

 15. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Quetiapin "Medical Valley", depottabletter**

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

30722

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Quetiapin Medical "Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

50 mg

En tablet indeholder 50 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

150 mg

En tablet indeholder 150 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

200 mg

En tablet indeholder 200 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

300 mg

En tablet indeholder 300 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

400 mg

En tablet indeholder 400 mg quetiapin (som quetiapinfumarat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

50 mg indeholder 14 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

150 mg indeholder 42 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

200 mg indeholder 56 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

300 mg indeholder 85 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

400 mg indeholder 113 mg lactose (vandfri) pr. tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

50 mg

En hvid til råhvid, rund, bikonveks tablet med en diameter på 7,1 mm og en tykkelse på 3,2 mm, der er præget med “50” på den ene side.

150 mg

En hvid til råhvid, aflang, bikonveks tablet med en længde på 13,6 mm, en bredde på 6,6 mm og en tykkelse på 4,2 mm, der er præget med ”150” på den ene side.

200 mg

En hvid til råhvid, aflang, bikonveks tablet med en længde på 15,2 mm, en bredde på 7,7 mm og en tykkelse på 4,8 mm, der er præget med ”200” på den ene side.

300 mg

En hvid til råhvid, aflang, bikonveks tablet med en længde på 18,2 mm, en bredde på 8,2 mm og en tykkelse på 5,4 mm, der er præget med ”300” på den ene side.

400 mg

En hvid til råhvid, oval, bikonveks tablet med en længde på 20,7 mm, en bredde på 10,2 mm og en tykkelse på 6,3 mm, der er præget med ”400” på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Quetiapin "Medical Valley" er indiceret til:

* behandling af skizofreni
* behandling af bipolar lidelse:
	+ Til behandling af moderate til svære maniske episoder inden for bipolar lidelse
	+ Til behandling af major depressive episoder inden for bipolar lidelse
	+ Til forebyggelse af tilbagevenden af maniske eller depressive episoder 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 "Medical Valley" 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 major depressive episoder inden for bipolar lidelse*

Quetiapin "Medical Valley" 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 daglige dosis er 300 mg. I kliniske studier sås der ingen yderligere fordel i 600 mg-gruppen i forhold til 300 mg-gruppen (se pkt. 5.1). Enkelte patienter kan have gavn af en dosis på 600 mg. Doser højere end 300 mg bør initieres af læger med erfaring i behandling af bipolar lidelse. Kliniske studier har indikeret, at ved mistanke om toleransudvikling hos enkelte patienter kan en reduktion af dosis til minimum 200 mg overvejes.

*Til forebyggelse af tilbagevendende sygdomsepisoder inden for bipolar lidelse*

Til forebyggelse af tilbagevendende maniske, blandede eller depressive sygdomsepisoder inden for bipolar lidelse bør de patienter, som har responderet på Quetiapin "Medical Valley" ved akut behandling af bipolar lidelse, fortsætte Quetiapin "Medical Valley"-behandlingen ved samme dosis taget ved sengetid. Quetiapin "Medical Valley"-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 den laveste effektive dosis til vedligeholdelsesbehandling.

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

Quetiapin "Medical Valley" bør tages inden sengetid. Initial daglig dosis er 50 mg på dag 1 og 2 og 150 mg på dag 3 og 4. I korttidsstudier 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 korttidsstudier 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 tabletter med øjeblikkelig frigivelse af quetiapin*

Et forenklet doseringsregime kan opnås ved, at patienter, som bliver behandlet med opdelte doser i form af tabletter med øjeblikkelig frigivelse, skiftes til Quetiapin "Medical Valley" i en ækvivalent total daglig dosis, der indtages en gang daglig. Det kan være nødvendigt med individuelle dosisjusteringer.

Ældre

Quetiapin "Medical Valley" 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 "Medical Valley" 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. 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 "Medical Valley" 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 placebo-kontrollerede kliniske studier er anført i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

**Administration**

Quetiapin "Medical Valley" skal tages en gang daglig, uden mad. Tabletterne skal synkes hele. De 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 CYP3A4-hæmmere, såsom hiv-proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, erythromycin, clarithromycin og nefazodon, er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Da Quetiapin "Medical Valley" har flere indikationer, skal der tages højde for sikkerhedsprofilen under hensyntagen til den enkelte patients diagnose og den administrerede dosis.

