetit, blodglucose øget til hyperglykæmi-niveau6,30 |
| Ikke almindelig: | Hyponatriæmi19, diabetes mellitus1, 5, forværring af eksisterende diabetes |
| Sjælden: | Metabolisk syndrom29 |
| ***Psykiske forstyrrelser*** |
| Almindelig: | Usædvanlige drømme og mareridt, selvmordstanker og selvmordsadfærd20 |
| Sjælden: | Søvngængeri og relaterede reaktioner såsom tale i søvne og søvnrelateret spiseforstyrrelse |
| ***Nervesystemet*** |
| Meget almindelig: | Svimmelhed4, 16, hovedpine, døsighed2, 16, ekstrapyramidale symptomer1, 21 |
| Almindelig: | Dysartri |
| Ikke almindelig: | Kramper1, restless-legs syndrom, tardiv dyskinesi1, 5, synkope 4, 16, konfusion |
| ***Hjerte*** |
| Almindelig: | Takykardi4, palpitationer23 |
| Ikke almindelig: | QT-forlængelse1, 12, 18, bradykardi32 |
| Ikke kendt: | Kardiomyopati, myokarditis |
| ***Øjne*** |
| Almindelig: | Sløret syn |
| ***Vaskulære sygdomme*** |
| Almindelig: | Ortostatisk hypotension4, 16 |
| Sjælden | Venøs tromboemboli1 |
| Ikke kendt: | Slagtilfælde33 |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum***  |
| Almindelig: | Dyspnø23 |
| Ikke almindelig: | Rhinitis |
| ***Mave-tarm-kanalen*** |
| Meget almindelig: | Mundtørhed |
| Almindelig: | Dyspepsi, obstipation, opkastning25 |
| Ikke almindelig: | Dysfagi7 |
| Sjælden: | Pankreatitis1, intestinal obstruktion/ileus |
| ***Lever- og galdeveje*** |
| Almindelig: | Stigning i serumalaninaminotransferaser (ALAT)3, stigning i gamma-GT-niveauer3 |
| Ikke almindelig: | Stigning i serumaspartataminotransferaser (ASAT)3 |
| Sjælden: | Gulsot5, hepatitis |
| ***Hud og subkutane væv*** |
| Meget sjælden: | Angioødem5, Stevens-Johnsons syndrom5 |
| Ikke kendt: | Toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), kutan vaskulitis |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** |
| Meget sjælden: | Rhabdomyolyse |
| *Nyrer og urinveje* |
| Ikke almindelig: | Urinretention |
| ***Graviditet, puerperium og den perinatale periode*** |
| Ikke kendt: | Seponeringssymptomer hos nyfødte31 |
| ***Det reproduktive system og mammae*** |
| Ikke almindelig: | Seksuel dysfunktion |
| Sjælden: | Priapisme, galaktoré, brysthævelse, menstruationsforstyrrelser |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** |
| Meget almindelig: | Seponeringssymptomer (abstinenser) symptomer1, 9 |
| Almindelig: | Let asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi |
| Sjælden: | Malignt neuroleptikasyndrom1, hypotermi |
| ***Undersøgelser*** |
| Sjælden: | Stigning i blod kreatinfosfokinase14 |

