

26. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Quetiapin "Hexal", depottabletter**

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

 24638

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Quetiapin "Hexal"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*50 mg:*

Hver depottablet indeholder 50 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver depottablet indeholder 14,2 mg lactose (vandfrit).

*150 mg:*

Hver depottablet indeholder 150 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depottablet indeholder 42,6 mg lactose (vandfrit).

*200 mg:*

Hver depottablet indeholder 200 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depottablet indeholder 56,8 mg lactose (vandfrit).

*300 mg:*

Hver depottablet indeholder 300 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depottablet indeholder 85,3 mg lactose (vandfrit).

*400 mg:*

Hver depottablet indeholder 400 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depottablet indeholder 113,7 mg lactose (vandfrit).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

*50 mg*

Hvid til rå-hvid, rund, bikonveks tablet og præget med '50' på den ene side.

7,1 mm i diameter og 3,2 mm tykkelse.

*150 mg*

Hvid til rå-hvid, aflang, bikonveks tablet og præget med ’150’ på den ene side. 13,6 mm længde, 6,6 mm bredde og 4,2 mm tykkelse.

*200 mg*

Hvid til rå-hvid, aflang, bikonveks tablet og præget med ’200’ på den ene side. 15,2 mm længde, 7,7 mm bredde og 4,8 mm tykkelse.

*300 mg*

Hvid til rå-hvid, aflang, bikonveks tablet og præget med ’300’ på den ene side. 18,2 mm længde, 8,2 mm bredde og 5,4 mm tykkelse.

*400 mg*

Hvid til rå-hvid, oval, bikonveks tablet og præget med ’400’ på den ene side.

20,7 mm længde, 10,2 mm bredde og 6,3 mm tykkelse.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Quetiapin "Hexal" 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 svære depressive episoder inden for bipolar lidelse.
	+ Til forebyggelse af tilbagevendende maniske eller depressive sygdomsepisoder hos patienter med bipolar lidelse, som tidligere har responderet på quetiapinbehandling.
* supplerende behandling af depressive episoder hos patienter med unipolar depression (major depression), der har suboptimalt respons på monoterapi med antidepressiva (se pkt. 5.1). Inden behandlingen indledes, bør klinikerne tage højde for sikkerhedsprofilen for quetiapin (se pkt. 4.4).

**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 og moderate til svære maniske episoder inden for bipolar lidelse

Quetiapin "Hexal" bør tages mindst 1 time før et måltid. Ved behandlingsstart er den daglige dosis 300 mg på dag 1 og 600 mg på dag 2. Den anbefalede daglige dosis er 600 mg, dosis kan dog øges til 800 mg daglig, hvis det er klinisk begrundet. Afhængigt af det kliniske respons og tolerabiliteten hos den enkelte patient, bør dosis justeres inden for det effektive doseringsinterval mellem 400 mg og 800 mg pr. dag. Justering af dosis er ikke nødvendigt til vedligeholdelsesbehandling af skizofreni.

Til behandling af svære depressive episoder inden for bipolar lidelse

Quetiapin "Hexal" bør tages ved sengetid. Den totale daglige dosis for 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 dosis er 300 mg. I kliniske forsøg 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 forsøg har indikeret, at ved mistanke om toleransudvikling kan en reduktion af dosis til minimum 200 mg hos enkelte patienter overvejes.

Til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder inden for bipolar lidelse

Til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder ved maniske, blandede eller depressive inden for bipolar lidelse, bør de patienter, som har responderet på Quetiapin "Hexal" ved akut behandling af bipolar lidelse, fortsætte Quetiapin "Hexal" behandlingen ved samme dosis taget ved sengetid. Quetiapin "Hexal" dosis kan, afhængigt af det kliniske respons og tolerabiliteten hos den enkelte patient, justeres inden for doseringsintervallet mellem 300 mg og 800 mg/­dag. Det er vigtigt, at der anvendes lavest effektive dosis til vedligeholdelsesbehandling.

Som supplerende behandling ved depressive episoder ved unipolar (major) depression

Quetiapin "Hexal" bør tages inden sengetid. Initial dosis er 50 mg på dag 1 og 2 og 150 mg på dag 3 og 4. I korttidsforsøg blev den antidepressive virkning observeret ved 150 og 300 mg daglig, når lægemidlet blev givet som supplerende behandling (i kombination med amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin og venlafaxin – se pkt. 5.1) og ved 50 mg daglig i korttidsforsøg med monoterapi. Der er øget risiko for bivirkninger ved højere doser. Klinikerne bør derfor sikre sig, at den laveste effektive dosis, startende med 50 mg/dag, anvendes i behandlingen. Behovet for at øge dosis fra 150 til 300 mg daglig skal baseres på en individuel evaluering.