Den langsigtede virkning og sikkerhed af tillægsbehandling hos patienter med major depression er ikke blevet evalueret, men den langsigtede virkning og sikkerhed af monoterapi er blevet evalueret hos voksne patienter (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Quetiapin "Medical Valley" anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år på grund af manglende data til støtte for brugen i denne aldersgruppe. Kliniske studier med quetiapin har vist, at ud over den kendte sikkerhedsprofil identificeret hos voksne (se pkt. 4.8) indtrådte visse bivirkninger med større hyppighed hos børn og unge sammenlignet med voksne (øget appetit, forhøjet serumprolaktin, opkastning, rhinitis og synkope), eller der kan være forskellige implikationer for børn og unge (ekstrapyramidale symptomer og irritabilitet). Der blev identificeret en bivirkning, som ikke tidligere er set i studier med voksne (forhøjet blodtryk). Ændringer i thyroideafunktionstest 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 studier med børn og unge patienter er quetiapin blevet forbundet med en øget forekomst af ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos patienter behandlet for skizofreni, bipolar mani og bipolar depression (se pkt. 4.8).

Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

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

Andre psykiatriske lidelser, for hvilke der ordineres quetiapin, kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Yderligere kan disse tilstande være co-morbide med major depression. Der skal derfor tages de samme forholdsregler ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser som ved patienter med major depression.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen.

Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling, særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

I placebokontrollerede, kliniske korttidsstudier med patienter med major 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 studier 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 majordepressiv lidelse viste en øget risiko for selvdestruktiv adfærd og selvmord hos patienter i alderen 25 til 64 år uden tidligere selvdestruktiv adfærd under behandling med quetiapin sammen med andre antidepressiva.

Metabolisk risiko

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

Ekstrapyramidale symptomer

I placebo-kontrollerede kliniske studier med voksne patienter var quetiapin forbundet med en øget forekomst af ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos patienter, som blev behandlet for depressive episoder inden for bipolar lidelse 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 quetiapindosen skal reduceres eller behandlingen ophøre. Symptomer på tardiv dyskinesi kan forværres eller endda opstå efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

Døsighed og svimmelhed

Quetiapinbehandling er blevet forbundet med døsighed og relaterede symptomer som f.eks. sedation (se pkt. 4.8). I kliniske studier 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. Hvis der opstår ortostatisk hypotension, bør dosisreduktion eller en mere gradvis titrering overvejes, især 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 midler, der hæmmer centralnervesystemet, og som tidligere har haft eller har risiko for søvnapnø, f.eks. overvægtige patienter eller mandlige patienter.

Krampeanfald

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

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom er blevet sat i forbindelse med antipsykotisk behandling, inklusive 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 ”Medical Valley” 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 studier med quetiapin er der set alvorlig neutropeni (neutrofiltal <0,5 x 109/l). De fleste alvorlige neutropenitilfælde er sket inden for et par måneder efter quetiapinbehandlingen er startet. Der var tilsyneladende ingen dosissammenhæng. Erfaringer opnået efter markedsføring viser, at nogle tilfælde var fatale. Mulige risikofaktorer for neutropeni er eksisterende lavt antal hvide blodlegemer (WBC) og tidligere medicininduceret neutropeni.

Nogle tilfælde forekom imidlertid hos patienter uden eksisterende risikofaktorer. Quetiapin skal seponeres hos patienter med et neutrofiltal <1,0 x 109/l. Patienterne skal observeres for 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 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 af 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 af 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 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 risiciene 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 antipsykotisk 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 glucosekontrol. Vægten skal monitoreres regelmæssigt.

Lipider

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

QT-forlængelse

Quetiapin blev i kliniske studier og ved anvendelse i henhold til produktresuméet ikke forbundet med vedvarende forlængelse af absolutte QT-intervaller. Efter markedsføring er der rapporteret QT-forlængelse for quetiapin ved de terapeutiske doser (se pkt. 4.8) og ved overdosering (se pkt. 4.9). Som med ethvert andet antipsykotikum 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 samtidige neuroleptika, specielt hos ældre, hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, hjerteinsufficiens, hjertehypertrofi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi (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 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-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 og 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 demensrelateret psykose

Quetiapin er ikke godkendt til behandling af demensrelateret psykose.

For nogle atypiske antipsykotika er der i randomiserede placebo-kontrollerede studier set en ca. 3-dobbelt øget risiko for cerebrovaskulære bivirkninger i demens-populationen. Mekanismen bag denne øgede risiko kendes ikke. Det kan ikke udelukkes, at der er en øget risiko for andre antipsykotika eller andre patientpopulationer. Quetiapin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for 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. Mortalitetshyppigheden hos quetiapinbehandlede patienter i to 10-ugers placebo-kontrollerede quetiapinstudier i samme patientpopulation (n=710; gennemsnitsalder: 83 år, interval: 56-99 år) var 5,5 % mod 3,2 % i placebogruppen. Patienterne i disse studier døde af en række forskellige årsager, som var i henhold til det forventede i denne population.

