

4. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Quetiapin "Accord", depottabletter 50 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg**

1. **D.SP.NR.**

 26756

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Quetiapin "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING:**

50 mg:

Hver 50 mg depottablet indeholder 50 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: 140,925 mg lactosemonohydrat pr. tablet.

200 mg:

Hver depottablet indeholder 200 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: 40,70 mg lactosemonohydrat og 3,5 mg natrium pr. tablet

300 mg:

Hver depottablet indeholder 300 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: 61,05 mg lactosemonohydrat og 5,3 mg natrium pr. tablet.

400 mg:

Hver depottablet indeholder 400 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: 81,40 mg lactosemonohydrat og 7,1 mg natrium pr. tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Depottabletter.

50 mg:

Ferskenfarvede, runde, bikonvekse, depottabletter, præget med ‘Q50’ på den ene side, jævne på den anden.

Bemærk: Tablettens diameter er 11,2 ± 0,2 mm.

200 mg:

Gule, runde, bikonvekse, depottabletter, præget med ‘I2’ på den ene side, jævne på den anden.

200 mg diameter tablet er cirka 9,6 mm.

300 mg:

Lysegule, runde, bikonvekse, depottabletter, præget med ‘Q300’ på den ene side, jævne på den anden.

300mg diameter tablet er ca. 11,2 mm.

400 mg:

Hvide, runde, bikonvekse, depottabletter, præget med ‘I4’ på den ene side, jævne på den anden.

400mg diameter tablet er ca. 12,8 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Quetiapin depottabletter 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 alvorlige depressive episoder inden for bipolar lidelse.
* Til forebyggelse af tilbagefald af maniske eller depressive episoder hos patienter med bipolar lidelse, der tidligere har responderet på behandling med quetiapin.

Supplerende behandling af alvorlige depressive episoder hos patienter med unipolar depression (MDD), som har responderet suboptimalt på monoterapi med antidepressiva (se pkt. 5.1). Før behandlingsstart bør klinikerne tage quetiapin depottabletters sikkerhedsprofil i betragtning (se pkt. 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Doseringen varierer alt efter indikation. Man må derfor sikre sig, at patienterne modtager tydelig information om den dosis, der passer til deres tilstand.

Voksne:

**Til behandling af skizofreni og moderate til alvorlige maniske episoder inden for bipolar lidelse**

Quetiapin depottabletter bør administreres mindst 1 time før et måltid. Den daglige dosis ved behandlingsstart er 300 mg på dag 1 og 600 mg på dag 2. Den anbefalede daglige dosis er 600 mg, dog kan dosis, hvis det er klinisk begrundet, øges til 800 mg daglig. Dosis skal justeres inden for det effektive doseringsinterval mellem 400 mg og 800 mg pr. dag afhængig af patientens kliniske respons og tolerabilitet. Dosisjustering er ikke nødvendig til vedligeholdelsesbehandling af skizofreni

**Til behandling af svære depressive episoder inden for bipolar lidelse**

Quetiapin depottabletter bør administreres ved sengetid. Den daglige dosis i de første fire dages behandling er 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4). Den anbefalede daglige dosis er 300 mg. I kliniske forsøg er der ikke konstateret nogen yderligere fordel i 600 mg-gruppen sammenlignet med 300 mg-gruppen (se pkt. 5.1). Nogle patienter kan have gavn af en dosis på 600 mg. Doser over 300 mg bør initieres af læger, der har erfaring med behandling af bipolar lidelse. Kliniske forsøg har indikeret, at en dosisreduktion til minimum 200 mg kan overvejes ved nogle patienter, hvis der er mistanke om tolerans-problemer.

**Til forebyggelse af tilbagefald ved bipolar lidelse**

Til forebyggelse af tilbagevenden af maniske, blandede eller depressive episoder inden for bipolar lidelse bør patienter, der har responderet på quetiapin depottabletter ved akut behandling af bipolar lidelse, fortsætte behandlingen med quetiapin depottabletter ved samme dosis administreret ved sengetid. Dosis kan, afhængig af den enkelte patients kliniske respons og tolerabilitet, justeres inden for doseringsintervallet mellem 300 mg og 800 mg pr. dag. Det er vigtigt, at den laveste effektive dosis anvendes til vedligeholdelsesbehandling.

**Som supplerende behandling ved episoder med unipolar depression (MDD)**

Quetiapin depottabletter bør administreres inden sengetid. Den daglige dosis ved behandlingens start er 50 mg på dag 1 og 2 og 150 mg på dag 3 og 4. Antidepressiv effekt blev set ved 150 og 300 mg daglig i korttidsforsøg, hvor quetiapin depottabletter blev givet som supplerende behandling (med amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin og venlafaxin - se pkt. 5.1) og ved 50 mg pr. dag i korttidsforsøg med monoterapi. Der er øget risiko for uønskede hændelser ved højere doser. Klinikere bør derfor sikre sig, at den laveste effektive dosis anvendes i behandlingen, startende med 50 mg pr. dag. Behovet for at øge dosis fra 150 til 300 mg daglig skal baseres på en evaluering af den enkelte patient.

**Skift fra quetiapin-tabletter**

Et forenklet doseringsregimen kan opnås, ved at patienter, der behandles med delte doser af quetiapin-tabletter 2 gange daglig skifter til quetiapin depottabletter med ækvivalent totaldosis indtaget en gang daglig. Individuelle dosisjusteringer kan være nødvendige.

**Ældre**

Som anden antipsykotisk og antidepressiv medicin bør quetiapin depottabletter anvendes med forsigtighed til ældre, specielt i den indledende doseringsperiode. Der kan være behov for en langsommere dosistitrering af quetiapin depottabletter og en lavere daglig terapeutisk dosis end hos yngre patienter. Quetiapins mediane plasma-clearance var reduceret med 30 % til 50 % hos ældre patienter i sammenligning med yngre patienter. Dosis kan øges trinvist med 50 mg/dag til en effektiv dosis, afhængig af den enkelte patients kliniske respons og tolerabilitet.

Hos ældre patienter med depressive episoder i forbindelse med unipolar depression (MDD) bør der indledes med en dosis på 50 mg/dag på dag 1-3, hvorefter dosis øges til 100 mg/dag på dag 4 og 150 mg/dag på dag 8. Den laveste effektive dosis, begyndende med 50 mg/dag, skal anvendes. Hvis det på baggrund af en evaluering af den enkelte patient skønnes, at en dosis på 300 mg/dag er nødvendig, bør denne dosis ikke gives før dag 22 i behandlingsforløbet.

Effekt og sikkerhed er ikke undersøgt hos patienter over 65 år med depressive episoder inden for rammerne af bipolar lidelse.

**Pædiatrisk population**

Quetiapin depottabletter anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år på grund af manglende data om brug i denne aldersgruppe. De foreliggende resultater fra placebo-kontrollerede kliniske forsøg er anført under pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

**Nedsat nyrefunktion:**

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

**Nedsat leverfunktion:**

Quetiapin metaboliseres i vid udstrækning i leveren. Derfor bør quetiapin depottabletter anvendes med forsigtighed til patienter med kendt leverfunktionsnedsættelse, især i den indledende doseringsperiode. Patienter med leverfunktionsnedsættelse bør starte med 50 mg/dag. Dosis kan øges trinvist med 50 mg/dag til en effektiv dosis, afhængig af den enkelte patients kliniske response og tolerabilitet.

Administration

Quetiapin depottabletter bør administreres én gang daglig uden samtidig fødeindtagelse. Tabletterne skal synkes hele og må ikke deles, tygges eller knuses.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig administration af cytochrom P450 3A4-hæmmere såsom HIV-protease- hæmmere, svampemidler af azoltypen, erythromycin, clarithromycin og nefazodon er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Da quetiapin depottabletter har adskillige indikationer skal sikkerhedsprofilen tages i betragtning med hensyn til den individuelle patients diagnose og den administrerede dosis.

Langtidsvirkning og sikkerhed ved supplerende behandling af patienter med unipolar depression (MDD) er ikke blevet evalueret. Derimod er langtidsvirkning og sikkerhed ved monoterapi hos voksne patienter blevet evalueret (se pkt. 5.1).