Skift fra Quetiapin "Hexal" tabletter

Et forenklet doseringsregime kan opnås ved, at patienter som bliver behandlet med quetiapin tabletter med umiddelbar udløsning 2 gange daglig skiftes til Quetiapin "Hexal" depottabletter ved ekvivalente totaldoser indtaget en gang daglig. Det kan være nødvendigt med individuelle dosisjusteringer.

Ældre

Quetiapin "Hexal" bør, som andre antipsykotika og antidepressiva anvendes med forsigtighed til ældre, især i den indledende doseringsperiode. Der kan være behov for en langsommere dosistitrering og en lavere daglig terapeutisk dosis af Quetiapin "Hexal" end hos yngre patienter. Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearance var reduceret med 30 % til 50 % hos ældre, sammenlignet med yngre patienter. En startdosis på 50 mg/dag anbefales til ældre patienter. Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet hos den enkelte patient, kan dosis øges trinvist med 50 mg/dag, indtil effektiv dosis er opnået.

Hos ældre med depressive episoder i forbindelse med unipolar depression skal der indledes med en dosis på 50 mg/dag på dag 1-3, hvorefter dosis øges til 100 mg/dag på dag 4 og til 150 mg/dag på dag 8. Den laveste effektive dosis, startende med 50 mg/dag, skal anvendes. Dosis kan øges til 300 mg/dag, hvis dette vurderes nødvendigt efter en individuel evaluering af patienten, men denne dosis bør ikke gives før dag 22 i behandlingsforløbet.

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

Pædiatrisk population

Quetiapin "Hexal" 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 forsøg er anført i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

Quetiapin metaboliseres i vid udstrækning i leveren. Derfor bør Quetiapin "Hexal", især i den indledende doseringsperiode, anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt leverfunktionsnedsættelse. Patienter med nedsat leverfunktion bør starte med 50 mg/dag. Dosis kan øges trinvis med på 50 mg/dag til en effektiv dosis, afhængig af klinisk respons og tolerabilitet hos den enkelte patient.

**Administration**Quetiapin "Hexal" bør administreres en gang daglig, uden mad. 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 administrering af cytochrom P450 3A4 inhibitorer, såsom HIV-protease inhibitorer, svampemidler af azoltypen, erythromycin, clarithromycin og nefazodon er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Da Quetiapin "Hexal" har flere indikationer, bør sikkerhedsprofilen overvejes i forhold til den enkelte patients diagnose og den dosis, der administreres. Virkning og sikkerhed ved supplerende behandling af patienter med unipolar depression er ikke blevet evalueret ved langtidsforsøg. Imidlertid er virkning og sikkerhed ved monoterapi hos voksne patienter blevet evalueret ved langtidsforsøg (se pkt. 5.1).

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 forsøg 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 en bivirkning, som ikke tidligere er set i forsøg med voksne (forhøjet blodtryk). Ændringer i thyroidea funktionstest er også blevet observeret hos børn og unge.

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

I placebo-kontrollerede kliniske forsøg med børn og unge patienter, er quetiapin blevet 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 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. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i restitutionens tidlige stadier.

Desuden bør læger overveje den potentielle risiko for selvmordsrelaterede hændelser efterpludseligt ophør af behandling med quetipin, 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 suicidale tanker eller selvmordsforsøg, og disse patienter skal derfor monitoreres grundigt 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 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 korttidsforsøg 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 %). Kliniske forsøg med patienter med unipolar depression viste, at hyppigheden af selvmordsrelaterede hændelser hos unge voksne patienter (yngre end 25 år) var 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.

Metaboliske risikofaktorer

I betragtning af den observerede risiko for forværring af deres metaboliske profil, herunder ændringer i vægt, blodglucose (se hyperglykæmi) og lipider, som blev set i kliniske undersøgelser, bør patientens metaboliske parametre vurderes på tidspunktet for behandlingsstart og ændringer i disse parametre bør kontrolleres regelmæssigt i løbet af behandlingen. Forværring i disse parametre skal behandles klinisk hensigtsmæssigt (se også pkt. 4.8).

Extrapyramidale symptomer

I placebo-kontrollerede kliniske forsøg 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 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 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 dosis 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 forsøg på patienter med bipolar depression og unipolar depression indtrådte det sædvanligvis inden for de første 3 dages behandling, og intensiteten var hovedsagelig mild til moderat. Patienter som får døsighed i svær grad, kan have brug for hyppigere kontakt i minimum 2 uger fra døsighed indtræder eller indtil symptomerne forbedres, og det kan være nødvendigt 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 medicinens potentielle virkning.