Ældre patienter med Parkinsons sygdom (PD)/parkinsonisme

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

Dysfagi

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

Forstoppelse og intestinal obstruktion

Forstoppelse udgør en risikofaktor for intestinal obstruktion. Forstoppelse og intestinal obstruktion er set med quetiapin (se pkt. 4.8). Der er rapporteret om fatale 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)

Tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med antipsykotika. Patienter i behandling med antipsykotika har ofte erhvervede risikofaktorer for VTE. Derfor bør alle mulige risikofaktorer for VTE klarlægges før og under behandling med quetiapin, og der bør tages forebyggende forholdsregler.

Pancreatitis

Pancreatitis er blevet rapporteret i kliniske studier og efter markedsføring. Selvom ikke alle tilfældene var påvirket af disse risikofaktorer, havde mange af patienterne blandt de indberettede tilfælde efter markedsføring faktorer, som vides at være forbundet med 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 kombinationsbehandling veltolereret (se pkt. 4.8 og 5.1). Dataene viste additiv effekt ved uge 3.

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.

Lactose

Quetiapin "Medical Valley" depottabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

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

Quetiapin skal anvendes med forsigtighed i kombination med serotonerge lægemidler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-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).

CYP3A4 er det primære enzym ved CYP-medieret metabolisering af quetiapin. I et interaktionsstudie hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af quetiapin (25 mg) og ketoconazol (CYP3A4-hæmmer) en faktor 5 til 8 stigning i quetiapins AUC. På baggrund heraf er samtidig brug af quetiapin og CYP3A4-hæmmere kontraindiceret. Det anbefales ligeledes ikke at indtage grapefrugtjuice, når man er i behandling med quetiapin.

I et multidosis-studie til bestemmelse af quetiapins farmakokinetik, når det administreres hhv. før og samtidig med carbamazepin (en kendt leverenzyminducer), gav samtidig behandling med carbamazepin en signifikant øget quetiapin-clearance. Denne øgede clearance reducerede den systemiske eksponering for quetiapin (målt som AUC) til gennemsnitlig 13 % af eksponeringen ved administration af quetiapin alene, selvom en større effekt blev observeret hos nogle patienter. Som en konsekvens af denne interaktion kan lavere plasmakoncentrationer forekomme, hvilket kan påvirke effekten af quetiapin. Samtidig indgift af quetiapin og phenytoin (en anden mikrosomal enzyminducer) medførte en mærkbar stigning i clearance af quetiapin på ca. 450 %. Hos patienter, som er i behandling med en leverenzyminducer, bør initiering af quetiapinbehandling kun ske, såfremt lægen vurderer, at fordelene ved quetiapin overstiger risiciene 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-hæmmer).

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 clearance af quetiapin på omkring 70 %.

Quetiapins farmakokinetik ændredes ikke ved samtidig administration af cimetidin.

Lithiums farmakokinetik ændredes ikke ved samtidig administration af quetiapin.

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

Ved samtidig administration af natriumvalproat og quetiapin sås ingen klinisk relevant ændring af farmakokinetikken. I et retrospektiv studie med børn og unge, som fik 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 interaktionsstudier 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 for metadon og tricykliske antidepressiva hos patienter, som har taget quetiapin. Det anbefales, at man bekræfter tvivlsomme immunanalyse-screeningsresultater med en passende kromatografisk metode.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Første trimester*

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

*Tredje trimester*

Nyfødte, der er blevet udsat for antipsykotika (herunder quetiapin) i løbet af graviditetens tredje trimester, har risiko for at få bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenser af varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet indberettet agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, åndedrætsbesvær eller problemer med at tage føde til sig. Derfor skal nyfødte 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 skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

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

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

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

Forekomsten af bivirkninger i forbindelse med quetiapinbehandling 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**