**Pædiatrisk population**

Quetiapin anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år på grund af manglende data om brug i denne aldersgruppe. Kliniske forsøg med quetiapin har vist, at ud over den kendte sikkerhedsprofil, som er set hos voksne (se pkt. 4.8), indtrådte visse uønskede hændelser med større frekvens hos børn og unge sammenlignet med voksne (øget appetit, forhøjet serumprolaktin, opkastning, rhinitis og synkope), eller de kan have forskellige implikationer for børn og unge (ekstrapyramidale symptomer og irritabilitet), og der observeredes en uønsket hændelse, der ikke tidligere er set i forsøg med voksne (forhøjet blodtryk). Der er også observeret ændringer i thyroidea-funktionstest hos børn og unge.

Desuden er de langsigtede sikkerhedskonsekvenser af behandlingen med quetiapin for vækst og modning ikke blevet studeret ud over 26 uger. De langsigtede konsekvenser for kognitiv og adfærdsmæssig udvikling kendes ikke.

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

**Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring**

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktiv adfærd og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Risikoen varer ved, indtil signifikant remission forekommer. Da det ikke er sikkert, at der forekommer bedring i de første uger eller mere af behandlingen, bør patienterne monitoreres nøje, indtil der forekommer bedring. Det er generel klinisk erfaring, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige stadier af restitutionen.

Desuden bør læger overveje den potentielle risiko for selvmordsrelaterede hændelser efter pludselig afbrydelse af quetipin-behandlingen, på grund af de kendte risikofaktorer for den behandlede sygdom.

Andre psykiske lidelser, som quetiapin ordineres for, kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Desuden kan disse lidelser være ko-morbide ved alvorlige depressive episoder. De forholdsregler, der tages ved behandling af patienter med alvorlige depressive episoder, bør derfor også tages ved behandling af patienter med andre psykiske lidelser.

Patienter med en sygdomshistorie med selvmordsrelaterede hændelser og patienter med hyppige selvmordstanker før påbegyndelsen af behandlingen har højere risiko for selvmordstankertanker eller selvmordsforsøg, og disse patienter skal monitoreres nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske forsøg 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 særligt af højrisikopatienter - skal ledsage den medicinske behandling, specielt i begyndelsen af behandlingen og efter dosisjustering. Patienter (eller patienternes plejere) skal være opmærksomme på nødvendigheden af at monitorere kliniske forværringer af patienten tilstand, selvmordsadfærd eller -tanker og usædvanlige adfærdsændringer og skal straks søge læge, hvis disse symptomer forekommer.

I kortvarige, placebokontrollerede kliniske forsøg med patienter med alvorlige depressive episoder inden for bipolar lidelse blev der observeret en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser hos unge voksne patienter (under 25 år), der blev behandlet med quetiapin, sammenlignet med dem, der fik placebo (henholdsvis 3,0 % versus 0 %). I kliniske forsøg med patienter med unipolar depression (MDD) var den hyppighed af selvmordsrelaterede hændelser, som observeredes hos unge voksne patienter (yngre end 25 år), 2,1 % (3/144) for quetiapin og 1,3 % (1/75) for placebo. Et populationsbaseret retrospektivt studie af 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).

**Ektrapyramidale symptomer**

I placebo-kontrollerede kliniske forsøg med voksne patienter var quetiapin forbundet med øget forekomst af ekstrapyramidale symptomer (EPS) i sammenligning med placebo hos patienter, der blev behandlet for alvorlige depressive episoder inden for bipolar lidelse og unipolar depression (se pkt. 4.8 og 5.1).

Anvendelse af quetiapin er blevet forbundet med udvikling af akatisi, som er karakteriseret ved subjektivt ubehagelig eller generende rastløshed med behov for at bevæge sig og manglende evne til at sidde eller stå stille. Sandsynligheden for, at dette forekommer, er størst inden for de første uger af behandlingen. Hos patienter, der udviser disse symptomer, kan en forøgelse af dosis være ugunstig.

**Tardiv dyskinesi:**

Hvis der forekommer tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, bør det overvejes at reducere dosis af quetiapin eller indstille behandlingen. Symptomer på tardiv dyskinesi kan forværres eller endda opstå efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

**Døsighed og svimmelhed**

Quetiapinbehandling har været forbundet med døsighed og relaterede symptomer såsom sedation (se pkt. 4.8). I kliniske forsøg med patienter med bipolar depression og unipolar depression (MDD) satte symptomerne sædvanligvis ind inden for de første 3 dage af behandlingen, og de var hovedsagelig milde til moderate.

Patienter, der oplever svær grad af døsighed, kan have brug for hyppigere kontakt i minimum 2 uger fra døsigheden indtræder, eller indtil symptomerne bedres, og seponering af behandlingen kan være nødvendig.

**Ortostatisk hypotension**

Behandlingen med quetiapin har været forbundet med ortostatisk hypotension og relateret svimmelhed (se pkt. 4.8), der, ligesom døsighed, som regel indtræder i løbet af den indledende, dosistitrerende periode. Det kan øge risikoen for faldulykker, især hos ældre patienter. Derfor skal patienterne tilrådes at udvise forsigtighed, indtil de kender medicinens potentielle virkning.

Quetiapin bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, cerebrovaskulær sygdom eller andre tilstande, der disponerer for hypotension. Dosisreduktion eller mere gradvis titrering overvejes, hvis der forekommer ortostatisk hypotension, især til patienter med underliggende kardiovaskulær sygdom.

Søvnapnøsyndrom

Der er rapporteret om søvnapnøsyndrom hos patienter i behandling med quetiapin. Quetiapin skal anvendes med forsigtighed til patienter, der samtidig får centralnervesystemdepressiva og som tidligere har haft eller har risiko for søvnapnø, f.eks. overvægtige patienter eller mandlige patienter.

**Krampeanfald**

I kontrollerede kliniske forsøg var der ingen forskel i forekomsten af krampeanfald hos patienter behandlet med quetiapin eller placebo. Der er ingen tilgængelige data om forekomsten af kramper hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald. Som ved andre antipsykotika bør der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med en sygdomshistorie med krampeanfald (se pkt. 4.8).

**Malignt neuroleptikasyndrom**

Malignt neuroleptikasyndrom har været forbundet med antipsykotisk behandling, inklusive quetiapin (se pkt. 4.8). Kliniske manifestationer er bl.a. hypertermi, bevidsthedsændring, muskelstivhed, autonom ustabilitet og forhøjet kreatinfosfokinase. I sådanne tilfælde bør behandlingen med quetiapin ophøre og passende medicinsk behandling påbegyndes.

**Serotoninsyndrom**

Samtidig administration af Quetiapin Accord 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**

Der er rapporteret om alvorlig neutropeni (neutrofiltal <0,5 X 109/l) i kliniske forsøg med quetiapin. De fleste alvorlige tilfælde af neutropeni har forekommet inden for et par måneder efter, at quetiapin-behandlingen er startet. Der var tilsyneladende ingen sammenhæng med dosis. Erfaringer fra tiden efter markedsføringen viser, at nogle tilfælde var fatale. Mulige neutropeni-risikofaktorer omfatter et præeksisterende lavt antal hvide blodceller (WBC) og en sygdomshistorie med medicininduceret neutropeni. Nogle tilfælde forekom imidlertid hos patienter uden eksisterende risikofaktorer. Quetiapin bør seponeres hos patienter med et neutrofiltal <1,0 X 109/l. Patienterne skal observeres for tegn og symptomer på infektion, og neutrofiltallet skal monitoreres (indtil det 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 Quetiapin. Hos sådanne patienter skal der omgående foretages tælling af hvide blodlegemer og absolut neutrofiltælling, især hvis der ikke er disponerende faktorer.

**Antikolinerge (muskarine) virkninger**

Norquetiapin, som er en aktiv metabolit for quetiapin, har moderat til stærk affinitet til flere undertyper af muskarinreceptorer. Dette bidrager til, at bivirkninger viser antikolinerge virkninger ved anvendelse af quetiapin i de anbefalede doser ved samtidig anvendelse med anden medicin, der har antikolinerg virkning, og i tilfælde af overdosering. Quetiapin skal anvendes med forsigtighed til patienter, der får medicin med antikolinerg (muskarin) virkning. Quetiapin skal anvendes med forsigtighed til patienter med nuværende eller tidligere urinretention, klinisk signifikant prostatahypertrofi, tarmobstruktion eller beslægtede lidelser, øget intraokulært tryk eller snævervinklet glaukom (se pkt. 4.5, 4.8, 5.1 og 4.9.).