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

Dosisreduktion eller mere gradvis titrering bør overvejes hvis ortostatisk hypotension opstår, specielt hos 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 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. 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 kreatinfosfokinase. I sådanne tilfælde bør behandlingen med quetiapin ophøre og passende medicinsk behandling påbegyndes.

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Quetiapin "Hexal" og andre serotonerge midler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-norepinephrin-genoptagelseshæmmere (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 forsøg 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 neutropeni risikofaktorer er et eksisterende lavt antal hvide blodlegemer (WBC) og tidligere medicininduceret neutropeni. Nogle tilfælde forekom imidlertid hos patienter uden allerede 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 neutrofiltallet skal følges (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 tydelig(e) prædisponerende faktor(er), og bør behandles klinisk hensigtsmæssigt.

Patienterne bør rådes til straks at rapportere forekomsten af tegn/symptomer i overensstemmelse med agranulocytose eller infektion (f.eks. feber, svaghed, sløvhed, eller ondt i halsen) på ethvert tidspunkt under quetiapinbehandling. Sådanne patienter bør have lavet et leukocyttal og et absolut neutrofiltal (ANC) hurtigt, især i fravær af 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 desuden pkt. 4.5.

Samtidig brug af quetiapin og en stærk leverenzyminducer, som f.eks. carbamazepin eller phenytoin, medfører et betydeligt fald i quetiapins plasmakoncentration, hvilket kan påvirke effekten af quetiapinbehandling. Hos patienter som er i behandling med en leverenzyminducer, bør initiering af quetiapin kun ske, såfremt lægen vurderer, at fordelene ved quetiapin overstiger risici ved at stoppe behandlingen med leveren­zyminduceren. 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

Der 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 øgning af legemsvægten, hvilket kan være en prædisponerende faktor. Passende klinisk monitorering i overensstemmelse med de gældende retningslinjer for antispykotisk behandling anbefales. Patienter, der behandles med antipsykotisk medicin, 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 glukosekontrol. Vægten skal monitoreres regelmæssigt.

Lipider

I kliniske forsøg 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 forsøg og ved anvendelse i henhold til produktresuméet ikke forbundet med vedvarende forlængelse af 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 antipsykotika skal der udvises forsigtighed, når quetiapin ordineres hos 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, hypokalæmi eller hypomagnesæmi (se pkt. 4.5).

Kardiomyopati og myocarditis

Der er rapporteret om kardiomyopati og myokarditis i kliniske studier og efter markedsføringen (se pkt. 4.8). Hos patienter med formodet 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-Johnsons 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 pludseligt ophør af quetiapin. Gradvis seponering over en periode på mindst 1 til 2 uger anbefales (se pkt. 4.8).

Ældre patienter med demens-relateret psykose

Quetiapin er ikke godkendt til behandling af patienter med demens relateret psykose.

For nogle atypiske antipsykotika er der i randomiserede placebo-kontrollerede forsøg set en ca. 3-dobbelt øget risiko for cerebrovaskulære bivirkninger i demenspopulationen. 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 at få et 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 placebokontrollerede forsøg med quetiapin i samme patientpopulation (n=710; gennemsnitsalder: 83 år, interval: 56-99 år) var mortalitetshyppigheden hos quetiapinbehandlede patienter 5,5 % mod 3,2 % i placebogruppen. Patienterne i disse forsøg 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). Disse omfatter fatale rapporter hos patienter med en højere risiko for intestinal obstruktion, der også omfatter dem, der samtidig er i behandling med flere lægemidler, som nedsætter den intestinale motilitet og/eller de, der ikke rapporterede symptomer på forstoppelse. Patienter med intestinal obstruktion/ileus bør følges med tæt monitorering og akut 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, og derfor skal alle risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med quetiapin og forebyggende foranstaltninger skal foretages.

Pancreatitis

Pancreatitis er blevet rapporteret ved kliniske forsøg 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 pancreatitis, herunder forhøjede triglycerider (se pkt. 4.4), galdesten og alkoholindtagelse.

Yderligere information

Der er begrænset data for quetiapin i kombination med divalproex eller lithium til behandling af akutte moderate til svære maniske episoder, dog var kombinations-behandling veltolereret (se pkt. 4.8 og 5.1). Data viste additiv effekt ved uge 3.

Lactose

Quetiapin "Hexal" indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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.