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 (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| *Blod og lymfesystem* | Nedsat hæmoglobin22 | Leukopeni1, 28 Nedsat neutrofiltalForhøjede eosinofiler27 | Neutropeni1Trombo-cytopeniAnæmiNedsat antal trombocytter13 | Agranulocytose26 |  |  |
| *Immunsystemet* |  |  | Overfølsom­hed (inklusive allergiske hudreaktion­er) |  | Anafylaktis­ke reaktioner5 |  |
| *Det endokrine system* |  | Hyper-prolaktinæmi15 Fald i totalt T424Fald i frit T4 24, Fald i totalt T324Stigning i TSH24 | Fald i frit T324Hypo-thyreoidisme21 |  | Uhensigts-mæssig produktion af antidiuretisk hormon |  |
| *Metabolisme og ernæring* | Stigning i serum-triglycerider10,30 Stigning i totalkolesterol (primært LDL-kolesterol)11,30Fald i HDL-kolesterol17,30Vægtstigning8,30 | Øget appetitBlodglucose-stigning til hyper-glykæmisk niveau6, 30 | Hyponatriæmi19Diabetes mellitus1,5Forværring af eksisterende diabetes | Metabolisk syndrom29 |  |  |
| *Psykiske forstyrrelser* |  | Usædvanlige drømme og mareridt.Selvmordstanker og selvmords-adfærd20 |  | Søvngængeri og relaterede reaktioner, såsom at tale i søvne og søvnrelaterede spiseforstyrrelser |  |  |
| *Nervesystemet* | Svimmelhed4, 16Døsighed2,16HovedpineEkstrapyramidale symptomer1, 21 | Dysartri | Krampeanfald1Restless legs-syndromTardiv dyskinesi1, 5Synkope4,16 |  |  |  |
| *Hjerte* |  | Takykardi4Palpitationer23 | QT-forlæn­gelse1,12, 18Bradykardi32 |  |  | Kardiomyopati, myokarditis |
| *Øjne* |  | Sløret syn |  |  |  |  |
| *Vaskulære sygdomme* |  | Ortostatisk hypotension4,16 |  | Venøs tromboemboli1 |  | Slagtilfælde33 |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  | Dyspnø23 | Rhinitis |  |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* | Mundtørhed | ObstipationDyspepsiOpkastning25 | Dysfagi7 | Pancreatitis1Intestinal ob­struk­tion/ileus |  |  |
| *Lever og galdeveje* |  | Stigning i serumalanin-amino-transferaser (ALAT)3Stigning i gamma-GT-niveauer3 | Stigning i serumaspartat-amino-transferaser (ASAT)3 | Gulsot5Hepatitis |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |  |  |  |  | Angioødem5Stevens-Johnsons syndrom5 | Toksisk epidermal nekrolyseErythema multiformeakut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)Lægemiddel­fremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) Kutan vaskulitis |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |  |  |  | Rhabdomyo­lyse |  |
| *Nyrer og urinveje* |  |  | Urinretention |  |  |  |
| *Graviditet, puerperium og den perinatale periode* |  |  |  |  |  | Neonatalt abstinens­syndrom31 |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |  | Seksuel dysfunktion | PriapismeGalaktorréBrysthævelseMenstruations-forstyrrelser |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet* | Seponerings-symptomer (abstinenser)1,9 | Let asteniPerifert ødemIrritabilitetPyreksi |  | Malignt neuroleptika-syndrom1Hypotermi |  |  |
| *Undersøgelser* |  |  |  | Stigning i blodkreatin-fosfokinase14 |  |  |