1. Se pkt. 4.4.
2. Døsighed kan forekomme – oftest i de første 2 uger af behandlingen og ophører normalt ved fortsat administration af quetiapin.
3. Asymptomatiske stigninger (ændringer fra normal til > 3X ULN når som helst) i serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT niveauer er observeret hos nogle patienter i quetiapinbehandling. Stigningerne var normalt reversible ved fortsat quetiapinbehandling.
4. Som for andre antipsykotika med α1 blokerende adrenerg aktivitet kan quetiapin specielt i den indledende dosistitreringsperiode inducere ortostatisk hypotension forbundet med svimmelhed, takykardi, og hos nogle patienter besvimelse (se pkt. 4.4).
5. Udregning af bivirkningsfrekvens stammer udelukkende fra postmarketing data.
6. Mindst ét tilfælde af fastende blodglucose ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) eller ikke fastende blodglucose ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l).
7. Det var kun i de kliniske studier i bipolar depression, at der sås en øgning i forekomsten af dysfagi med quetiapin versus placebo.
8. Baseret på ***>*** 7 % øgning i kropsvægt fra *baseline*. Forekommer hovedsagelig i de første uger af behandlingen hos voksne.
9. I akutte placebo-kontrollerede monoterapistudier, hvor seponeringssymptomer blev evalueret, blev følgende seponeringssymptomer hyppigst observeret: Søvnløshed, kvalme, hovedpine, diarré, opkastning, svimmelhed og irritabilitet. Hyppigheden faldt signifikant 1 uge efter seponering.
10. Mindst ét tilfælde af triglycerider ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) (patienter < 18 år).
11. Mindst ét tilfælde af kolesterol ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) (patienter < 18 år). Det er meget almindeligt, at der ses en stigning i LDL-kolesterol på ≥ 30 mg/dl (≥ 0,769 mmol/l). Gennemsnitsændringen blandt patienter med denne stigning var 41,7 mg/dl (≥ 1,07 mmol/l).
12. Se tekst nedenfor.
13. Mindst ét tilfælde af blodplader ≤100 x 109/l.
14. Er baseret på bivirkningsrapporter fra kliniske studier vedrørende forhøjet blod kreatin phosphokinase, som ikke var relateret til malignt neuroleptikasyndrom.
15. Prolaktinniveauer (patienter >18 år): > 20 μl (> 869,56 pmol/l) hankøn: > 30 μl (> 1304,34 pmol/l) hunkøn ved ethvert tidspunkt.
16. Kan medføre fald.
17. HDL-kolesterol: < 40 mg/dl (≥ 1,025 mmol/l) hankøn; < 50 mg/dl (≥ 1,282 mmol/l) hunkøn ved ethvert tidspunkt.
18. Hyppigheden af patienter med et QTc skift fra < 450 msek. til ≥ 450 msek. med en stigning på ≥ 30 msek. I placebo-kontrollerede quetiapinstudier var gennemsnitsændringen og hyppigheden af patienter, som har et skift til et klinisk signifikant niveau ens mellem quetiapin og placebo.
19. Skift fra > 132 mmol/l til ≤ 132 mmol/l ved mindst ét tilfælde.
20. Der er blevet rapporteret om selvmordstanker og selvmordsadfærd under behandlingen med quetiapin samt efter behandlingsophør (se pkt. 4.4 og 5.1).
21. Se pkt. 5.1
22. Nedsat hæmoglobin til ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) hos mænd, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) hos kvinder ved mindst en lejlighed blev observeret hos 11 % of quetiapin-patienterne i alle studier, herunder open-label-forlængelserne. Hos disse patienter var den gennemsnitlige maksimale reduktion i hæmoglobin på et hvilket som helst tidspunkt -1,50 g/dl.
23. Disse indberetninger optrådte hyppigt sammen med takykardi, svimmelhed, ortostatisk hypotension og/eller underliggende hjerte-/åndedrætssygdomme.
24. Baseret på ændringer fra normal *baseline* til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter *baseline* i alle studier. Ændringer i total T4, fri T4, total T3 og fri T3 defineres som < 0,8 x LLN (pmol/l) og ændringer i TSH er > 5 mIU/l når som helst.
25. Baseret på en øget forekomst af opkastninger hos ældre patienter (≥ 65 år).
26. Baseret på ændring i neutrofiler fra ≥ 1,5 x 109/l ved *baseline* til < 0,5 x 109/l når som helst under behandlingen og baseret på patienter med alvorlig neutropeni (< 0,5 x 109/l) og infektion under alle kliniske studier med quetiapin (se pkt. 4.4).
27. Baseret på ændringer fra normal baseline til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter baseline i alle studier. Ændringer i eosinofiler defineres som > 1 x 109 celler/l når som helst.
28. Baseret på ændringer fra normal baseline til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter baseline i alle studier. Ændringer i WBC’er defineres som ≤ 3 x 109 celler/l når som helst.
29. Baseret på rapporter om hændelser med metabolisk syndrom i alle studier med quetiapin.
30. I kliniske studier blev der observeret en forværring hos nogle patienter af mere end en af de metaboliske faktorer, dvs. vægt blodglucose og lipider (se pkt. 4.4).
31. Se pkt. 4.6.
32. Kan forekomme ved eller omkring behandlingsstart og kan være forbundet med hypotension og/eller synkope. Hyppigheden er baseret på bivirkningsrapporter om bradykardi og relaterede hændelser i alle kliniske studier med quetiapin.
33. Baseret på ét retrospektivt ikke-randomiseret epidemiologisk studie.

Ved anvendelse af neuroleptika er der rapporteret QT-forlængelse, ventrikulær arytmi, pludselig uforklarlig død, hjertestop og torsades de pointes, og disse betragtes som klasseeffekter.

**Pædiatrisk population**

De samme bivirkninger, som er beskrevet ovenfor for voksne, bør forventes hos børn og unge. Følgende tabel opsummerer bivirkninger, som indtræder med større hyppighed hos børn og unge patienter (i alderen 10‑17 år) end hos voksenpopulationen, eller bivirkninger, som ikke er blevet identificeret hos voksenpopulationen.