**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 centraltvirkende 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 primære enzym ved cytochrom P450 medieret metabolisme af quetiapin. I et interaktionsforsøg hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administrering af quetiapin (25 mg) og ketoconazol (CYP 3A4 inhibitor) en faktor 5 til 8 stigning i quetiapins AUC. På baggrund heraf er samtidig brug af quetiapin og CYP 3A4 inhibitorer kontraindiceret. Det anbefales ligeledes ikke at indtage grapefrugtjuice, når man er i behandling med quetiapin.

I et multidosis-forsøg i patienter til bestemmelse af quetiapins pharmakokinetik når det administreres hhv. før og samtidig med carbamazepin (en kendt leverenzym- inducer), gav samtidig behandling med carbamazepin en signifikant øget quetiapin clearence. Denne øgede clearence 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 clearence af quetiapin på ca. 450 %. 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 leverenzyminduceren. 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 inhibitior) eller fluoxetin (en kendt CYP3A4 og CYP2D6 inhibitor).

Quetiapins farmakokinetik blev ikke ændret signifikant som følge af samtidig administration af de antipsykotiske midler risperidon eller haloperidol. Samtidig indgift af quetiapin og thioridazin medførte forøget clearence af quetiapin på omkring 70 %.

Quetiapins farmakokinetik ændredes ikke ved samtidig administrering af cimetidin.

Lithiums farmakokinetik ændredes ikke ved samtidig administrering af quetiapin.

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

Ved samtidig administrering af natriumvalproat og quetiapin sås ingen 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, 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 immunanalyse-resultater med en passende kromatografisk metode.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Virkningerne af quetiapin på human fertilitet er ikke blevet vurderet. Effekter forbundet med forhøjet prolaktin niveauer blev set hos rotter, selvom disse ikke er direkte relevant for mennesker (se pkt. 5.3).

Graviditet

*Første trimester*

Den moderate mængde af offentliggjorte data fra eksponerede graviditeter (dvs. mellem 300-1000 graviditeter), herunder enkeltrapporter og nogle observationsstudier tyder ikke på en øget risiko for misdannelser på grund af behandlingen. Men baseret på alle tilgængelige data kan en endelig konklusion ikke drages. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Derfor bør quetiapin kun anvendes under graviditet, hvis fordelene berettiger 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, somnolens, 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 quetiapins udskillelse i human modermælk, synes udskillelse af quetiapin i terapeutiske doser at være inkonsekvent. På grund af manglende solide data, skal der tages en beslutning om enten at afbryde amning eller at afbryde quetiapinbehandling idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet og fordelen ved behandlingen for kvinden.

**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 kræver mental årvågenhed. Derfor bør patienter advares mod at køre bil eller betjene maskiner, indtil den enkeltes påvirkelighed er kendt.

**4.8 Bivirkninger**

 De hyppigst indrapporterede bivirkninger for quetiapin >10 %) er somnolens, hovedpine, svimmelhed, mundtørhed, abstinenssymptomer (ved afbrydelse af behandling), forhøjede serumtriglyceridniveauer, forhøjet total-kolesterol (hovedsagelig LDL-kolesterol), fald i HDL-kolesterol, vægtøgning, nedsat hæmoglobin og ekstrapyramidale symptomer.

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

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

Bivirkningshyppigheden er inddelt som: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100, <1/10), ikke almindelig (≥1/1000, <1/100), sjælden (≥1/10.000, <1/1000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (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, trombocytopeni, anæmi, nedsat antal trombocytter13 | Agranulocytose26 |  |  |
| *Immunsystemet* |  |  | 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,hypotyreoidisme21 |  | Uhensigtsmæssig 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 selvmordsadfærd20 |  | Søvngængeri og relaterede reaktioner, såsom at tale i søvne og søvnrelaterede spiseforstyrrelser |  |  |
| *Nervesystemet* | 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 |  | Slagtilfælde33 |
| *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-aminotransferaser (ALAT)3, stigning i gamma-GT-niveauer3 | Stigning i serumaspartataminotrans-feraser (ASAT)3 | Gulsot5, hepatitis |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |  |  |  |  | Angioødem5, Stevens-Johnsons syndrom5 | Toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, akutgeneraliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lægemiddel­fremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), kutan vaskulitis |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |  |  |  | Rabdomyolyse |  |
| *Nyrer og urinveje* |  |  | Urinretention |  |  |  |
| *Graviditet, puerperium og den perinatale periode* |  |  |  |  |  | Seponerings-syndrom hos nyfødte31 |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |  | Seksuel dysfunktion | Priapisme, galaktorré, brysthævelse, menstruationsforstyrrelser |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Seponerings-symptomer (abstinenser)1,9 | Let asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi |  | Malignt neuroleptika-syndrom1, hypotermi |  |  |
| *Undersøgelser* |  |  |  | Stigning i blodkreatin-fosfokinase14 |  |  |

(1) Se pkt. 4.4.

