

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Seroquel Depot 50 mg depottabletter  
Seroquel Depot 150 mg depottabletter  
Seroquel Depot 200 mg depottabletter  
Seroquel Depot 300 mg depottabletter  
Seroquel Depot 400 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Seroquel Depot 50 mg inneholder 50 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)  
Seroquel Depot 150 mg inneholder 150 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)  
Seroquel Depot 200 mg inneholder 200 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)  
Seroquel Depot 300 mg inneholder 300 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)  
Seroquel Depot 400 mg inneholder 400 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Seroquel Depot 50 mg inneholder 119 mg laktose (vannfri) per tablett  
Seroquel Depot 150 mg inneholder 71 mg laktose (vannfri) per tablett  
Seroquel Depot 200 mg inneholder 50 mg laktose (vannfri) per tablett  
Seroquel Depot 300 mg inneholder 47 mg laktose (vannfri) per tablett  
Seroquel Depot 300 mg inneholder 27 mg natrium per tablett  
Seroquel Depot 400 mg inneholder 15 mg laktose (vannfri) per tablett  
Seroquel Depot 400 mg inneholder 27 mg natrium per tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Seroquel Depot 50 mg tabletter er ferskenfargede og inngravert med "XR 50" på én side  
Seroquel Depot 150 mg tabletter er hvite og inngravert med "XR 150" på én side  
Seroquel Depot 200 mg tabletter er gule og inngravert med "XR 200" på én side  
Seroquel Depot 300 mg tabletter er lysegule og inngravert med "XR 300" på én side  
Seroquel Depot 400 mg tabletter er hvite og inngravert med "XR 400" på én side

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Seroquel Depot er indisert til:

- behandling av schizofreni
  
- behandling av bipolar lidelse:
  - Til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse
  - Til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse
  - Til forebygging av tilbakefall av maniske eller depressive episoder hos pasienter med bipolar lidelse, som tidligere har respondert på behandling med kvetiapin.

- tilleggsbehandling av depressive episoder hos pasienter med unipolar depresjon («Major Depressive Disorder», MDD) som har hatt suboptimal respons på antidepressiv monoterapi (se pkt. 5.1). Før behandling bør legen vurdere mulig risiko og nytte ved Seroquel Depot (se pkt. 4.4).

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Det er forskjellige doseringsregimer for hver indikasjon. Pasienter må derfor få klar informasjon om hva den riktige dosen er for deres tilstand.

Seroquel Depot bør administreres 1 gang daglig, utenom måltid. Tablettene skal svelges hele og ikke deles, tygges eller knuses.

### Voksne

#### *Til behandling av schizofreni, og moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse*

Seroquel Depot bør tas minst én time før måltid. Døgndosen ved behandlingsstart er 300 mg dag 1 og 600 mg dag 2. Anbefalt døgndose er 600 mg. Dersom klinisk berettiget kan imidlertid dosen økes til 800 mg daglig. Dosen bør justeres innen det effektive doseringsintervallet fra 400 mg til 800 mg daglig, avhengig av pasientens kliniske respons og toleranse. Det er ikke nødvendig med dosejustering av Seroquel Depot ved vedlikeholdsbehandling av schizofreni.

#### *Til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse*

Seroquel Depot bør tas ved sengetid. Total døgndose for de første fire dagene er 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4). Anbefalt daglig dose er 300 mg.

Kliniske studier har ikke vist noen ytterligere fordel i gruppen som fikk 600 mg sammenlignet med gruppen som fikk 300 mg (se pkt. 5.1). Enkelte pasienter kan ha nytte av at dosen økes til 600 mg. Doser som er høyere enn 300 mg, skal forskrives av lege med erfaring i behandling av bipolar lidelse. Kliniske studier har vist at dosereduksjon til minimum 200 mg kan vurderes for enkelte pasienter dersom det er bekymring for toleranseutvikling.