**Tabel 2: Quetiapinbehandling hos børn og unge. Bivirkninger, der forekommer med en højere frekvens end hos voksne, eller som ikke er identificeret hos den voksne population**

Bivirkningshyppigheden er inddelt som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000).

|  |
| --- |
| ***Det endokrine system*** |
| Meget almindelig | Stigning i prolaktin1 |
| ***Metabolisme og ernæring*** |
| Meget almindelig | Øget appetit |
| ***Nervesystemet*** |
| Meget almindelig | Ekstrapyramidale symptomer3, 4 |
| Almindelig | Synkope |
| ***Vaskulære sygdomme*** |
| Meget almindelig | Blodtryksstigning2 |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** |
| Almindelig | Rhinitis |
| ***Mave-tarm-kanalen*** |
| Meget almindelig | Opkastning |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** |
| Almindelig | Irritabilitet3 |

* + - 1. Prolaktinniveauer (patienter < 18 år): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) mænd; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) kvinder ved ethvert tidspunkt. Mindre end 1 % af patienter havde en stigning til et prolaktinniveau på > 100 µg/l.
			2. Baseret på ændringer over klinisk signifikante tærskler (tilpasset fra National Institutes of Healths kriterier) eller stigninger på > 20 mmHg for systolisk eller >10 mmHg for diastolisk blodtryk ved ethvert tidspunkt i to akutte (3‑6 uger) placebo-kontrollerede studier med børn og unge.
			3. Bemærk: Hyppigheden svarer til den, der er set hos voksne, men kan være forbundet med andre kliniske konsekvenser hos børn og unge sammenlignet med voksne.
			4. Se pkt. 5.1.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Generelt var de rapporterede tegn og symptomer resultatet af en forstærkning af det aktive stofs kendte farmakologiske effekter dvs. søvnighed og sedation, takykardi, hypotension og anti-cholinerge virkninger. Overdosering kan medføre QT-forlængelse, krampeanfald, status epilipticus, rhabdomyolyse, åndedrætsdepression, urinretention, konfusion, delirium og/eller agitation, koma og død. Der kan være en øget risiko for overdosering hos patienter med kendt alvorlig kardiovaskulær sygdom (se pkt. 4.4. Ortostatisk hypotension).

Behandling af overdosering

Der er ingen specifikt modgift mod quetiapin. I tilfælde af svære symptomer bør det overvejes, om der er tale om indtagelse af flere slags lægemidler. Intensiv behandling anbefales, deriblandt sikring og vedligeholdelse af åbne luftveje, sikring af tilstrækkelig ilttilførsel og ventilation, og overvågning og understøttelse af det kardiovaskulære system.

Baseret på publiceret litteratur kan patienter med delirium og agitation samt et tydeligt antikolinergt syndrom behandles med 1-2 mg physostigmin under kontinuerligt EKG-monitorering. Dette anbefales ikke som standardbehandling på grund af en potentiel negativ virkning af physostigmin på hjertets ledningsevne. Physostigmin kan anvendes, hvis der ikke er nogen ekg-afvigelser. Brug ikke physostigmin i tilfælde af dysarytmier, alle former for hjerteblok eller QRS-udvidelser.

Selvom hæmning af absorption ved overdosis ikke er undersøgt, kan maveudskylning være indiceret ved alvorlig forgiftning og bør så vidt muligt udføres inden for en time efter indtagelsen. Administration af aktivt kul bør overvejes.

I tilfælde af en quetiapin-overdosis skal refraktær hypotension behandles efter standardforskrifter, herunder med intravenøs væske og/eller sympatomimetika. Epinefrin og dopamin skal undgås, da betastimulering kan forværre hypotension i et regi med en quetiapin-fremkaldt alfablokade.

Tæt medicinsk overvågning og monitorering bør fortsætte, indtil patienten kommer sig.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antipsykotika, diazepiner, oxazepiner, thiazepiner og oxepiner, ATC-kode: N05AH04.

Virkningsmekanisme:

Quetiapin er et atypisk antipsykotisk middel. Quetiapin og den aktive humane plasma metabolit, norquetiapin indvirker på en bred vifte af neurotransmitterreceptorer. Quetiapin og norquetiapin udviser affinitet for serotonin (5HT2)-receptorer og for dopamin D1- og D2-receptorer i hjernen. Det er denne kombination af receptorantagonisme med en højere selektivitet til 5HT2-receptorer i forhold til D2-receptorer, som menes at medvirke til de kliniske antipsykotiske egenskaber og den lave tilbøjelighed til at udløse ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) for quetiapin sammenlignet med typiske antipsykotika. Quetiapin og norquetiapin har ingen væsentlig affinitet til benzodiazepinreceptorer, men høj affinitet til histaminerge og adrenerge alfa1-receptorer og moderat affinitet til adrenerge alfa2-receptorer. Quetiapin har også lav til ingen affinitet til muskarine receptorer, mens norquetiapin har moderat til høj affinitet til adskillige muskarine receptorer, hvilket kan forklare de anti-cholinerge (muskarine) virkninger. Norquetiapins hæmning af NET og delvise agonistvirkning på 5HT1A-stederne kan medvirke til quetiapins terapeutiske virkning som et antidepressivum.