**Interaktioner**

Se også pkt. 4.5.

Samtidig brug af quetiapin sammen med en stærk leverenzym-inducer såsom carbamazepin eller phenytoin, medfører et betydeligt fald i plasmakoncentrationerne af quetiapin, hvilket kan påvirke effekten af behandling med quetiapin. Hos patienter, der modtager behandling med en leverenzym-inducer, bør initiering af quetiapin kun ske, hvis lægen vurderer, at fordelene ved quetiapin opvejer risikoen ved at seponere behandlingen med leverenzym-induceren. Det er vigtigt, at alle ændringer i behandlingen med induceren sker gradvist, og at denne erstattes med en non-inducer (f.eks. natriumvalproat), hvis det er nødvendigt.

**Vægt**

Der er rapporteret om vægtøgning hos patienter, som er blevet behandlet med quetiapin, og patienterne skal derfor monitoreres og modtage passende klinisk behandling i overensstemmelse med gældende retningslinjer for antipsykotisk behandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

**Hyperglykæmi**

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes, i nogle tilfælde i forbindelse med ketoacidose eller koma, herunder nogle tilfælde med fatal udgang (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 gældende retningslinjer for antipsykotisk behandling tilrådes. Patienter, som behandles med antipsykotisk medicin, herunder quetiapin, skal observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed), og patienter med diabetes mellitus eller risikofaktorer for diabetes mellitus skal monitoreres regelmæssigt for forværret glukosekontrol. Vægten skal monitoreres regelmæssigt.

**Lipider**

I kliniske forsøg med quetiapin er der observeret stigninger i triglycerider, LDL og total kolesterol og fald i HDL-kolesterol (se pkt. 4.8). Lipidændringer skal håndteres på klinisk passende måde.

**QT-forlængelse**

I kliniske forsøg og anvendelse i henhold til produktresuméet var quetiapin ikke forbundet med vedvarende forlængelse af QT-intervaller. Efter markedsføring er der rapporteret om QT-forlængelse for quetiapin i de terapeutiske doser (se pkt. 4.8) og ved overdosering (se pkt. 4.9). Som med andre antipsykotika skal der udvises forsigtighed, når quetiapin ordineres til patienter med kardiovaskulær sygdom eller familiær disponering for QT-forlængelse. Der bør udvises forsigtighed, når quetiapin ordineres sammen med lægemidler, som er kendt for at øge QT-intervallet, eller sammen med samtidig neuroleptika, specielt hos ældre, samt hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, kongestivt hjertesvigt, hjertehypertrofi, hypokalæmi 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 forekommer normalt med et eller flere af følgende symptomer: omfattende kutant udslæt, der kan være kløende eller forbundet med pustler, eksfoliativ dermatitis, feber, lymfadenopati og eventuelt eosinofili eller neutrofili. De fleste af disse reaktioner opstod inden for 4 uger efter behandlingsstart med quetiapin, og nogle DRESS-reaktioner opstod inden for 6 uger efter behandlingsstart 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 abrupt seponering af 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 patienter med demensrelateret psykose.

Der er i randomiserede placebo-kontrollerede forsøg set en ca. tredobling af risikoen for cerebrovaskulære bivirkninger i demenspopulationen med nogle atypiske antipsykotika. Mekanismen bag denne øgede risiko kendes ikke. En øget risiko for andre antipsykotika eller andre patientpopulationer kan ikke udelukkes. Quetiapin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for slagtilfælde.

I en metaanalyse af atypiske antipsykotika er det rapporteret, at ældrepatienter med demensrelateret psykose har øget risiko for at dø sammenlignet med placebo. I to 10-ugers placebo-kontrollerede quetiapin-forsøg i samme patientpopulation (n=710; gennemsnitsalder: 83 år, interval: 56-99 år) var mortalitetshyppigheden hos quetiapin-behandlede patienter 5,5 % mod 3,2 % i placebogruppen. Patienterne i disse forsøg døde af en række forskellige årsager, der svarede til forventningerne til 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 om dysfagi med quetiapin (se pkt. 4.8). Quetiapin bør anvendes med forsigtighed til 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)**

Der er rapporteret om tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) ved anvendelse af antipsykotiske lægemidler. Patienter behandlet med antipsykotika udviser ofte risikofaktorer for VTE, og derfor skal alle risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med quetiapin, og der skal træffes forebyggende foranstaltninger.

**Pancreatitis**

Pancreatitis er rapporteret i kliniske forsøg og efter markedsføring. Selv om der ikke forelå risikofaktorer i alle tilfældene, var der i mange af de tilfælde, der er indberettet efter markedsføringen, faktorer, som er kendt for at være forbundet med pancreatitis, såsom øget triglycerider (se pkt. 4.4), galdesten og alkoholforbrug.

**Yderligere information:**

De foreliggende data om anvendelse af quetiapin i kombination med divalproex eller lithium til behandling af akutte moderate til svære maniske episoder er begrænsede. Dog var kombinationsbehandling veltolereret (se pkt. 4.8 og 5.1). Dataene viste additiv effekt ved uge 3.

**Lactose**

Quetiapin depottabletter indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp-lactase-mangel, eller glucose-/galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

**Forkert brug og misbrug**

Der er indberettet tilfælde af forkert brug og misbrug. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af quetiapin til patienter, der har alkohol- og stofmisbrug i anamnesen.

**Natrium**

Quetiapin ”Accord” indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Quetiapin virker primært centralnervesystemet, og quetiapin bør derfor anvendes med forsigtighed, når de 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-norepinephrin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, da risikoen for serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, som samtidig får anden medicin med antikolinerg (muskarin) virkning (se pkt. 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 er det enzym, der primært er ansvarlig for den cytochrom P450-medierede metabolisme af quetiapin. I et interaktionsforsøg med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af quetiapin (i en dosis på 25 mg) og ketoconazol, CYP 3A4-hæmmer, en faktor 5- til 8-dobbelt stigning i quetiapins AUC. På grundlag af dette er samtidig brug af quetiapin og CYP 3A4-inhibitorer kontraindiceret. Det anbefales heller ikke at indtage grapefrugtjuice, mens man er i behandling med quetiapin.

I et multidosisforsøg, der skulle bestemme quetiapins farmakokinetik, når det blev givet hhv. før og under behandling med carbamazepin (en kendt leverenzym- inducer), forøgede samtidig behandling med carbamazepin quetiapins clearence signifikant. Denne øgede clearence reducerede den systemiske eksponering for quetiapin (målt som AUC) til gennemsnitlig 13 % af eksponeringen ved administration af quetiapin alene, selvom en større effekt sås hos nogle patienter. Som følge af denne interaktion kan lavere plasmakoncentrationer forekomme, hvilket kan påvirke effekten af quetiapin-behandling. Samtidig administration af quetiapin og phenytoin (en anden mikrosomal enzym-inducer) forårsagede en mærkbar stigning i quetiapins clearence på ca. 450 %. Hos patienter, der er i behandling med en leverenzym-inducer, bør initiering af behandling med quetiapin kun ske, såfremt lægen vurderer, at fordelene ved quetiapin opvejer risiciene ved at seponere behandlingen med leverenzym-induceren. Det er vigtigt, at enhver ændring af behandlingen med induceren sker gradvist, og at denne erstattes af en non-inducer (f.eks. natriumvalproat), hvis dette er nødvendigt (se pkt. 4.4).

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

Quetiapins farmakokinetik blev ikke ændret signifikant ved samtidig administration af de antipsykotiske lægemidler risperidon eller haloperidol. Samtidig anvendelse af quetiapin og thioridazin medførte forøget quetiapin-clearence på omkring 70 %.

Quetiapins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af cimetidin.

Lithiums farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administrering af quetiapin.

I et 6-ugers randomiseret studie med litium 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), somnolens og vægtøgning hos gruppen med litium som tillægsbehandling sammenlignet med gruppen med placebo som tillægsbehandling (se pkt. 5.1).