(2) Somnolens 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 (ALT, AST) 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 dosis titreringsperiode inducere ortostatisk hypotension forbundet med svimmelhed, tachycardia, og hos nogle patienter besvimelse (se pkt. 4.4).

(5) Udregning af bivirkningsfrekvens stammer udelukkende fra postmarketing data med quetiapin-tabletformuleringen.

(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 forsøg 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 placebokontrollerede monoterapiforsøg, 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 forsøg vedrørende forhøjet blod kreatin phosphokinase, som ikke var relateret til malignt neuroleptikasyndrom.

(15) Prolaktinniveauer (patienter >18 år): >20 μg/l (>869,56 pmol/l) hankøn: >30 μg/l (>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 quetiapinforsøg var gennemsnitsændringen og hyppigheden af patienter, som har 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 tidligt efter behandlingens ophør (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 forsøg, 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 forsøg. 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 forsøg 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 >1x 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 ≤ 3x109 celler/L når som helst.

(29) Baseret på rapporter om hændelser med metabolisk syndrom i alle kliniske studier med quetiapin.

(30) I kliniske forsøg blev der observeret en forværring hos nogle patienter af mere end en af de metaboliske faktorer, dvs. vægt, blodglukose 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 forsøg med quetiapin.

(33) Baseret på et retrospektivt ikke-randomiseret epidemiologisk studie.

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

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.

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 (10‑17 år) end hos voksenpopulationen, eller bivirkninger, som ikke er blevet identificeret hos voksenpopulationen.

**Tabel 2: Bivirkninger hos børn og unge i forbindelse med quetiapinbehandling, 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, <1/10), ikke almindelig (≥1/1000, <1/100), sjælden (≥1/10.000, <1/1000) 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) hankøn; >26 ug/l (>1130,428 pmol/l) hunkøn ved ethvert tidspunkt. Mindre end 1 % af patienter havde en stigning til et prolaktinniveau på >100 ug/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 forsøg 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

**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 antikolinerg virkning.

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

Der kan være en øget risiko ved overdosering hos patienter med kendt alvorlig kardiovaskulær sygdom (se pkt. 4.4: Ortostatisk hypotension).

Behandling

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

Baseret på publiceret litteratur kan patienter med delerium 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 svære forgiftninger og hvis det er muligt at udføre inden for en time efter indtagelse. Administration af aktivt kul bør overvejes.

I tilfælde af en quetiapin-overdosis skal refraktær hypotension behandles med relevante midler, 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.

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. 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antipsykotika; diazepiner, oxazepiner og thiazepiner,

ATC-kode: N05AH04.

 Virkningsmekanisme

Quetiapin er et atypisk antipsykotisk middel. Quetiapin og den aktive humane plasmametabolit, 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 overfor 5HT2 i forhold til D2 receptorer, som menes at medvirke til de kliniske antipsykotiske egenskaber og få ekstrapyramidiale bivirkninger (EPS) for quetiapin sammenlignet med typiske antipsykotika. Quetiapin og norquetiapin har ikke nogen væsentlig affinitet for benzodiazepin receptorer, men høj affinitet for histaminerge- og adrenerge α1 receptorer og moderat affinitet for adrenerge α2 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. Hæmning af NET og partiel agonist virkning på 5HT1A steder af norquetiapin kan bidrage til quetiapins terapeutiske effekt som et antidepressivt middel.

Farmakodynamisk virkning

Quetiapin er aktiv i tests for antipsykotisk aktivitet såsom i betingede undvigereaktioner (conditioned avoidance). Det blokerer også virkningen af dopaminagonister, enten målt adfærdsmæssigt eller elektrofysiologisk og forhøjer dopamins metabolitkoncentrationer, et neurokemisk udtryk for D2 receptor blokering.

I prækliniske tests, hvor der undersøges for EPS tilbøjeligheden, adskiller quetiapin sig fra de typiske antipsykotika og har en atypisk profil. Ved kronisk administrering forårsager quetiapin ikke supersensitivitet over for dopamin D2 receptorer. Quetiapin forårsager kun svag katalepsi ved effektive dopamin D2 receptor blokerende 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*

Effekten af quetiapin depottabletter til behandling af skizofreni blev vist i et 6-ugers placebo-kontrolleret forsøg med patienter, som opfyldte DSM-IV kriteriet for skizofreni og i et aktivt kontrolleret forsøg med skift fra quetiapintabletter med umiddelbar udløsning til quetiapin depottabletter hos stabile ikke-hospitaliserede patienter med skizofreni.