Farmakodynamisk virkning:

Quetiapin er aktiv i tests for antipsykotisk aktivitet så som i betingede undvigereaktioner (conditioned avoidance). Det blokerer også virkningen af dopamin-agonister, enten målt adfærdsmæssigt eller elektrofysiologisk og forhøjer dopamins metabolit-koncentrationer, et neurokemisk udtryk for D2-receptorblokering.

I prækliniske tests, hvor der undersøges for EPS-tilbøjeligheden, adskiller quetiapin sig fra de typiske antipsykotiske lægemidler og har en atypisk profil. Ved kronisk administrering forårsager quetiapin ikke supersensitivitet overfor dopamin D2-receptorer. Quetiapin forårsager kun svag katalepsi ved effektive dopamin D2-receptorblokerende doser. Quetiapin udviser ved kronisk administrering selektivitet for det limbiske system, idet der forekommer en depolariserende blokade af de mesolimbiske, men ikke af de nigrostriatale dopamin-holdige neuroner. Quetiapin udviser efter akut og kronisk indgift minimal tilbøjelighed for dystoni hos haloperidol-følsomme Cebus-aber eller Cebus-aber, der ikke tidligere er testet med quetiapin (se pkt. 4.8).

Klinisk virkning

*Skizofreni*

I tre placebo-kontrollerede kliniske studier med skizofrene patienter sås ved brug af variable doser af quetiapin ingen forskelle mellem quetiapin- og placebo-grupperne i forekomsten af EPS eller samtidig anvendelse af anticholinerge stoffer. Et placebo-kontrolleret studie, som undersøgte fastsatte doser af quetiapin i intervallet 75-750 mg/dag, viste ingen tegn på en stigning i EPS eller samtidig anvendelse af anticholinerge stoffer. Den langsigtede effekt af quetiapin til forebyggelse af recidiv hos skizofrene patienter er ikke blevet kontrolleret i blindede kliniske studier. I open-label-studier med skizofrene patienter var quetiapin effektiv til opretholdelse af den kliniske forbedring under kontinuerlig behandling af patienter, som indledningsvist responderede på behandlingen, hvilket peger på en langsigtet effekt.

*Bipolar lidelse*

I fire placebo-kontrollerede kliniske studier med doser af quetiapin på op til 800 mg/dag til behandling af moderate til svære maniske episoder (to som monoterapi og to som supplement til lithium eller divalproex) var der ingen forskelle mellem quetiapin og placebogrupperne i forekomsten af EPS eller samtidig anvendelse af anticholinerge stoffer.

Til behandling af moderate til svære maniske episoder har quetiapin, i to monoterapi­studier, vist bedre effekt end placebo på reduktion af maniske symptomer ved uge 3 og uge 12. Der findes ingen data fra langtidsstudier, der viser quetiapins evne til at forebygge senere maniske eller depressive episoder. Der er begrænsede data for quetiapin i kombination med divalproex eller lithium i moderate til svære maniske episoder ved 3 og 6 uger, dog var kombinationsbehandlingen veltolereret. Data viste en additiv effekt ved uge 3. Et andet studie viste ikke en additiv effekt ved uge 6.

Den gennemsnitlige mediandosis hos responderende patienter sidste uge i behandlingen var cirka 600 mg daglig, og ca. 85 % af de responderende lå i et dosisinterval mellem 400 og 800 mg/dag.

I 4 kliniske studier med quetiapin, med en varighed på 8 uger hos patienter med moderate til svære depressive episoder inden for bipolar I og bipolar II lidelse, var quetiapin 300 mg og 600 mg signifikant bedre end placebobehandlede patienter for de relevante effektmål: MADRS gennemsnitsforbedring og for respons defineret som mindst en 50 % forbedring i MADRS totalscore fra *baseline*. Der sås ingen forskel i effektens størrelse mellem de patienter, der fik quetiapin 300 mg og dem der fik 600 mg.

I opfølgningsfasen i to af disse kliniske studier blev det vist, at langtidsbehandling af patienter, som responderede på quetiapin 300 eller 600 mg var effektfuldt sammenlignet med placebobehandling med hensyn til depressive symptomer, men ikke hvad angår maniske symptomer.

I to kliniske studier til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder hvor quetiapin blev evalueret i kombination med stemningsstabiliserende behandling hos patienter med maniske, depressive eller blandede sygdomsepisoder var kombinationen med quetiapin bedre end stemningsstabiliserende monoterapi med hensyn til at øge tiden til tilbagevendende sygdomsepisoder (manisk, blandet eller depressiv). Quetiapin blev givet to gange daglig totalt 400 til 800 mg pr. dag som kombinationsbehandling med litium eller valproat.