Samtidig administration af natriumvalproat og quetiapin medførte ikke nogen klinisk relevant ændring af farmakokinetikken. I en retrospektiv undersøgelse med børn og unge, som modtog valproat, quetiapin eller begge dele, blev der observeret en højere forekomst af leukopeni og neutropeni i kombinationsgruppen i forhold til i monoterapigrupperne.

Der er ikke udført formelle interaktionsforsøg med almindeligt anvendte kardiovaskulære lægemidler.

Der bør udvises forsigtighed, når quetiapin anvendes samtidig med lægemidler, der vides at medføre elektrolytubalance, eller som øger QT-intervallet.

Der er rapporter om falske positive resultater i enzymimmunoassays af metadon og tricykliske antidepressiva hos patienter, der har taget quetiapin. Bekræftelse af tvivlsomme immunoassay-screeningresultater ved brug af passende kromatografisk teknik anbefales.

**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 har været udsat for antipsykotika (inklusive quetiapin) under tredje trimester af graviditeten, har risiko for at få bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer i varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der har været rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respirationsforstyrrelser eller spiseforstyrrelser. Nyfødte skal derfor monitoreres omhyggeligt.

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 Quetiapin Accord 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.

Eftersom effekten primært ses i centralnervesystemet, kan quetiapin påvirke aktiviteter, som kræver mental årvågenhed. Derfor bør patienter advares mod at køre bil eller betjene maskiner, indtil den enkelte patients påvirkelighed er kendt.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst rapporterede bivirkninger for quetiapin (>10 %) er somnolens, svimmelhed, hovedpine, mundtørhed, abstinens-/seponeringssymptomer, stigninger i serum-triglycerid-niveauer, stigninger i total kolesterol (fortrinsvis LDL-kolesterol), fald i HDL-kolesterol, vægtforøgelse, fald i hæmoglobin og ekstrapyramidale symptomer.

Forekomsten af bivirkninger i forbindelse med quetiapin-behandling er gengivet nedenfor i tabelformat (tabel 1) ved brug af det format, som anbefales 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) og ikke kendt (frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Blod og lymfesystem* | Nedsat hæmoglobin22 | Leukopeni 1, 28, nedsat neutrofiltal, forhøjede eosinofiler27 | Neutropeni 1, trombocytope-ni, anæmi, nedsat antal trombocytter13 | Agranulocyto-se26 |  |  |
| *Immunsyste-met* |  |  | Overfølsomhed (inklusive allergiske hudreaktioner) |  | Anafylaktisk reaktion5 |  |
| *Det endokrine system* |  | Hyperprolak-tinæmi15, fald i totalt T4 24, fald i frit T4 24, fald i totalt T3 24, stigning i TSH 24 | Fald i frit T3 24,hypotyreoi-disme21 |  | Uhensigts-mæssig produktion af antidiuretisk hormon |  |
| *Metabolisme og ernæring* | Stigning i serumtriglyce-rider 10,30Stigning i totalkolesterol (primært LDL-kolesterol) 11,30Fald i HDL-kolesterol 17,30, Vægtstigning 8,30 | Øget appetit, blodglucose-stigning til hyperglykæ-misk niveau 6,30 | Hyponatriæ-mia 19,diabetes mellitus 1,5 Forværring af eksisterende diabetes | Metabolisk syndrom 29 |  |  |
| *Psykiske forstyrrelser* |  | Usædvanlige drømme og mareridt. Selvmords-tanker og selvmordsad-færd20 |  | Søvngængeri og relaterede reaktioner, såsom at tale i søvne og søvnrelaterede spiseforstyr-relser |  |  |
| *Nervesyste-met* | Svimmelhed 4, 16, døsighed 2,16, hovedpine, ekstrapyrami-dale symptomer1, 21 | Dysartri | Krampeanfald1, restless legs-syndrom, tardiv dyskinesi1,5, synkope4,16 konfusion |  |  |  |
| *Hjerte* |  | Takykardi 4, palpitationer23 | QT-forlængelse 1,12, 18 bradykardi32 |  |  | Kardiomyopati, myokarditis |
| *Øjne* |  | Sløret syn |  |  |  |  |
| *Vaskulære sygdomme* |  | Ortostatisk hypotension4,16 |  | Venøs tromboemboli1 |  | Slagtilfælde34 |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  | Dyspnø 23 | Rhinitis  |  |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* | Mundtørhed | Obstipation, dyspepsi, opkastning25 | Dysfagi7 | Pancreatitis1, intestinal obstruktion/i-leus |  |  |
| *Lever og galdeveje* |  | Stigning i serumalanin-aminotransfe-raser (ALAT)3, stigning i gamma-GT-niveauer3 | Stigning i serumaspar-tataminotrans-feraser (ASAT)3 | Gulsot5, hepatitis |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |  |  |  |  | Angioødem5, Stevens-Johnson's syndrom5 | Toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) 33, kutan vaskulitis |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |  |  |  | Rabdomyoly-se |  |
| *Nyrer og urinveje* |  |  | Urinretention |  |  |  |
| *Graviditet, puerperium og den perinatale periode* |  |  |  |  |  | Seponerings-syndrom hos nyfødte31 |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |  | Seksuel dysfunktion | Priapisme, galaktorré, brysthævelse, menstrua-tionsforstyr-relser |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet* | Seponerings-symptomer (abstinenser)1,9 | Let asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi |  | Malignt neuroleptika-syndrom1, hypotermi |  |  |
| *Undersøgel-ser* |  |  |  | Stigning i blodkreatin-fosfokinase14 |  |  |

1. Se pkt.4.4.
2. Somnolens kan forekomme, og da som regel i de første 2 uger af behandlingen, og ophører normalt ved fortsat administration af quetiapin.
3. Asymptomatiske stigninger (skift fra normal til > 3 x ULN til enhver tid) i serumtransaminaser (ALT, AST) eller gamma-GT-niveauer er observeret hos nogle patienter, som behandledes med quetiapin. Stigningerne var normalt reversible ved fortsat quetiapin-behandling.
4. Som for andre antipsykotika med alfa-blokerende adrenerg aktivitet kan quetiapin inducere ortostatisk hypotension forbundet med svimmelhed, takykardi og hos nogle patienter synkope (se pkt. 4.4), specielt i den indledende dosistitrerende periode.
5. Beregning af bivirkningsfrekvens stammer udelukkende fra data efter markedsføringen af quetiapin-tabletter.
6. Fastende blodglukose ≥7,0 mmol/l (≥126 mg/dl) eller ikke-fastende blodglukose ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl) i mindst ét tilfælde.
7. En stigning i forekomsten af dysfagi med quetiapin versus placebo observeredes kun i de kliniske forsøg med bipolar depression.
8. Baseret på >7 % øgning af kropsvægt fra baselinie. Forekommer hovedsagelig i de første uger af behandlingen af voksne.
9. Følgende seponeringssymptomer er observeret hyppigst i akutte placebo-kontrollerede monoterapiforsøg, hvor seponeringssymptomer blev evalueret: søvnløshed, kvalme, opkastning, hovedpine, diarré, svimmelhed og irritabilitet. Hyppigheden faldt signifikant 1 uge efter seponering.
10. Triglycerider ≥2,258 mmol/l (≥200 mg/dl) (patienter ≥18 år) eller ≥1,694 mmol/l (≥150 mg/dl) (patienter <18 år) i mindst ét tilfælde.
11. Kolesterol ≥6,2064 mmol/l (≥240 mg/dl) (patienter ≥18 år) eller ≥5,172 mmol/l (≥200 mg/dl) (patienter <18 år) i mindst ét tilfælde. En stigning i LDL-kolesterol på ≥0,769 mmol/l (≥30 mg/dl) er observeret hyppigt. Gennemsnitsændringen blandt patienter med denne stigning var ≥1,07 mmol/l (41,7 mg/dl).
12. Se teksten nedenfor.
13. Blodplader ≤100 x 109/l i mindst ét tilfælde.
14. Baseret på bivirkningsrapporter fra kliniske forsøg vedrørende forhøjet blod-kreatinphosphokinase, der ikke var relateret til malignt neuroleptikasyndrom.
15. Prolaktinniveauer (patienter >18 år): >20 μg/l (>869,56 pmol/l) for hankøn; >30 μg/l (>1304,34 pmol/l) for hunkøn på et hvilket som helst tidspunkt.
16. Kan medføre fald.
17. HDL-kolesterol: 1,025 mmol/l (<40 mg/dl) for mænd; 1,282 mmol/l (<50 mg/dl) for kvinder på et hvilket som helst tidspunkt.
18. Hyppigheden af patienter, der har et QTc-skift fra <450 msek. til ≥ 450 msek. med en stigning på ≥30 msek. I placebo-kontrollerede forsøg med quetiapin var den gennemsnitlige ændring og hyppigheden af patienter, der havde et skift til et klinisk signifikant niveau, sammenlignelige for quetiapin og placebo.
19. Skift fra > 132 mmol/l til ≤ 132 mmol/l ved mindst én lejlighed.
20. Der er rapporteret om tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd under behandlingen med quetiapin eller kort tid efter behandlingens ophør (se pkt. 4.4 og 5.1).
21. Se pkt. 5.1
22. Fald i hæmoglobin til 8,07 mmol/l (≤13 g/l) for hankøn og 7,45 mmol/l (≤12 g/l)) for hunkøn ved mindst én lejlighed forekom hos 11 % af quetiapinpatienterne i alle forsøg, inklusive open label-udvidelser. Hos disse patienter var den gennemsnitlige maksimale reduktion i hæmoglobin på et hvilket som helst tidspunkt 15 g/L.
23. Disse rapporter sås ofte i forbindelse med takykardi, svimmelhed, ortostatisk hypotension og/eller underliggende hjerte-/lungesygdom.
24. Baseret på skift fra normal baseline til potentiel klinisk vigtig værdi på et hvilket som helst tidspunkt efter baseline i alle forsøg. Skift i total T4, fri T4, total T3 og fri T3 er defineret som <0,8 x LLN (pmol/l) og skift i TSH er >5 mIU/l på et hvilket som helst tidspunkt.
25. Baseret på den øgede forekomst af opkastning 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 forsøg. 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 forsøg. Ændringer i WBC’er defineres som ≤ 3 x 109 celler/l når som helst.
29. Baseret på bivirkningsrapporter om metabolisk syndrom fra alle kliniske forsøg med quetiapin.
30. I nogle kliniske forsøg blev der observeret en forværring af mere end én af de metaboliske faktorer vægt, blodsukker og lipider hos nogle patienter (se pkt. 4.4).