Primær effektparameter i det placebo-kontrollerede forsøg var ændring i PANSS total fra baseline til endelig evaluering. Quetiapin depottabletter 400 mg/dag, 600 mg/dag og 800 mg/dag var alle forbundet med statistisk signifikante forbedringer i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. Effekten var numerisk større for 600 mg og 800 mg end for 400 mg.

I det 6-ugers aktivt kontrollerede forsøg med skift var den primære effektparameter andelen af patienter med manglende effekt, defineret som stop af behandlingen på grund af manglende effekt eller øgning af PANSS total med 20 % eller mere, målt fra randomisering til ethvert besøg. Hos patienter stabiliseret på quetiapin tabletter med umiddelbar udløsning på 400 mg til 800 mg blev effekten fastholdt, når patienterne blev skiftet til en ækvivalent quetiapin-depottabletdosis givet en gang daglig.

I et langtidsforsøg med stabiliserede skizofrenipatienter fastholdt på quetiapin depottabletter i 16 uger, var quetiapin depottabletter mere effektiv end placebo til forebyggelse af tilbagefald. Den estimerede risiko for tilbagefald efter 6 måneders behandling var 14,3 % for quetiapinbehandlingsgruppen (depottabletter) sammenlignet med 68,2 % for placebo. Gennemsnitsdosis var 669 mg. Der er ikke yderligere fund i relation til sikkerhed og tolerabilitet forbundet med quetiapinbehandling med depottabletter i op til 9 måneder (median 7 måneder). Der blev for eksempel ikke rapporteret flere bivirkninger relateret til EPS og vægtøgning ved langtidsbehandling med quetiapin.

*Bipolar lidelse*

I to monoterapiforsøg med behandling af moderate til svære maniske episoder har quetiapintabletter vist bedre effekt end placebo på reduktion af maniske symptomer ved uge 3 og 12. Quetiapin depottabletters effekt blev også vist med signifikant forskel i forhold til placebo i yderligere et 3 ugers forsøg. Quetiapin depottabletter blev doseret i intervallet 400 til 800 mg/dag og gennemsnitsdosis 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. Data viste additiv effekt ved uge 3. Et andet forsøg viste ikke additiv effekt ved uge 6.

I et klinisk forsøg i bipolar I- og bipolar II-lidelse hos patienter med depressive episoder viste quetiapin depottabletter 300 mg/dag bedre effekt end placebo i reduktion af MADRS totalscore.

I yderligere 4 kliniske forsøg 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 tabletter med umiddelbar udløsning 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 tabletter med umiddelbar udløsning 300 mg og dem der fik 600 mg.

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

I to kliniske forsøg 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 mg til 800 mg pr. dag som kombinationsbehandling med lithium eller valproat.

I et 6-ugers randomiseret forsøg 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 langtidsforsøg (op til 2 års behandling) hvor man evaluerede forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder hos patienter med maniske, depressive eller blandede stemningsepisoder var quetiapin bedre end placebo til at øge tiden til tilbagevendende sygdomsepisoder for enhver stemningshændelse (manisk, blandet eller depressiv) 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.

*Unipolar depression*

To korttidsforsøg (6 uger) indrullerede patienter, som havde vist utilstrækkeligt respons på mindst et antidepressivum. Quetiapin depottabletter 150 mg og 300 mg daglig, der blev givet som supplerende behandling til den igangværende antidepressivumbehandling (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin eller venlafaxin), viste sig at være bedre end behandling med antidepressiva alene til at reducere de depressive symptomer målt ved forbedring af MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)-totalscoren (gennemsnitlig ændring *vs.* placebo på 2-3,3 point).

Virkning og sikkerhed ved supplerende behandling af patienter med unipolardepression er ikke blevet evalueret ved langtidsforsøg. Imidlertid er virkning og sikkerhed ved monoterapi hos voksne patienter blevet evalueret ved langtidsforsøg (se nedenfor).

Følgende forsøg blev gennemført med quetiapin depottabletter som monoterapi. Imidlertid er quetiapin depottabletter kun indiceret som supplerende behandling.

Tre ud af fire korttidsforsøg (op til 8 uger), hvor quetiapin depottabletter blev givet som monoterapi til patienter med alvorlige depressive lidelser, viste at quetiapin depottabletter 50 mg, 150 mg og 300 mg daglig var bedre end placebo til at reducere depressive symptomer, målt ved forbedring af MADRS-totalscoren (gennemsnitlig ændring *vs.* placebo på 2-4 point).