1. Se pkt. 4.4.
2. Døsighed kan forekomme – oftest i de første 2 uger af behandlingen og ophører normalt ved fortsat administration af quetiapin.
3. Asymptomatiske stigninger (ændringer fra normal til > 3 x ULN når som helst) i serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT-niveauer er observeret hos nogle patienter i quetiapinbehandling. Stigningerne var normalt reversible ved fortsat quetiapinbehandling.
4. Som for andre antipsykotika med alfa1-blokerende adrenerg aktivitet kan quetiapin, specielt i den indledende dosistitreringsperiode, inducere ortostatisk hypotension forbundet med svimmelhed, takykardi og hos nogle patienter besvimelse (se pkt. 4.4).
5. Udregning af bivirkningsfrekvens stammer udelukkende fra postmarketing-data med quetiapin i tabletformulering med øjeblikkelig frigivelse.
6. Mindst et tilfælde af fastende blodglucose ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) eller ikke-fastende blodglucose ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l).
7. Det var kun i de kliniske studier vedrørende 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 monoterapistudier, hvor seponeringssymptomer blev evalueret, blev følgende seponeringssymptomer hyppigst observeret: søvnløshed, kvalme, hovedpine, diarré, opkastning, svimmelhed og irritabilitet. Hyppigheden faldt signifikant 1 uge efter seponering.
10. Mindst et 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 et 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 et tilfælde af blodplader ≤100 x 109/l.
14. Er baseret på bivirkningsrapporter fra kliniske studier vedrørende forhøjet blodkreatinfosfokinase, 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 quetiapinstudier 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 et tilfælde.
20. Tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd er rapporteret under behandling med quetiapin eller kort efter behandlingsophør (se pkt. 4.4 og 5.1).
21. Se pkt. 5.1.
22. Nedsat hæmoglobin til ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) hos mænd, ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) hos kvinder ved mindst en lejlighed blev observeret hos11 % af quetiapin-patienterne i alle studierne, herunder open-label-forlængelserne. Hos disse patienter var den gennemsnitlige maksimale reduktion i hæmoglobin på et hvilket som helst tidspunkt -1,50 g/dl.
23. Disse indberetninger optrådte hyppigt sammen med takykardi, svimmelhed, ortostatisk hypotension og/eller underliggende hjerte-/åndedrætssygdomme.
24. Baseret på ændringer fra normal *baseline* til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter *baseline* i alle studier. Ændringer totalt T4, frit T4, totalt T3 og frit T3 defineres som <0,8 x LLN (pmol/L) og ændringer i TSH er > 5 mIE/l når som helst.
25. Baseret på en øget forekomst af opkastninger hos ældre patienter (≥65 år).
26. Baseret på ændring i neutrofiler fra ≥1,5 x 109/l ved *baseline* til <0,5 x 109/l når som helst under behandlingen og baseret på patienter med alvorlig neutropeni (<0,5 x 109/l) og infektion under alle kliniske studier med quetiapin (se pkt. 4.4).
27. Baseret på ændringer fra normal *baseline* til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter *baseline* i alle studier. Ændringer i eosinofiler defineres som >1 x 109 celler/l når som helst.
28. Baseret på ændringer fra normal *baseline* til potentielt klinisk relevante værdier når som helst efter *baseline* i alle studier. Ændringer i WBC’er defineres som ≤ 3 x109 celler/l når som helst.
29. Baseret på rapporter om hændelser med metabolisk syndrom i alle kliniske studier med quetiapin.
30. I kliniske studier blev der observeret en forværring hos nogle patienter af mere end en af de metaboliske faktorer, dvs. vægt, blodglucose og lipider (se pkt. 4.4).
31. Se pkt. 4.6.
32. Kan forekomme ved eller omkring behandlingsstart og kan være forbundet med hypotension og/eller synkope. Hyppigheden er baseret på bivirkningsrapporter om bradykardi og relaterede hændelser i alle kliniske studier med quetiapin.
33. Baseret på ét retrospektivt ikke-randomiseret epidemiologisk studie.

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

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnson 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: 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 μg/l (>869,56 pmol/l) hankøn; >26 μg/l (>1.130,428 pmol/l) hunkøn ved ethvert tidspunkt. Mindre end 1 % af patienter havde en stigning til et prolaktinniveau på >100 µg/l.
2. Baseret på ændringer over klinisk signifikante tærskler (tilpasset fra National Institutes of Healths kriterier) eller stigninger på >20 mmHg for systolisk eller >10 mmHg for diastolisk blodtryk ved ethvert tidspunkt i to akutte (3-6 uger) placebo-kontrollerede studier med børn og unge.
3. Bemærk: Hyppigheden svarer til den, der er set hos voksne, men kan være forbundet med andre kliniske konsekvenser hos børn og unge sammenlignet med voksne.
4. Se pkt. 5.1.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**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 antikolinerge virkninger.

Overdosering kan medføre QT-forlængelse, krampeanfald, status epilepticus, 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 af overdosering

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 delirium og agitation samt et tydeligt antikolinergt syndrom behandles med 1-2 mg physostigmin (under kontinuerlig 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-udvidelse.

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

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

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 til fjernelse af bezoaren på grund af massens gummiagtige klistrede konsistens.

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Quetiapin er et atypisk antipsykotisk middel. Quetiapin og den aktive humane plasmametabolit, norquetiapin, indvirker på en bred vifte af neurotransmitterreceptorer.

Quetiapin og norquetiapin udviser affinitet for serotonin (5HT2)-receptorer og dopamin D1- og D2-receptorer i hjernen. Det er denne kombination af receptorantagonisme med en højere selektivitet til 5HT2-receptorer i forhold til D2-receptorer, som menes at medvirke til de kliniske antipsykotiske egenskaber og den lave tilbøjelighed til at udløse ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) for quetiapin sammenlignet med typiske antipsykotika. Quetiapin og norquetiapin har ingen væsentlig affinitet til benzodiazepinreceptorer men høj affinitet til histaminerge og adrenerge alfa1-receptorer og moderat affinitet til adrenerge alfa2-receptorer. Quetiapin har også lav 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 quetiapins terapeutiske virkning som et antidepressivum.