I et 6-ugers randomiseret studie med lithium og quetiapin depottabletter versus placebo og quetiapin depottabletter hos voksne patienter med akut mani, var forskellen mellem den gennemsnitlige forbedring på YMRS mellem gruppen med lithium som tillægsbehandling og gruppen med placebo som tillægsbehandling 2,8 point, og forskellen i % respondenter (defineret som 50 % forbedring fra *baseline* på YMRS) var 11 % (79 % i gruppen med lithium som tillægsbehandling versus 68 % i gruppen med placebo som tillægsbehandling).

I et langtidsstudie (op til 2 års behandling) hvor man evaluerede forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder hos patienter med maniske, deprimerede eller blandede stemningsepisoder var quetiapin bedre end placebo til at øge tiden til tilbagevendende sygdomsepisoder for enhver stemningshændelse (manisk, blandet eller deprimeret) hos patienter med bipolar I lidelse. Antallet af patienter med en stemningshændelse var henholdsvis 91 (22,5 %) i quetiapingruppen, 208 (51,5 %) i placebogruppen og 95 (26,1 %) i de lithiumbehandlede grupper. Hvis man sammenligner fortsat behandling med quetiapin med skift til lithium hos patienter, som har responderet på quetiapin, så indikerer resultaterne, at et skift til lithiumbehandling ikke ser ud til at være forbundet med en øget tid til en tilbagevendende stemningshændelse.

Kliniske studier har vist effekt af quetiapin ved skizofreni og mani ved administration to gange daglig, selvom quetiapin har en halveringstid på ca. 7 timer. Dette understøttes yderligere af data fra et positronemissionstomografi (PET)-studie, som for quetiapin, 5HT2 og D2 viste, at besættelsen af receptorer er opretholdt i op til 12 timer. Sikkerhed og effekt af doser større end 800 mg/dag er ikke undersøgt.

Klinisk sikkerhed

I placebokontrollerede, kliniske korttidsstudier med skizofreni og bipolær mani svarede den samlede hyppighed af ekstrapyramidale symptomer til hyppigheden ved placebo (skizofreni: 7,8 % for quetiapin og 8,0 % for placebo; bipolær mani: 11,2 % for quetiapin og 11,4 % for placebo). I placebokontrollerede, kliniske korttidsstudier med unipolar depression og bipolar depression blev der observeret en højere forekomst af ekstrapyramidale symptomer hos quetiapin-behandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede patienter. Placebokontrollerede korttidsstudier med bipolar depression viste en samlet hyppighed af ekstrapyramidale symptomer på 8,9 % for quetiapin sammenlignet med 3,8 % for placebo. I placebokontrollerede, kliniske korttids-monoterapistudier med patienter med unipolar depression var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for quetiapin depottabletter og 3,2 % for placebo. I et placebokontrolleret korttids-monoterapistudie med ældre patienter med unipolar depression var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 9,0 % for quetiapin depottabletter og 2,3 % for placebo. Ved såvel bipolar depression som ved unipolar depression var forekomsten af de enkelte bivirkninger (f.eks. akatisi, ekstrapyramidale symptomer, tremor, dyskinesi, dystoni, rastløshed, ufrivillige muskelsammentrækninger, psykomotorisk hyperaktivitet og muskelstivhed) ikke over 4 % i nogen af behandlings­grupperne.

I placebokontrollerede korttidsstudier (over 3 til 8 uger) med en fast dosis (50 mg/dag til 800 mg/dag) viste en gennemsnitlig vægtøgning hos quetiapinbehandlede patienter på 0,8 kg ved en daglig dosis på 50 mg til 1,4 kg ved 600 mg/dag (hvor den laveste vægtøgning forekom ved 800 mg/dag) sammenlignet med 0,2 kg hos placebobehandlede patienter. Procenten af quetiapinbehandlede patienter, hvis vægt steg med ≥ 7 % af legemsvægten varierede fra 5,3 % ved 50 mg/dag til 15,5 % ved 400 mg/dag (hvor den laveste vægtøgning forekom ved daglige doser på 600 og 800 mg) sammenlignet med 3,7 % af de placebobehandlede patienter.