Ved et recidivforebyggende monoterapiforsøg blev patienter med depressive episoder, som havde været stabile på en open-label-behandling med quetiapin depottabletter i mindst 12 uger, randomiseret til enten quetiapin depottabletter en gang om dagen eller placebo i op til 52 uger. Gennemsnitsdosis for quetiapin depottabletter i den randomiserede fase var 177 mg/dag. Recidivhyppigheden var 14,2 % for quetiapin depottabletbehandlede patienter og 34,4 % for placebobehandlede patienter.

Ved et korttidsforsøg (9 uger) med ældre patienter uden demens (i alderen 66 til 89 år) med svær depression blev der påvist en bedre virkning med quetiapin depottabletter over for placebo hvad angik reduktion af de depressive symptomer målt ved forbedring af MADRS-totalscoren (gennemsnitlig ændring *vs.* placebo på -7,54). Quetiapin depottabletter blev indgivet fleksibelt med en dosis i området fra 50 mg til 300 mg daglig. I dette studie fik de patienter, der var blevet 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 afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.8 – "Klinisk sikkerhed" nedenfor). Gennemsnitsdosis for quetiapin depottabletter var 160 mg/dag. Ud over hyppigheden af ekstrapyramidale symptomer (se pkt. 4.8 og "Klinisk sikkerhed" nedenfor) svarede tolerabiliteten for quetiapin depottabletter givet en gang daglig til ældre patienter til den, som sås hos voksne i alderen 18-65 år. Andelen af randomiserede patienter over 75 år var 19 %.

Klinisk sikkerhed

I placebokontrollerede, kliniske korttidsforsøg 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; bipolar mani: 11,2 % for quetiapin og 11,4 % for placebo). I placebokontrollerede, kliniske korttidsforsøg med unipolar depression og bipolar depression blev der observeret en højere forekomst af ekstrapyramidale symptomer hos quetiapinbehandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede patienter. Placebokontrollerede korttidsforsøg 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-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 placebokontrolleret korttids-monoterapiforsøg 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.

Placebokontrollerede korttidsforsøg (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 forsøg 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 somnolens 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 langtidsforsøg 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 placebokontrollerede forsøg med ældre patienter med demensrelateret psykose var hyppigheden af cerebrovaskulære bivirkninger pr. 100 patientår ikke højere hos quetiapinbehandlede patienter end hos placebobehandlede patienter.

I alle placebokontrollerede korttidsforsøg med monoterapi hos patienter med et baseline neutrofiltal ≥1,5 x 109/l var hyppigheden af mindst et tilfælde af ændring i neutrofiltallet <1,5 x 109/l hos quetiapinbehandlede patienter 1,9 % sammenlignet med 1,5 % hos de 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 forsøg (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 thyroideahormon-niveauerne. 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 forsøg var sjældne, og de observerede ændringer i thyroideahormon-niveauerne var ikke forbundne med klinisk symptomatisk hypopthyroidisme. Reduktionen i total og fri T4 var maksimal inden for de første seks uger af quetiapinbehandlingen uden yderligere reduktion under langtidsbehandlingen. I 2 ud 3 af alle tilfælde var ophør med quetiapin-behandlingen forbundet med en reversering af virkningen på det totale og frie T4, uanset behandlingens varighed.

Katarakter/linseuklarheder
I et klinisk forsøg, der skulle evaluere det kataraktogene potentiale ved quetiapin (200-800 mg/dag) over for risperidon (2-8 mg/dag) hos 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 placebokontrolleret forsøg 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 placebokontrolleret forsøg vedrørende behandling af skizofreni (n=222 patienter i alderen 13‑17). I begge forsøg 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 dosen 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 maniforsøget 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 skizofreniforsøget 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 korttids placebokontrolleret monoterapistudie med quetiapin depottabletter til børn og unge (10-17 år) med bipolar depression blev virkningen ikke påvist.

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

Klinisk sikkerhed

I det korttids placebokontrollerede monoterapistudie med quetiapin, der er beskrevet ovenfor, var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer i den aktive arm 12,9 % for quetiapin og 5,3 % for placebo i skizofrenistudiet, 3,6 % vs. 1,1 % i bipolar mani-studiet og 1,1 % vs. 0 % i bipolar depression-studiet. Vægtstigning på ≥ 7 % sammenlignet med baseline-vægt i den aktive arm var 17 % vs. 2,5 % i skizofreni- og bipolar mani-studierne og 13,7 % vs. 6,8 % i bipolar depression-studiet. Selvmordsrelaterede hændelser i den aktive arm vs. placebo var 1,4 % vs. 1,3 % i skizofreni-studiet, 1,0 % vs. 0 % i bipolar mani-studiet og 1,1 % vs. 0 % i bipolar depression-studiet. I en forlænget opfølgningsfase efter endt behandling i bipolar depression-studiet var der yderligere to selvmordsrelaterede hændelser hos to patienter; en af disse patienter var i quetiapin-behandling, da hændelsen fandt sted.