31. Se pkt. 4.6.

32. Kan forekomme ved eller kort tid efter initiering af behandling og kan være associeret med hypotension og/eller synkope. Hyppigheden er baseret på bivirkningsindrapportering af bradykardi og relaterede hændelser i alle kliniske forsøg med quetiapin.

 33. 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.

34. Baseret på et retrospektivt ikke-randomiseret epidemiologisk studie.

Der er rapporteret QT-forlængelse, ventrikulær arytmi, pludselig uforklarlig død, hjertestop og torsades de pointes ved anvendelse af neuroleptika. Dette betragtes som klasseeffekter.

Pædiatrisk population

De samme bivirkninger, som er beskrevet ovenfor for voksne, kan forventes hos børn og unge. Nedenstående tabel opsummerer bivirkninger, der indtræder med større frekvens hos børn og unge patienter (10-17 år) end i den voksne population, eller bivirkninger, der ikke er blevet identificeret i den voksne population.

**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**

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) og meget sjælden (< 1/10.000).

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

1. Prolaktinniveauer (patienter < 18 år): >20 ug/l (>869,56 pmol/l) for hankøn, >26 ug/l (>1130,428 pmol/l) for hunkøn på et hvilket som helst tidspunkt. Mindre end 1 % af patienterne havde en stigning i prolaktinniveau >100 ug/l.
2. Baseret på skift over klinisk signifikante værdier (tilpasset fra National Institutes of Healths kriterier) eller stigninger på >20 mmHg for systolisk eller >10 mmHg for diastolisk blodtryk på et hvilket som helst tidspunkt i to akutte (3-6 uger) placebo-kontrollerede forsøg med børn og unge.
3. Bemærk: Hyppigheden svarer til den, som er observeret hos voksne, men irritabilitet kan være forbundet med andre kliniske implikationer 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 et resultat af en forstærkning af det aktive stofs kendte farmakologiske effekter, dvs. søvnighed og sedation, takykardi, hypotension og antikolinerg virkning.

Overdosering kan medføre QT-forlængelse, krampeanfald, status epilepticus, rhabdomyolyse, åndedrætsdepression, urinretention, konfusion, delirium, og/eller agitation, koma eller død.

Patienter med kendt alvorlig kardiovaskulær sygdom kan have en øget risiko for påvirkning ved overdosering (se pkt. 4.4: Ortostatisk hypotension).

**Håndtering af overdosering**

Der er ingen specifik antidot mod quetiapin. I tilfælde af alvorlige symptomer, bør det overvejes, om der er tale om indtagelse af flere slags medicin, og intensiv behandling anbefales, herunder sikring og vedligeholdelse af patientens luftveje, sikring af tilstrækkelig ilttilførsel og ventilation og monitorering 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 maveskylning være indiceret ved alvorlig forgiftning. Om muligt bør maveskylning finde sted inden for en time efter indtagelsen. Administration af aktivt kul bør overvejes.

I tilfælde af overdosering af quetiapin skal refraktorisk hypotension behandles med passende tiltag såsom intravenøse væsker og/eller sympatomimetiske stoffer. Epinephrin og dopamin skal undgås, eftersom betastimulering kan forværre hypotension i tilfælde med quetiapin-induceret alfa-blokade).

I tilfælde af overdosering med quetiapin som depotformulering er der forsinket maksimal sedation og maksimal puls og forlænget restitution sammenlignet med overdosering med IR quetiapin.

I tilfælde af en overdosering med quetiapin som depotformulering er der rapporteret om gastrisk bezoardannelse, og passende billeddiagnostisk undersøgelse anbefales for yderligere at fremme patientbehandlingen. Rutinemæssig ventrikelskylning er muligvis ikke effektiv i forbindelse af fjernelse af bezoaren på grund af massens gummiagtig klistrede konsistens.

Endoskopisk fjernelse af farmakobezoar er blevet udført med succes i nogle tilfælde.

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antipsykotika; diazepiner, oxazepiner, thiazepiner.

ATC-kode: N 05 AH 04.

Virkningsmekanisme

Quetiapin er et atypisk antipsykotisk stof. Quetiapin og den aktive humane plasma­metabolit norquetiapin interagerer med et bredt spektrum 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 over for 5HT2 i forhold til D2-receptorer, der antages at medvirke til de kliniske antipsykotiske egenskaber og tilbøjeligheden til få ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) for Quetiapin depottabletter 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 eller ingen affinitet til muskarinreceptorer, mens norquetiapin har moderat til høj affinitet for adskillige muskarinreceptorer, hvilket kan forklare den antikolinerge (muskarine) virkning. Norquetiapins hæmning af NET og delvise agonistvirkning på 5HT1A-stederne kan medvirke til Quetiapin Accords terapeutiske virkning som et antidepressivum.

Farmakodynamisk virkning

Quetiapin er aktivt i test for antipsykotisk aktivitet såsom test af betingede undvigereaktioner. Det blokerer også virkningen af dopaminagonister, enten målt adfærdsmæssigt eller elektrofysiologisk, og forhøjer dopamins metabolitkoncentrationer, et neurokemisk indeks for D2-receptor-blokering.

I prædiktive prækliniske test af EPS adskiller quetiapin sig fra de typiske antipsykotika og har en atypisk profil. Quetiapin producerer ikke supersensitivitet over for dopamin D2-receptorer efter kronisk administration. Quetiapin forårsager kun svag katalepsi ved effektive dopamin D2-receptor-blokerende doser. Ved kronisk administration udviser Quetiapin selektivitet for det limbiske system ved at bevirke en depolariserende blokade af de mesolimbiske, men ikke af de nigrostriatale dopamin-holdige neuroner. Quetiapin udviser minimal tilbøjelighed til dystoni hos haloperidol-følsomme eller lægemiddel-naive Cebus-aber efter akut og kronisk administration (se pkt. 4.8).