Et randomiseret 6-ugers studie med lithium og quetiapin depottabletter versus placebo og quetiapin depottabletter hos voksne patienter med akut mani indikerede, at kombinationen af quetiapin depottabletter og lithium medfører flere bivirkninger (63 % versus 48 % ved quetiapin depottabletter i kombination med placebo). Resultaterne for sikkerhed viste en højere forekomst af ekstrapyramidale symptomer, der blev rapporteret hos 16,8 % af patienterne i gruppen med lithium som tillægsbehandling og hos 6,6 % i gruppen med placebo som tillægsbehandling, hvor størstedelen bestod af tremor, som blev rapporteret hos 15,6 % af patienterne i gruppen med lithium som tillægsbehandling og hos 4,9 % af gruppen med placebo som tillægsbehandling. Forekomsten af døsighed var højere i gruppen med quetiapin depottabletter og lithium som tillægsbehandling (12,7 %) sammenlignet med quetiapin depottabletter og placebo som tillægsbehandling (5,5 %). Derudover oplevede en højere procentdel af de patienter, der blev behandlet i gruppen med lithium som tillægsbehandling (8,0 %) vægtøgning (≥ 7 %) ved afslutning af behandlingen sammenlignet med patienterne i gruppen med placebo som tillægsbehandling (4,7 %).

Recidivforebyggende langtidsstudier havde en open label-periode (fra 4 til 36 uger), hvor patienterne blev behandlet med quetiapin, efterfulgt af en randomiseret afvænningsperiode, hvor patienterne blev randomiseret til quetiapin eller placebo. Hos de patienter, der blev randomiseret til quetiapin, sås en gennemsnitlig vægtøgning på 2,56 kg i open label-perioden, og i uge 48 i den randomiserede periode var den gennemsnitlige vægtøgning 3,22 kg sammenlignet med open-label *baseline*. Hos de patienter, der blev randomiseret til placebo, sås en gennemsnitlig vægtøgning på 2,39 kg i open label-perioden, og i uge 48 i den randomiserede periode var vægtøgningen 0,89 kg sammenlignet med open-label *baseline*.

I placebo-kontrollerede studier med ældre patienter med demensrelateret psykose var hyppigheden af cerebrovaskulære bivirkninger pr. 100 patientår ikke højere hos quetiapin-behandlede patienter end hos placebo-behandlede patienter.

I alle placebokontrollerede korttidsstudier med monoterapi til patienter med et *baseline* neutrofiltal på ≥1,5 x 109/l var hyppigheden af mindst ét tilfælde af ændring i neutrofiltallet til <1,5 x 109/l 1,9 % blandt de patienter, som fik quetiapin, sammenlignet med 1,5 % hos patienter, som fik placebo. Hyppigheden af ændringer til > 0,5-< 1,0 x 109/l var den samme (0,2 %) hos de patienter, der fik quetiapin, som hos patienter, der fik placebo. I alle kliniske studier (placebokontrollerede, open-label, aktiv komparator) med patienter med et *baseline*-neutrofiltal ≥ 1,5 x 109/l, lå hyppigheden af mindst ét tilfælde af ændring i neutrofiltallet til < 1,5 x 109/l på 2,9 % og til 0,5 x 109/l på 0,21 % hos patienter, der blev behandlet med quetiapin.

Behandlingen med quetiapin var forbundet med dosisrelaterede fald i thyroidea­hormonniveauerne. Hyppigheden af ændringer i TSH var 3,2 % for quetiapin over for 2,7 % for placebo. Hyppigheden af gensidige, potentielt klinisk signifikante ændringer i både T3 eller T4 og TSH i disse studier var sjældne, og de observerede ændringer i thyroidea­hormonniveauerne var ikke forbundne med klinisk symptomatisk hypotyroidisme. Reduktionen i total og fri T4 var maksimal inden for de første seks uger af quetiapin­behandlingen uden yderligere reduktion under langtidsbehandlingen. I 2 ud af 3 tilfælde var ophør med quetiapinbehandlingen forbundet med en reversering af virkningen på det totale og frie T4, uanset behandlingens varighed.

Katarakt/linseuklarhed

I et klinisk studie, der skulle evaluere det kataraktogene potentiale ved quetiapin (200-800 mg/dag) over for risperidon (2-8 mg/dag) hos til patienter med skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse var procentdelen af patienter med øget linseuklarhed ikke højere for quetiapin (4 %) sammenlignet med risperidon (10 %), hos patienter, der var blevet udsat for lægemidlet i mindst 21 måneder.

**Pædiatrisk population**

Klinisk virkning

Quetiapins effekt og sikkerhed blev undersøgt i et 3-ugers placebo-kontrolleret studie vedrørende behandling af mani (n=284 patienter fra USA i alderen 10-17). Ca. 45 % af patientpopulationen havde en yderligere diagnose af ADHD. Endvidere blev der udført et 6-ugers placebo-kontrolleret studie vedrørende behandling af skizofreni (n=222 patienter i alderen 13-17). I begge studier blev patienter med kendt manglende respons på quetiapin ekskluderet. Behandlingen med quetiapin blev begyndt med 50 mg/dag og blev dag 2 øget til 100 mg/dag; derefter blev dosis titreret til en måldosis (mani 400-600 mg/dag; skizofreni 400-800 mg/dag) i trin på 100 mg/dag givet to eller tre gange daglig.