#### *Forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse*

For å forebygge tilbakefall av maniske, blandede eller depressive episoder ved bipolar lidelse bør pasienter som har respondert på Seroquel Depot ved akuttbehandling av bipolar lidelse, fortsette med samme dose Seroquel Depot, administrert ved sengetid. Dosen av Seroquel Depot kan justeres avhengig av klinisk respons og toleranse hos den enkelte pasient innenfor doseintervallet 300 mg til 800 mg/dag. Det er viktig at laveste effektive dose brukes til vedlikeholdsbehandling.

#### *For tilleggsbehandling av depressive episoder ved unipolar depresjon*

Seroquel Depot bør tas før sengetid. Total døgndose for de første fire dagene er 50 mg 1. og 2. dag, og 150 mg 3. og 4. dag. Antidepressiv effekt ble sett ved doser på 150 og 300 mg/dag som tilleggsterapi i kortvarige kliniske studier (med amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin og venlafaxin – se pkt. 5.1), og ved doser på 50 mg/dag som monoterapi i kortvarige kliniske studier. Ved høyere doser er det en økt risiko for bivirkninger. Legen bør derfor forsikre seg om man benytter den laveste effektive dosen under behandlingen, og at man starter med 50 mg/dag. Skulle det være behov for å øke dosen fra 150 til 300 mg/dag, må en vurdering av den enkelte pasient legges til grunn.

#### *Bytte fra Seroquel tablett (umiddelbar frisetting)*

For å få en enklere dosering, kan pasienter som behandles med Seroquel tablett 2 ganger daglig, bytte til Seroquel Depot. Man kan da benytte ekvivalente totaldoser inntatt 1 gang daglig. Individuelle dosetilpasninger kan være nødvendig.

### Eldre

Som med andre antipsykotika og antidepressiva bør Seroquel Depot gis med forsiktighet til eldre pasienter, spesielt initialt. Det kan være behov for en langsommere dosetitrering og en lavere døgndose av Seroquel Depot hos eldre pasienter enn hos yngre pasienter. Gjennomsnittlig plasmaclearance for kvetiapin var redusert med 30 % til 50 % hos eldre sammenlignet med yngre pasienter. Eldre pasienter bør starte med 50 mg/dag. Dosen kan økes trinnvis med 50 mg/dag til effektiv dose nås, avhengig av pasientens kliniske respons og toleranse.

Hos eldre pasienter med depressive episoder ved unipolar depresjon, bør dosering begynne med 50 mg/dag 1.-3. dag, og økes til 100 mg/dag (dag 4), og til 150 mg/dag (dag 8). Den laveste effektive dosen, med startdose 50 mg/dag, bør brukes. Hvis det etter en individuell vurdering av pasienten er nødvendig å øke dosen til 300 mg/dag, bør økningen ikke skje før den 22. behandlingsdagen.

Effekt og sikkerhet har ikke blitt vurdert for pasienter over 65 år med depressive episoder i forbindelse med bipolar lidelse.

### Pediatrik populasjon

Seroquel Depot anbefales ikke hos barn og ungdom under 18 år pga. mangel på data som støtter bruk hos denne aldersgruppen. Data fra placebokontrollerte kliniske studier presenteres i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

### Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

### Nedsatt leverfunksjon

Kvetiapin metaboliseres i stor grad i lever. Seroquel Depot skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med kjent nedsatt leverfunksjon, særlig i den innledende doseringsperioden. Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør starte med 50 mg/dag. Dosen kan økes trinnvis med 50 mg/dag til en effektiv døgndose, avhengig av pasientens kliniske respons og toleranse.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av cytokrom P450 3A4-hemmere, slik som HIV-proteasehemmere, antifungale midler av azoltypen, erytromycin, klaritromycin og nefazodon er kontraindisert (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Siden Seroquel Depot har flere indikasjoner må det tas hensyn til sikkerhetsprofilen i forhold til den enkelte pasientens diagnose og dosen som blir administrert.

Effekt og sikkerhet ved langtidsbehandling hos pasienter med unipolar depresjon har ikke blitt undersøkt som tilleggsbehandling, men effekt og sikkerhet ved langtidsbehandling har blitt vurdert som monoterapi hos voksne pasienter (se pkt. 5.1).