Klinisk virkning og sikkerhed

**Skizofreni**

Effekten af quetiapin depottabletter til behandling af skizofreni blev demonstreret i ét 6-ugers placebo-kontrolleret forsøg med patienter, der opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni og i ét aktivt kontrolleret forsøg med skift fra quetiapin-tabletter til quetiapin depottabletter hos klinisk stabile ikke-hospitaliserede patienter med skizofreni.

Den primære effektvariabel i det placebo-kontrollerede forsøg var ændring i PANSS-totalscore fra baseline til endelig evaluering. Quetiapin depottabletter 400 mg/dag, 600 mg/dag og 800 mg/dag var alle forbundet med statistisk signifikante bedring af psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. Effekten af doser på 600 mg og 800 mg end for 400 mg. Var større end effekten af en dosis på 400 mg.

I det 6-ugers aktivt kontrollerede forsøg med skift var den primære effektvariabel andelen af patienter uden effekt, dvs. som stoppede behandlingen på grund af manglende effekt, eller hvis PANSS-totalscore steg med 20% eller mere fra randomisering til et hvilket som helst besøg. Hos patienter stabiliseret på quetiapin-tabletter, 400 mg til 800 mg, blev effekten fastholdt, når patienterne blev skiftet til quetiapin depottabletter med ækvivalent dosis givet en gang daglig.

I et langtidsforsøg med stabile skizofrenipatienter, der havde fået quetiapin depottabletter i 16 uger, var Quetiapin depottabletter mere effektiv end placebo med hensyn til forebyggelse af tilbagefald. Den estimerede risiko for tilbagefald efter 6 måneders behandling var 14,3 % for den behandlingsgruppe, der fik quetiapin depottabletter, sammenlignet med 68,2 % for placebo. Gennemsnitsdosis var 669 mg. Der var ikke yderligere sikkerhedsfund forbundet med behandling med quetiapin depottabletter i op til 9 måneder (gennemsnit: 7 måneder). Der blev således ikke rapporteret flere bivirkninger relateret til EPS og vægtøgning ved langtidsbehandling med quetiapin depottabletter.

**Bipolar lidelse**

Ved behandling af moderate til svære maniske episoder demonstrerede quetiapin depottabletter bedre effekt end placebo mht. reduktion af maniske symptomer ved uge 3 og 12 i to monoterapiforsøg. Desuden blev virkningen af quetiapin depottabletter demonstreret med signifikans over for placebo i et forsøg af tre ugers varighed. Quetiapin depottabletter blev givet i doser fra 400 til 800 mg/dag, og den gennemsnitlige dosis var ca. 600 mg/dag. Data for quetiapin i kombination med divalproex eller lithium til behandling af akutte moderate til svære maniske episoder ved 3 og 6 uger er begrænset, dog var kombinationsbehandling veltolereret. Dataene viste en additiv effekt ved uge 3. Et andet forsøg viste ikke en additiv effekt ved uge 6.

I et klinisk forsøg med patienter med depressive episoder inden for bipolar I- og bipolar II-lidelse viste quetiapin depottabletter 300 mg/dag overlegen effekt i forhold til placebo mht. reduktion af MADRS-totalscore.

I yderligere 4 kliniske forsøg med quetiapin af 8 ugers varighed med patienter med moderate til svære depressive episoder i forbindelse med bipolar lidelse I og II var quetiapin 300 mg og 600 mg signifikant bedre end placebo med hensyn til de relevante effektmål: gennemsnitlig forbedring i MADRS og respons defineret som en forbedring i MADRS-totalscore på mindst 50 % i forhold til baseline. Der var ingen forskel i effektens størrelse mellem de patienter, som fik quetiapin 300 mg, og dem, som fik 600 mg.

I opfølgningsfasen af to af disse forsøg blev det påvist, at langtidsbehandling af patienter, der responderede på quetiapin 300 eller 600 mg, var virkningsfuld sammenlignet med placebobehandling med hensyn til depressive symptomer, men ikke med hensyn til maniske symptomer.

I to studier af forebyggelse af tilbagefald, der evaluerede quetiapin i kombination med et stemningsstabiliserende middel hos patienter med maniske, depressive eller blandede sygdomsepisoder, var kombinationen med quetiapin bedre end stemningsstabiliserende monoterapi med hensyn til forlængelse af tiden til nye sygdomsepisoder (manisk, blandet eller depressiv). Quetiapin blev administreret to gange dagligt med en samlet dosis på 400 til 800 mg pr. dag i kombination med lithium eller valproat.

I et 6-ugers randomiseret studie af lithium og quetiapin-depottabletter versus placebo og quetiapin-depottabletter hos voksne patienter med akut mani var forskellen i gennemsnitlig YMRS-forbedring mellem lithium- supplerende behandlings gruppen og placebo- supplerende behandlings gruppen 2,8 point, og forskellen i procent af responderende patienter (defineret som en forbedring på 50 % i forhold til baseline i YMRS) 11 % (79 % i lithium-supplerende behandlingsgruppen versus 68 % i placebo-supplerende behandlingsgruppen).

I et langtidsforsøg (op til 2 års behandling), der evaluerede forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder hos patienter med maniske, depressive eller blandede stemningsepisoder, var quetiapin overlegent i forhold til placebo men hensyn til at øge tiden til tilbagevenden af enhver stemningshændelse (manisk, blandet eller depressiv) hos patienter med bipolar I-lidelse. Antallet af patienter med en stemningshændelse var henholdsvis 91 (22,5 %) i quetiapin-gruppen, 208 (51,5 %) i placebogruppen og 95 (26,1 %) i de grupper, der behandledes med lithium. Hvis man sammenligner fortsat behandling med quetiapin med skift til lithium hos patienter, der har responderet på quetiapin, indikerer resultaterne, at et skift til lithium-behandling ikke ser ud til at være forbundet med en forøgelse af tiden til tilbagevenden af en stemningshændelse.

**Episoder med unipolar depression (MDD)**

To korttidsforsøg (6 uger) omfattede patienter, der havde vist utilstrækkelig respons på mindst et antidepressivum. Quetiapin depottabletter 150 mg og 300 mg daglig, der blev givet som supplerende behandling til den igangværende behandling med antidepressiva (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin eller venlafaxin), demonstrerede overlegenhed i forhold til antidepressivum-monoterapi med henblik på at reducere de depressive symptomer målt ved forbedring af MADRS-totalscore (gennemsnitlig LS-ændring versus placebo på 2-3,3 point).

Den langsigtede virkning og sikkerhed ved supplerende behandling af patienter med unipolar depression (MDD) er ikke blevet evalueret. Imidlertid er den langsigtede virkning og sikkerhed ved monoterapi hos voksne patienter blevet evalueret (se nedenfor).

De følgende forsøg blev gennemført med quetiapin depottabletter som monoterapi. Imidlertid er quetiapin depottabletter kun indiceret som supplerende behandling:

I tre ud af fire monoterapi-korttidsforsøg (op til 8 uger) med patienter med unipolar depression demonstrerede quetiapin depottabletter 50 mg, 150 mg og 300 mg daglig overlegenhed i forhold til placebo med henblik på at reducere depressive symptomer, målt ved forbedring af Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) totalscore (gennemsnitlig LS-ændring vs. placebo på 2-4 point).

Ved et monoterapistudie i forebyggelse af recidiv blev patienter med depressive episoder, som havde været stabiliseret på en open-label-behandling med quetiapin depottabletter i mindst 12 uger, randomiseret til enten quetiapin depottablets én gang om dagen eller placebo i op til 52 uger. Den gennemsnitlige dosis af quetiapin depottabletter i den randomiserede fase var 177 mg/dag. Forekomsten af recidiv 14,2 % for patienter, der behandledes med quetiapin depottabletter, og 34,4 % for placebo-behandlede patienter.