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-receptorblokering.

I non-kliniske tests, hvor der undersøges for EPS-tilbøjeligheden, adskiller quetiapin sig fra de typiske antipsykotika og har en atypisk profil. Ved kronisk administration forårsager quetiapin ikke supersensitivitet overfor dopamin D2-receptorer. Quetiapin forårsager kun svag katalepsi ved effektive dopamin D2-receptorblokerende doser. Quetiapin udviser ved kronisk administration selektivitet for det limbiske system, idet der forekommer en depolariserende blokade af de mesolimbiske, men ikke af de nigrostriatale dopaminholdige 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 til behandling af skizofreni blev vist i et 6-ugers placebo-kontrolleret studie med patienter, som opfyldte DSM-IV-kriteriet for skizofreni, og i et aktivt kontrolleret studie med skift fra quetiapin i en formulering med øjeblikkelig frigivelse til en depotformulering hos klinisk stabile ikke-hospitaliserede patienter med skizofreni.

Det primære effektparameter i det placebo-kontrollerede studie var ændring i PANSS-totalscoren fra *baseline* til endelig evaluering. Quetiapin 400 mg/dag, 600 mg/dag og 800 mg/dag i depotformulering 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 studie 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-totalscoren med 20 % eller mere, målt fra randomisering til ethvert besøg. Hos patienter stabiliseret på quetiapin 400 mg til 800 mg i formulering med øjeblikkelig frigivelse blev effekten fastholdt, når patienterne blev skiftet til en ækvivalent daglig dosis af quetiapin i depotformulering givet en gang daglig.

I et langtidsstudie med stabiliserede skizofrenipatienter fastholdt på quetiapin i depotformulering i 16 uger var quetiapin i depotformulering mere effektiv end placebo i forebyggelse af tilbagefald. Den estimerede risiko for tilbagefald efter 6 måneders behandling var 14,3 % for behandlingsgruppen, der fik quetiapin i depotformulering, sammenlignet med 68,2 % for placebo. Gennemsnitsdosis var 669 mg. Der er ikke yderligere fund i relation til sikkerhed forbundet med behandling med quetiapin i depotformulering 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 i depotformulering.

*Bipolar lidelse*

I to monoterapistudier med behandling af moderate til svære maniske episoder har quetiapin vist bedre effekt end placebo på reduktion af maniske symptomer ved uge 3 og 12. Effekten af quetiapin i depotformulering blev også vist med signifikant forskel i forhold til placebo i yderligere et 3-ugers studie. Quetiapin i depotformulering 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. Dataene viste additiv effekt ved uge 3. Et andet studie viste ikke en additiv effekt ved uge 6.

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

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

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

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

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

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

*Unipolar depression*

To korttidsstudier (6 uger) indrullerede patienter, som havde vist utilstrækkeligt respons på mindst et antidepressivum. Quetiapin 150 mg og 300 mg daglig i depotformulering, 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-totalscoren (LS-gennemsnitsændring *vs.* placebo på 2-3,3 point).

Den langsigtede virkning og sikkerhed af tillægsbehandling hos patienter med major depression er ikke blevet evalueret, men den langsigtede virkning og sikkerhed af monoterapi er blevet evalueret hos voksne patienter (se nedenfor).

Følgende studier blev gennemført med quetiapin i depotformulering som monoterapi. Imidlertid er quetiapin i depotformulering kun indiceret som supplerende behandling.