Langtidssikkerhed

En 26‑ugers open-label-forlængelse af de akutte forsøg (n=380 patients) med quetiapin med en fleksibel dosis på 400‑800 mg/dag gav yderligere sikkerhedsdata. Stigninger i blodtryk blev rapporteret 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). Hvad angår vægtstigning, når der korrigeres for normal vækst over længere tid, blev en stigning på mindst 0,5 standardafvigelse fra baseline i Body Mass Index (BMI) anvendt som et mål for en klinisk signifikant ændring; 18,3 % af patienter, som blev behandlet med quetiapin i mindst 26 uger, opfyldte dette kriterium.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

Quetiapin absorberes godt efter oral administration. Quetiapin depottabletter opnår peak quetiapin og norquetiapin plasmakoncentrationer ca. 6 timer efter administration (Tmax). 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 og proportional med dosis for doser op til 800 mg administreret en gang daglig. Når quetiapin depottabletter administreret en gang daglig sammenlignes med den samme totale daglige dosis af quetiapintabletter med umiddelbar udløsning (quetiapinfumarat) givet som tabletter to gange daglig, er arealet under plasma koncentration-tids kurven (AUC) ekvivalent, men den maksimale plasmakoncentration (Cmax) er 13 % lavere. Når quetiapin depottabletter sammenlignes med quetiapin tabletter med umiddelbar udløsning er AUC for norquetiapin metabolitten 18 % lavere.

I et forsøg hvor man undersøgte effekten af føde på biotilgængeligheden af quetiapin, blev der fundet, 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 er endnu større for denne formulering. Til sammenligning havde et let måltid ingen signifikant effekt på quetiapins Cmax eller AUC. Det anbefales, at quetiapin depottabletter tages en gang daglig uden samtidig fødeindtagelse.

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 lægemiddelrelateret stof i urinen eller afføringen efter indgift af radioaktivt mærket quetiapin.

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

Quetiapin og flere af stoffets metabolitter (inkl. norquetiapin) er svage inhibitorer af human cytochrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 aktiviteter *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 anden medicin, vil resultere i klinisk signifikant lægemiddelinhibering af cytochrom P450-medieret metabolisme af det andet stof. Det ses fra dyrestudier, at quetiapin kan inducere cytochrom P450-enzymer. I et specifikt interaktionsforøg hos psykotiske patienter sås dog ingen stigning i cytochrom P450-aktiviteten efter administration af quetiapin.

Elimination

Halveringstiden for eliminering af quetiapin og norquetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Ca. 73 % af det radioaktivt mærkede stof blev udskilt i urinen og 21 % i afføringen med 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.

Specielle populationer

*Køn*

Der er ingen forskel mellem mænd og kvinder, hvad angår quetiapins kinetik.

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearance blev reduceret med ca. 25 % hos personer med 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 personer med nedsat leverfunktion (stabil alkoholisk cirrhosis). Da quetiapin metaboliseres i udstrakt grad i leveren forventes højere plasmaværdier hos personer med nedsat leverfunktion. Det kan være nødvendigt med dosisjustering 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.

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

**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 længerevarende klinisk forskning:

Der er set pigmentaflejringer i skjoldbruskkirtlen hos rotter. Hos cynomolgus aber er der observeret hypertrofi af skjoldbruskkirtlens follikelceller, en nedsættelse af T3 plasmaniveauet, fald i hæmoglobinkoncentrationerne samt et fald i antallet af røde og hvide blodlegemer og hos hunde er der set linseuklarheder og katarakt. (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 maternel ekspositionsniveauer svarende til eller lidt over ekspositionsniveauer 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

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)

Lactose, vandfri

Magnesiumstearat

Krystallinsk maltose

Talcum

Overtræk

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)

Triethylcitrat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blister

3 år.

HDPE-beholder

3 år.

Efter åbning: Holdbarheden påvirkes ikke.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Depottabletterne er pakket i hvide, uigennemsigtigt PVC/PCTFE-aluminiumsfolie-blistre eller i en hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med børnesikret polypropylen-skruelåg og folieforsegling, og indsat i en æske.

Pakningsstørrelser for blister: 10, 30, 50, 56, 60 og 100 tabletter.

Pakningsstørrelser for beholder: 60 og 120 tabletter.

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**

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

50 mg: 52681

150 mg: 52682

200 mg: 52683

300 mg: 52684

400 mg: 52685

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 21. december 2007

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 26. september 2024