Ved et korttidsforsøg (9 uger) med ikke-demente ældre patienter (i alderen 66 til 89 år) med unipolar depression demonstrerede quetiapin depottabletter, doseret fleksibelt i intervallet 50 mg til 300 mg daglig, overlegenhed i forhold til placebo men hensyn til reduktion af depressive symptomer målt ved forbedring af MADRS-totalscore (gennemsnitlig LS-ændring versus placebo på -7,54). I dette studie fik patienter, som var randomiseret til quetiapin depottabletter, 50 mg/dag på dag 1-3, og dosis kunne øges til 100 mg/dag på dag 4, 150 mg/dag på dag 8 og op til 300 mg/dag afhængig af klinisk respons og tolerabilitet. Gennemsnitsdosis for quetiapin depottabletter var 160 mg/dag. Bortset fra hyppigheden af ekstrapyramidale symptomer (se pkt. 4.8 og "Klinisk sikkerhed" nedenfor) var tolerabiliteten for quetiapin depottabletter givet én gang daglig til ældre patienter sammenlignelig med den, som sås hos voksne (18-65 år). Andelen af randomiserede patienter over 75 år var 19 %.

***Klinisk sikkerhed:***

I kortvarige, placebokontrollerede kliniske forsøg med skizofreni og bipolar mani svarede den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer til hyppigheden ved placebo (skizofreni: 7,8 % for quetiapin og 8,0 % for placebo; bipolar mani: 11,2 % for quetiapin og 11,4 % for placebo). I kortvarige, placebokontrollerede kliniske forsøg med unipolar depression (MDD) og bipolar depression sås en højere forekomst af ekstrapyramidale symptomer hos quetiapin-behandlede patienter sammenlignet med placebo-behandlede patienter. I kortvarige placebokontrollerede forsøg med bipolar depression var den samlede hyppighed af ekstrapyramidale symptomer 8,9 % for quetiapin sammenlignet med 3,8 % for placebo. I kortvarige, placebokontrollerede kliniske monoterapiforsøg med patienter med unipolar depression var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for quetiapin depottabletter og 3,2 % for placebo. I et kortvarigt placebokontrolleret monoterapiforsøg med ældre patienter med unipolar depression var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 9,0 % for quetiapin depottabletter og 2,3 % for placebo. Både ved bipolar depression og ved unipolar depression oversteg forekomsten af de enkelte uønskede hændelser (f.eks. akatisi, ekstrapyramidale forstyrrelser, tremor, dyskinesi, dystoni, rastløshed, ufrivillige muskelsammentrækninger, psykomotorisk hyperaktivitet og muskelstivhed) ikke 4 % i nogen af grupperne.

I kortvarige, placebokontrollerede forsøg med fast dosis ((50 mg/dag til 800 mg/dag) over 3 til 8 uger udviste quetiapin-behandlede patienter en gennemsnitlig vægtøgning på 0,8 kg ved en daglig dosis på 50 mg til 1,4 kg ved 600 mg/dag (med lavere vægtøgning ved 800 mg/dag) sammenlignet med 0,2 kg hos placebo-behandlede patienter. Procentdelen af quetiapin-behandlede patienter, hvis vægt steg med ≥7 % af legemsvægten, varierede fra 5,3 % ved 50 mg/dag til 15,5 % ved 400 mg/dag (med lavere vægtøgning ved daglige doser på 600 og 800 mg) sammenlignet med 3,7 % af de placebo-behandlede patienter.

Et 6-ugers randomiseret 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 fører til flere uønskede hændelser (63 % versus 48 % ved kombinationen af quetiapin-depottabletter og placebo). Sikkerhedsresultaterne viser en højere forekomst af ekstrapyramidale symptomer, rapporteret hos 16,8 % af patienterne i lithium- supplerende behandlingsgruppen og 6,6 % i placebo-supplerende behandlingsgruppen, hvoraf størstedelen bestod i tremor, rapporteret hos 15,6 % af patienterne i lithium-supplerende behandlingsgruppen og 4,9 % i placebo-supplerende behandlingsgruppen. Forekomsten af somnolens var højere i quetiapin-depottabletter og lithium-supplerende behandlingsgruppen (12,7 %) sammenlignet med quetiapin-depottabletter og placebo-supplerende behandlingsgruppen (5,5 %). Desuden oplevede en højere procentdel af patienterne i lithium-supplerende behandlingsgruppen (8,0 %) vægtstigning (7%) ved slutningen af behandlingen sammenlignet med placebo-supplerende behandlingsgruppen (4,7 %).

Langvarige forsøg vedrørende forebyggelse af recidiv havde en open label-periode (fra 4 til 36 uger), hvor patienterne blev behandlet med quetiapin, fulgt af en randomiseret seponeringsperiode, hvor patienterne blev randomiseret til quetiapin eller placebo. For patienter, der blev randomiseret til quetiapin, var den gennemsnitlige vægtøgning 2,56 kg i open label-perioden, og ved uge 48 i den randomiserede periode var den gennemsnitlige vægtøgning 3,22 kg sammenlignet med open-label-baseline. For patienter, som blev randomiseret til placebo, var den gennemsnitlige vægtøgning 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 forsøg med ældre patienter med demens-relateret psykose var forekomsten af cerebrovaskulære uønskede hændelser pr. 100 patientår ikke højere hos quetiapin-behandlede patienter end hos placebo-behandlede patienter.

I alle placebokontrollerede korttidsforsøg med monoterapi til patienter med et neutrofiltal ved baseline på ≥1,5 x 109/l var hyppigheden af mindst ét tilfælde af ændring i neutrofiltal på <1,5 x 109/l hos quetiapin-behandlede patienter 1,9% sammenlignet med 1,5 % hos de patienter, der 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 forsøg (placebo-kontrollerede, open-label, aktiv komparator, patienter med et neutrofiltal ved baseline på ≥1,5 x 109/l) var forekomsten af mindst ét tilfælde af ændring i neutrofiltal til <1,5 x 109/l på 2,9% og til <0,5 x 109/l på 0,21% hos quetiapin-behandlede patienter.

Quetiapinbehandling var forbundet med dosisrelaterede fald i thyroideahormon. Forekomsten af skift i TSH var 3,2 % for quetiapin versus 2,7 % for placebo. Forekomsten af reciprokke, potentielt kliniske signifikante skift i både T3 eller T4 og TSH i disse forsøg var sjældne, og de observerede ændringer i thyroideahormonniveauer var ikke forbundet med klinisk symptomatisk hypothyroidisme. Reduktionen i total og fri T4 var maksimal inden for de første seks uger af quetiapinbehandlingen, og der var ingen yderligere reduktion ved langtidsbehandling. I cirka 2/3 af alle tilfælde var seponering af quetiapinbehandlingen forbundet med revertering af virkningerne på total og fri T4, uafhængigt af behandlingens varighed.

**Katarakt/linseopaciteter**

I et klinisk forsøg, der evaluerede det kataraktogene potentiale af quetiapin (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg/dag) hos patienter med skizofreni eller skizoaffektiv lidelse, var procentdelen af patienter med øget grad af linseopacitet ikke højere for quetiapin (4 %) end for risperidon (10 %) for patienter med mindst 21 måneders eksponering.

**Pædiatrisk population**

**Klinisk effektivitet**

Quetiapins effekt og sikkerhed blev undersøgt i et 3 ugers placebo-kontrolleret forsøg vedrørende behandling af mani (n=284 patienter fra USA, 10-17 år). Ca. 45 % af patientpopulationen havde desuden en ADHD-diagnose. Endvidere blev der gennemført et 6-ugers placebo-kontrolleret forsøg vedrørende behandling af skizofreni (n=222 patienter, 13-17 år). I begge forsøg blev patienter med kendt manglende respons på quetiapin ekskluderet. Behandling med quetiapin blev initieret med 50 mg/dag og blev på dag 2 øget til 100 mg/dag. Efterfølgende blev dosis titreret til en måldosis (mani 400-600 mg pr. Dag, skizofreni 400-800 mg pr. dag) i trin på 100 mg pr. dag givet to eller tre gange daglig.

I mani-forsøget var forskellen i gennemsnitlig LS-sændring fra baseline i YMRS-totalscore (aktiv minus placebo) –5,21 for quetiapin-tabletter 400 mg/dag og –6,56 for quetiapin 600 mg/dag. Responsraterne (YMRS-forbedring ≥50 %) var 64 % for quetiapin 400 mg/dag, 58 % for 600 mg/dag og 37 % i placebo-armen.