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

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

Ved et korttidsstudie (9 uger) med ældre patienter uden demens (i alderen 66 til 89 år) med major depression blev der påvist en bedre virkning med quetiapin i depotformulering i fleksible doser i området 50 mg til 300 mg/dag over for placebo, hvad angik reduktion af de depressive symptomer målt ved forbedring af MADRS-totalscoren (LS-gennemsnitsændring *vs.* placebo på -7,54). I dette studie fik de patienter, der var blevet randomiseret til quetiapin i depotformulering, 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. Gennemsnitsdosis af quetiapin i depotformulering var 160 mg/dag. Ud over hyppigheden af ekstrapyramidale symptomer (se pkt. 4.8 og ”Klinisk sikkerhed” nedenfor) svarede tolerabiliteten for quetiapin i depotformulering givet én 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 korttidsstudier med skizofreni og bipolær mani svarede den samlede hyppighed af ekstrapyramidale symptomer til hyppigheden ved placebo (skizofreni: 7,8 % for quetiapin og 8,0 % for placebo; bipolær mani: 11,2 % for quetiapin og 11,4 % for placebo). I placebokontrollerede, kliniske korttidsstudier med unipolar depression og bipolar depression blev der observeret en højere forekomst af ekstrapyramidale symptomer hos quetiapin-behandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede patienter. Placebokontrollerede korttidsstudier med bipolar depression viste en samlet hyppighed af ekstrapyramidale symptomer på 8,9 % for quetiapin sammenlignet med 3,8 % for placebo. I placebokontrollerede, kliniske korttids-monoterapistudier med patienter med unipolar depression var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for quetiapin i depotformulering og 3,2 % for placebo. I et placebokontrolleret korttids-monoterapistudie med ældre patienter med unipolar depression var den samlede forekomst af ekstrapyramidale symptomer 9,0 % for quetiapin i depotformulering 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 korttidsstudier (over 3 til 8 uger) med en fast dosis (50 mg/dag til 800 mg/dag) viste en gennemsnitlig vægtøgning hos quetiapinbehandlede patienter på 0,8 kg ved en daglig dosis på 50 mg til 1,4 kg ved 600 mg/dag (hvor den laveste vægtøgning forekom ved 800 mg/dag) sammenlignet med 0,2 kg hos placebobehandlede patienter. Procentdelen af quetiapinbehandlede patienter, hvis vægt steg med ≥7 % af legemsvægten, varierede fra 5,3 % ved 50 mg/dag til 15,5 % ved 400 mg/dag (hvor den laveste vægtøgning forekom ved daglige doser på 600 og 800 mg) sammenlignet med 3,7 % af de placebobehandlede patienter.

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

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

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

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

Behandlingen med quetiapin var forbundet med dosisrelaterede fald i thyroidea­hormonniveauerne. Hyppigheden af ændringer i TSH var 3,2 % for quetiapin over for 2,7 % for placebo. Hyppigheden af gensidige, potentielt klinisk signifikante ændringer i både T3 eller T4 og TSH i disse studier var sjældne, og de observerede ændringer i thyroideahormon-niveauerne var ikke forbundet med klinisk symptomatisk hypothyreoidisme. Reduktionen i totalt og frit T4 var maksimal inden for de første seks uger af quetiapinbehandlingen uden yderligere reduktion under langtidsbehandlingen. I cirka 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.

*Katarakt/linseuklarhed*

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

Pædiatrisk population

*Klinisk virkning*

Quetiapins effekt og sikkerhed blev undersøgt i et 3 ugers placebo-kontrolleret studie vedrørende behandling af mani (n=284 patienter fra USA i alderen 10-17). Ca. 45 % af patientpopulationen havde en yderligere diagnose af ADHD. Endvidere blev der udført et 6-ugers placebo-kontrolleret studie vedrørende behandling af skizofreni (n=222 patienter i alderen 13-17). I begge studier blev patienter med kendt manglende respons på quetiapin ekskluderet. Behandlingen med quetiapin blev begyndt med 50 mg/dag og blev på 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 manistudiet var forskellen i LS-gennemsnitsændringen fra *baseline* i YMRS-totalscore (aktiv minus placebo) -5,21 for quetiapin 400 mg/dag og -6,56 for quetiapin 600 mg/dag. Responsrater (YMRS-forbedring ≥50 %) var 64 % for quetiapin 400 mg/dag, 58 % for 600 mg/dag og 37 % i placebogruppen.

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

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

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

*Klinisk sikkerhed*

I de pædiatriske studier af kort varighed med quetiapin, som er beskrevet ovenfor, var hyppigheden af EPS i den aktive arm *versus* placebo 12,9 % *versus* 5,3 % i skizofrenistudiet, 3,6 % *versus* 1,1 % i studiet med bipolar mani og 1,1 % *versus* 0 % i studiet med bipolar depression. Hyppigheden af vægtøgning ≥7 % af *baseline*-legemsvægt i den aktive arm *versus* placebo var 17 % *versus* 2,5 % i studierne med skizofreni og bipolar mani og 13,7 % *versus* 6,8 % i studiet med bipolar depression.

Hyppigheden af selvmordsrelaterede hændelser i den aktive arm *versus* placebo var 1,4 % *versus* 1,3 % i skizofrenistudiet, 1,0 % *versus* 0 % i studiet med bipolar mani og 1,1 % *versus* 0 % i studiet med bipolar depression. I løbet af en udvidet opfølgende postbehandlingsfase i studiet med bipolar depression var der yderligere to selvmords­relaterede hændelser hos to patienter; en af disse patienter var i behandling med quetiapin på tidspunktet for hændelsen.