I manistudiet var forskellen i LS-gennemsnitsændringen fra *baseline* i YMRS totalscore (aktiv minus placebo) –5,21 for quetiapin 400 mg/dag og –6,56 for quetiapin 600 mg/dag. Responsrater (YMRS forbedring ≥ 50 %) var 64 % for quetiapin 400 mg/dag, 58 % for 600 mg/dag og 37 % i placebogruppen.

I skizofrenistudiet var forskellen i LS-gennemsnitsændring fra *baseline* i PANSS totalscore (aktiv minus placebo) –8,16 for quetiapin 400 mg/dag og –9,29 for quetiapin 800 mg/dag. I hverken lavdosis- (400 mg/dag) eller højdosis-regimet (800 mg/dag) var quetiapin bedre end placebo med hensyn til procentdelen af patienter, der fik respons, defineret som ≥ 30 % reduktion fra *baseline* i PANSS totalscore. Både i mani og skizofreni resulterede højere doser i numerisk lavere responsrater.

I et tredje kortvarigt placebokontrolleret monoterapistudie med quetiapin depottabletter til børn og unge patienter (10-17 år) med bipolar depression blev der ikke påvist nogen effekt.

Der foreligger ingen data om vedligeholdelse af effekt eller forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder i denne aldersgruppe.

Klinisk sikkerhed

I de pædiatriske studier af kort varighed med quetiapin, som er beskrevet ovenfor, var hyppigheden af EPS i den aktive arm versus placebo 12,9 % hhv. 5,3 % i skizofrenistudiet. 3,6 % hhv. 1,1 % i studiet med bipolar mani og 1,1 % hhv. 0 % i studiet med bipolar depression. Hyppigheden af vægtøgning ≥ 7 % af *baseline*-legemsvægt i den aktive arm versus placebo var 17 % hhv. 2,5 % i studierne med skizofreni og bipolar mani, og 13,7 % hhv. 6,8 % i studiet med bipolar depression. Hyppigheden af selvmordsrelaterede hændelser i den aktive arm versus placebo var 1,4 % hhv. 1,3 % i skizofrenistudiet, 1,0 % hhv. 0 % i studiet med bipolar mani, og 1,1 % hhv. 0 % i studiet med bipolar depression. I løbet af en udvidet opfølgende postbehandlingsfase i studiet med bipolar depression, var der yderligere to selvmordsrelaterede hændelser hos to patienter; en af disse patienter var i behandling med quetiapin på tidspunktet for hændelsen.

Sikkerhed på langtidsstudier

En 26-ugers open-label-forlængelse af de akutte studier (n=380 patienter) med quetiapin med en fleksibel dosis på 400-800 mg/dag gav yderligere sikkerhedsdata. Der blev rapporteret blodtryksstigninger hos børn og unge, og øget appetit, ekstrapyramidale symptomer og forhøjet serumprolaktin blev rapporteret med større hyppighed hos børn og unge end hos voksne patienter (se pkt. 4.4 og 4.8). Med hensyn til vægtøgning blev der anvendt en stigning på mindst 0,5 standardafvigelse fra *baseline* i Body Mass Index (BMI), med justering for normal vækst over længere tid, som mål for klinisk signifikant ændring; 18,3 % af patienterne, som blev behandlet med quetiapin i mindst 26 uger, opfyldte dette kriterium.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Quetiapin bliver velabsorberet og metaboliseres i udstrakt grad efter oral administration. Biotilgængeligheden af quetiapin påvirkes ikke signifikant af samtidig fødeindtagelse. Steady-state peak molære koncentrationer af den aktive metabolit norquetiapin er 35 % af den, der er set for quetiapin.

Farmakokinetikken af quetiapin og norquetiapin er lineær inden for det godkendte doseringsinterval.

Fordeling

Quetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Quetiapin metaboliseres i vid udstrækning i leveren, hvor umetaboliseret quetiapin udgør mindre end 5 % af uomdannet lægemiddel-relateret stof i urinen eller afføringen efter indgift af radioaktivt mærket quetiapin.

*In vitro*-studier påviste, at CYP3A4 er det primære enzym, ansvarligt for cytochrom P450-medieret metabolisme af quetiapin. Norquetiapin er primært dannet og elimineret via CYP3A4.

Ca. 73 % af radioaktiviteten udskilles i urinen og 21 % i afføringen.