I skizofreni-forsøget var forskellen i gennemsnitlig LS-ændring fra baseline i PANSS-totalscore (aktiv minus placebo) –8,16 for quetiapin-tabletter 400 mg/dag og –9,29 for quetiapin 800 mg/dag. Hverken i lavdosis- (400 mg/dag) eller højdosis-regimenet (800 mg/dag) var quetiapin overlegent i forhold til placebo med hensyn til procentdelen af patienter, som opnåede 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, placebo-kontrolleret monoterapi-forsøg med quetiapin-depottabletter hos børn og unge patienter (10-17 år gamle) med bipolar depression blev der ikke demonstreret virkning.

Der foreligger ingen data om vedligeholdelse af virkning eller forebyggelse af recidiv i denne aldersgruppe.

**Klinisk sikkerhed**

I det ovenfor beskrevne kortvarige forsøg med pædiatriske patienter og quetiapin var EPS-raterne i den aktive arm versus placebo 12,9 % versus 5,3 % i skizofreniforsøget, 3,6 % versus 1,1 % i bipolar mani-forsøget og 1,1 % versus 0 % i bipolardepression-forsøget. Frekvensen af vægtstigning ≥ 7 % af baseline-kropsvægten i den aktive arm versus placebo var 17 % versus2,5 % i skizofreni- og bipolar mani-forsøgene og 13,7 % versus 6,8 % i bipolar depression-forsøgene. Frekvensen af selvmordsrelaterede hændelser i den aktive arm versus placebo var 1,4 % versus 1,3 % i skizofreniforsøget, 1,0 % versus 0 % i bipolar mani-forsøget og 1,1 % versus 0 % i bipolar depression-forsøget. I løbet af en udvidet opfølgningsfase efter behandlingen forekom der i bipolar depression-forsøget yderligere to selvmordsrelaterede hændelser hos to patienter. Den ene af disse patienter fik quetiapin på det tidspunkt, hvor hændelsen indtraf.

**Langsigtet sikkerhed**

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

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Quetiapin absorberes godt efter oral administration. Quetiapin depottabletter opnår peak-plasmakoncentrationer af quetiapin og norquetiapin ca. 6 timer efter administration (Tmax). Steady-state molære peak-koncentrationer af den aktive metabolit norquetiapin er 35 % af den, der er ses for quetiapin.

Quetiapins og norquetiapins farmakokinetik er lineær og proportional med dosis for doser op til 800 mg administreret en gang daglig. Når quetiapin administreret en gang daglig sammenlignes med den samme totale daglige dosis af quetiapinfumarat (quetiapin-tabletter) administreret to gange daglig, er arealet under plasma-koncentration-tids-kurven (AUC) ækvivalent, men den maksimale plasmakoncentration (Cmax) er 13 % lavere ved steady state. Når Quetiapin depottabletter sammenlignes med quetiapin-tabletter er AUC for norquetiapin-metabolitten 18 % lavere.

I et forsøg, der evaluerede effekten af føde på quitiapins biotilgængelighed, viste det sig, at et måltid med et højt fedtindhold medførte signifikante stigninger i Quetiapin depottabletters Cmax og AUC på henholdsvis ca. 50 % og 20 %. Det kan ikke udelukkes, at effekten af et måltid med et højt fedtindhold på denne formulering er større. Til sammenligning havde et let måltid ingen signifikant indflydelse på quetiapins Cmax eller AUC. Det anbefales, at Quetiapin depottabletter tages én gang daglig uden samtidig fødeindtagelse.

Distribution

Quetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Quetiapin metaboliseres ekstensivt i leveren, hvor umetaboliseret quetiapin udgør mindre end 5% af uomdannet lægemiddel-relateret stof i urin eller fæces efter administration af radioaktivt mærket quetiapin.

*In vitro* undersøgelser har slået fast, at CYP3A4 er det enzym, der primært er ansvarligt for cytochrom P450-medieret metabolisme af quetiapin. Norquetiapin dannes og elimineres primært via CYP3A4.

Quetiapin og adskillige af dets metabolitter (inklusive norquetiapin) viste sig at være svage hæmmere af humant cytochrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- og 3A4-aktiviteter in vitro. In vitro CYP-hæmning ses kun ved koncentrationer, der er ca. 5 til 50 gange højere end dem, der ses ved et doseringsinterval hos mennesker på 300-800 mg/dag. På grundlag af disse in vitro-resultater er det usandsynligt, at samtidig administration af quetiapin og et andet lægemidler vil resultere i klinisk signifikant lægemiddel-hæmning af cytochrom P450-medieret metabolisme af det andet stof. Resultater af dyreforsøg tyder på, at quetiapin kan inducere cytochrom P450-enzymer. I et specifikt interaktionsforøg med psykotiske patienter sås der dog ingen stigning i cytochrom P450-aktiviteten efter administration af quetiapin.

Elimination

Elimineringshalveringstiden for quetiapin og norquetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Ca. 73 % af radioaktivt mærkede stof blev udskilt i urinen og 21 % i fæces, og mindre end 5 % af den totale radioaktivitet stammende fra uomdannet lægemiddel-relateret stof. Den gennemsnitlige molære dosisfraktion af fri quetiapin og den aktive humane plasmametabolit norquetiapin er <5 % udskilt i urinen.

**Særlige populationer**

**Køn**

Der er ikke forskel mellem mænd og kvinder med hensyn til quetiapins farmakokinetik.

**Ældre**

Den gennemsnitlige clearence af quetiapin hos ældre er ca. 30-50 % lavere end den, der ses hos voksne mellem 18 og 65 år.

**Nedsat nyrefunktion**

Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearence blev reduceret med ca. 25 % hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearence mindre end 30 ml/min/1,73 m2), men de individuelle clearence-værdier ligger inden for normalområdet.

**Nedsat leverfunktion**

Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearence 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. Det kan være nødvendigt med dosisjustering i denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

Pædiatriske patienter

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

Der foreligger ingen oplysninger om brug af quetiapin depottabletter til børn og unge.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der var ingen tegn på genotoksicitet i en serie af in vitro og in vivo genotoksicitetsstudier. Hos laboratoriedyr sås følgende afvigelser ved klinisk relevante eksponeringsniveauer, som indtil videre ikke er bekræftet i langvarig klinisk forskning:

Der er observeret pigmentaflejring i skjoldbruskkirtlen hos rotter. Hos cynomolgus-aber er der observeret hypertrofi af skjoldbruskkirtlens follikelceller, en nedsættelse af T3-plasmaniveauet, fald i hæmoglobinkoncentrationer og et fald i antallet af røde og hvide blodceller, og hos hunde er der observeret linseopacitet og katarakt (vedrørende katarakt/linseopaciteter: 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**

Kerne:

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Natriumklorid

Povidon K-30

Talkum (E553b)

Magnesiumstearat

(50mg):

Silicificeret mikrokrystallinsk cellulose (siliciumdioxid og mikrokrystallinsk cellulose)

Overtræk:

50 mg:

Opadry II 85F540003 Pink indeholder

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titaniumdioxid (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talkum (E553b)

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

200 mg:

Farvet med gul Opadry 03B52117:

Hypromellose 6 cP (E464)

Titaniumdioxid (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Gul jernoxid (E172)

300 mg:

Farvet med gul Opadry 03B82929:

Hypromellose 6 cP (E464)

Titaniumdioxid (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Gul jernoxid (E172)

400 mg:

Farvet med hvis Opadry 03B58900:

Hypromellose 6 cP (E464)

Titaniumdioxid (E171)

Macrogol 400 (E1521)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Quetiapin depottabletter 200 mg, 300 mg og 400 mg er pakket i PVC/PVDC-alu-blisterpakninger. Pakninger med 10, 30, 50, 60 og 100 tabletter pr. pakke.

Quetiapin depottabletter 50 mg er pakket i PVC/PVDC-alu-blisterpakning eller OPA/alu/PVC-alu-blisterpakning. Pakningsstørrelser med 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 og 100 tabletter pr. pakke.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER -(NUMRE)**

50 mg: 50890

200 mg: 46349

300 mg: 46350

400 mg: 46351

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 2. marts 2011 (filmovertrukne tabletter)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 4. februar 2025