*Langsigtet sikkerhed*

En 26-ugers open label-forlængelse af de akutte studier (n=380 patienter) med quetiapin i en fleksibel dosis på 400-800 mg/dag gav yderligere sikkerhedsdata. Der blev rapporteret blodtryksstigninger hos børn og unge, og øget appetit, ekstrapyramidale symptomer og forhøjet serumprolaktin blev rapporteret med større hyppighed hos børn og unge end hos voksne patienter (se pkt. 4.4 og 4.8).

Med hensyn til vægtøgning blev der anvendt en stigning på mindst 0,5 standardafvigelse fra *baseline* i Body Mass Index (BMI), med justering for normal vækst over længere tid, som mål for klinisk signifikant ændring; 18,3 % af patienterne, som blev behandlet med quetiapin i mindst 26 uger, opfyldte dette kriterium.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Quetiapin absorberes godt efter oral administration. Med quetiapin i depotformulering opnås de maksimale plasmakoncentrationer af quetiapin og norquetiapin ca. 6 timer efter administration (Tmax). Ved *steady state* er den maksimale molære koncentration af den aktive metabolit norquetiapin 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 i depotformulering administreret en gang daglig sammenlignes med den samme totale daglige dosis af quetiapinfumarat i formulering med øjeblikkelig frigivelse givet to gange daglig, er arealet under plasmakoncentrations-tidskurven (AUC) ækvivalent, men den maksimale plasmakoncentration (Cmax) er 13 % lavere ved *steady state*. Når quetiapin i depotformulering sammenlignes med quetiapin i formulering med øjeblikkelig frigivelse, er AUC for norquetiapinmetabolitten 18 % lavere.

I et studie, hvor man undersøgte effekten af føde på biotilgængeligheden af quetiapin, blev det fundet, at et måltid med et højt fedtindhold medførte signifikante stigninger i Cmax og AUC af quetiapin i depotformulering 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 "Medical Valley" tages en gang daglig uden samtidig fødeindtagelse.

Fordeling

Quetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

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

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

Quetiapin og flere af stoffets metabolitter (inkl. norquetiapin) er svage hæmmere af human cytochrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- og 3A4-aktivitet *in vitro.* *In vitro* ses CYP-hæmning kun ved koncentrationer ca. 5-50 gange højere end de koncentrationer, 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 lægemiddelhæmning af cytochrom P450-medieret metabolisme af det andet stof. Fra dyrestudier forekommer det, at quetiapin kan inducere cytochrom P450-enzymer. I et specifikt interaktionsstudie hos psykotiske patienter sås dog ingen stigning i cytochrom P450-aktiviteten efter administration af quetiapin.

Elimination

Halveringstiden for 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 som 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 ingen forskel mellem mænd og kvinder, hvad angår quetiapins farmakokinetik.

*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 individer med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min/1,73 m2), men de individuelle clearanceværdier ligger inden for normalområdet.

*Nedsat leverfunktion*

Quetiapins gennemsnitlige plasmaclearance er reduceret med ca. 25 % hos individer med nedsat leverfunktion (stabil alkoholisk cirrose). 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).

*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 i depotformulering 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 ved 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 embryoføtalt toksicitetsstudie hos kaniner var den føtale incidens af carpal-/tarsal­bøjning øget. Denne virkning forekom i tilfælde med tydelige maternelle påvirkninger, som f.eks. reduceret vægtøgning. Disse påvirkninger var tydelige ved maternelle eksponeringsniveauer, 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 præcoitalt interval og nedsat drægtighedsrate. Disse virkninger er relateret til forhøjede prolaktinniveauer og ikke direkte relevant for mennesker på grund af artsforskelle i den hormonelle reproduktionskontrol.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer
Lactose, vandfri

Magnesiumstearat

Maltose

Talcum

Tabletovertræk

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer
Triethylcitrat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

PVC/PCTFE/Al-blister

3 år.

HDPE-beholder med PP-skruelåg

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvidt, uigennemsigtigt blisterkort af PVD/PCTFE-aluminiumsfolie, i æske

*Pakningsstørrelser*

50 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 stk.

150 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 stk.

200 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 stk.

300 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 stk.

400 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 stk.

Hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med børnesikret skruelåg af polypropylen (PP) og forseglingsindsats.

*Pakningsstørrelser*

50 mg: 60 stk.

150 mg: 60 stk.

200 mg: 60 stk.

300 mg: 60 stk.

400 mg: 60 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg: 59342

150 mg: 59343

200 mg: 59344

300 mg: 59345

400 mg: 59346

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. april 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. november 2024