Quetiapin og flere af stoffets metabolitter (inkl. norquetiapin) er svage inhibitorer af human cytochrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 aktiviteter i *in vitro*. *In vitro* CYP-inhibering ses kun ved koncentrationer, ca. 5 - 50 gange højere end de, der ses ved et doseringsinterval hos mennesker på 300 - 800 mg/dag. På basis af disse *in vitro* resultater, er det usandsynligt, at samtidig indgift af quetiapin og andre lægemidler, vil resultere i klinisk signifikant lægemiddel inhibering af cytochrom P450 medieret metabolisme af det andet stof. Fra dyrestudier forekommer det, at quetiapin kan inducere cytochrom P450 enzymer. I et specifikt interaktionsstudie hos psykotiske patienter sås dog ingen stigning i cytochrom P450 aktiviteten efter administration af quetiapin.

Elimination

Halveringstiden for elimination af quetiapin og norquetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Den gennemsnitlige molære dosisfraktion af fri quetiapin og den aktive humane plasmametabolit norquetiapin er < 5 %, udskilt i urinen.

Køn

Der er ingen forskel mellem mænd og kvinder hvad angår kinetikken for quetiapin.

Ældre

Den gennemsnitlige clearance af quetiapin hos ældre er ca. 30 – 50 % lavere end hos voksne mellem 18 og 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Middelværdien af plasmaclearance af quetiapin blev reduceret med ca. 25 % hos individer med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min/1,73 m2), men de individuelle clearanceværdier ligger inden for normalområdet.

Nedsat leverfunktion

Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearance er reduceret med ca. 25 % hos individer med nedsat leverfunktion (stabil alkoholisk cirrhosis). Da quetiapin metaboliseres i udstrakt grad i leveren forventes højere plasmaværdier hos individer med nedsat leverfunktion, og dosisjustering kan være nødvendig i denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data blev undersøgt hos 9 børn i alderen 10-12 år og 12 unge, som var på steady-state-behandling med 400 mg quetiapin to gange daglig. Ved steady-state lignede de dosisnormaliserede plasmaniveauer af moderstoffet, quetiapin, hos børn og unge (10-17 år) generelt voksnes, selvom Cmax hos børn var i den højere ende af det område, som blev observeret hos voksne. AUC og Cmax for den aktive metabolit, norquetiapin, var højere, ca. hhv. 62 % og 49 % hos børn (10-12 år) og hhv. 28 % og 14 % hos unge (13-17 år) sammenlignet med voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der sås ingen evidens for genotoksicitet i en serie af *in vitro* og *in vivo* genotoksicitets­studier. Hos laboratoriedyr sås i klinisk relevante eksponeringsniveauer følgende afvigelser, som indtil videre ikke er bekræftet i længere varende klinisk forskning: Der er set pigmentaflejringer i skjoldbruskkirtlen hos rotter. Der er observeret hypertropi af skjoldbruskkirtlens follikelceller, en nedsættelse af T3 plasmaniveauet, fald i hæmoglobinkoncentrationen samt et fald i antallet af røde og hvide blodlegemer hos cynomolgus aber og linseuklarheder og katarakt hos hunde. (Angående katarakter/linseuklarheder, se pkt. 5.1)

I et embryoføtal toksicitetsstudie hos kaniner var den føtale incidens af carpal/tarsal bøjning øget. Denne virkning forekom i tilfælde af tydelige maternelle påvirkninger, som f.eks. reduceret vægtøgning. Disse påvirkninger var tydelige ved maternelle ekspositionsniveauer, der svarede til eller var lidt højere end niveauerne hos mennesker ved maksimal terapeutisk dosis. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

I et fertilitetsstudie hos rotter så man marginal reduktion i fertilitet hos hanrotter og pseudodrægtighed, langvarige perioder med diestrus, øget precoital interval og nedsat drægtighedsrate. Disse virkninger er relateret til forhøjet prolaktinniveauer og ikke direkte relevant for mennesker på grund af artsforskelle i den hormonelle reproduktionskontrol.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne*

Lactosemonohydrat

Calciumhydrogenfosfatdihydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon K 25

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Magnesiumstearat (E572)

*Tabletfilm*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000

Gul jernoxid (E172) – kun i tabletter med 25 mg og 100 mg

Rød jernoxid (E172) – kun i tabletter med 25 mg

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

 *HDPE-beholder:*

 Opbevaringstid efter første åbning er 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Blister (PVC/Alu): 6 (kun 25 mg tabletter), 10, 20, 30, 30×1, 50, 60, 90, 98, 100, 100×1, 120 (kun 300 mg tabletter), 180 (300 mg tabletter) eller 240 (300 mg tabletter) tabletter i en æske.

 Polyethylen (HDPE) plastbeholder med polypropylen plastlukke: 250 tabletter (kun 100 mg og 200 mg) i en æske.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 KRKA, d.d., Novo mesto

 Šmarješka cesta 6

 8501 Novo mesto

 Slovenien

 **Repræsentant**

 KRKA Sverige AB

 Göta Ark 175

 118 72 Stockholm

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 50538

100 mg: 50539

200 mg: 50540

300 mg: 50541

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. juli 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 2. april 2025