### Pediatrik populasjon

Kvetiapin anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år pga. mangel på data som støtter bruk hos denne aldersgruppen. Kliniske studier med kvetiapin har vist at i tillegg til den kjente sikkerhetsprofilen som er identifisert hos voksne (se pkt. 4.8), opptrådte visse bivirkninger hyppigere hos barn og ungdom enn hos voksne (økt appetitt, økt serumprolaktin, oppkast, rhinitt og synkope), eller kan påvirke barn og ungdom på en annen måte (ekstrapyramidale symptomer og irritabilitet), og det ble identifisert én bivirkning som ikke tidligere har vært sett i studier med voksne (økt blodtrykk). Endringer i thyreoideafunksjonstester har også vært observert hos barn og ungdom.

Dessuten har ikke de langsiktige sikkerhetsimplikasjonene av behandling med kvetiapin på vekst og modning vært studert lenger enn i 26 uker. Langsiktige implikasjoner for kognitiv og atferdsmessig utvikling er ikke kjent.

I placebokontrollerte kliniske studier hos barn og ungdom ble kvetiapin forbundet med en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos pasienter som ble behandlet for schizofreni, bipolar mani og bipolar depresjon (se pkt. 4.8).

#### Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer inntil det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen eller mer, bør pasientene følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

I tillegg bør leger vurdere mulig risiko for selvmordsrelaterte hendelser etter brå seponering av kvetiapinbehandling på grunn av kjente risikofaktorer for lidelsen som behandles.

Andre psykiatriske lidelser som kvetiapin forskrives for kan også være forbundet med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Videre kan disse lidelsene være komorbide med depressive episoder. Man bør derfor ta de samme forholdsreglene når man behandler pasienter med depressive episoder som når man behandler andre psykiatriske lidelser.

Pasienter med selvmordsrelaterte hendelser i anamnesen, eller pasienter med hyppige selvmordstanker før behandlingsstart, har større risiko for selvmordstanker eller -forsøk, og bør overvåkes nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebo-kontrollerte, kliniske studier på bruk av antidepressiva hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsrelatert adferd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år.

Pasientene bør følges nøye under legemiddelterapien, og spesielt gjelder dette høyrisikopasienter, særlig tidlig i behandlingen og etter dosejusteringer. Pasienter (og omsorgspersoner) bør gjøres oppmerksomme på behovet for overvåking med tanke på eventuell klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, og uvanlige endringer i oppførsel, og de bør søke legehjelp umiddelbart hvis disse symptomene viser seg.

I kortvarige placebo-kontrollerte kliniske studier med pasienter med depressive episoder ved bipolar lidelse har man sett en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser hos unge voksne (yngre enn 25 år) som ble behandlet med kvetiapin sammenlignet med de som fikk placebo (henholdsvis 3,0 % vs. 0 %). I kliniske studier hos pasienter med unipolar depresjon var insidensen av selvmordsrelaterte hendelser observert hos unge voksne (yngre enn 25 år) 2,1 % (3/144) for kvetiapin, og 1,3 % (1/75) for placebo. En populasjonsbasert retrospektiv studie av kvetiapin til behandling av pasienter med depresjon, viste økt risiko for selvskading og selvmord hos pasienter i alderen 25-64 år uten tidligere selvskading ved bruk av kvetiapin sammen med andre antidepressiva.

#### Metabolsk risiko

Grunnet den observerte risikoen for forverring av den metabolske profilen, inkludert endringer i vekt, blodsukker (se hyperglykemi) og lipider, som er observert i kliniske studier, bør pasientenes metabolske parametere evalueres ved behandlingsoppstart, og det bør jevnlig kontrolleres for endringer av disse parametere i løpet av behandlingsperioden. Forverring i disse parametere bør behandles på klinisk hensiktsmessig måte (se pkt. 4.8).

### Ekstrapyramidale symptomer

I placebokontrollerte kliniske studier med voksne pasienter ble kvetiapin assosiert med en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos pasienter behandlet for depressive episoder ved bipolar lidelse og unipolar depresjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

Bruk av kvetiapin har vært forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert av subjektiv ubehagelig eller plagsom rastløshet eller behov for å bevege seg, ofte ledsaget av en manglende evne til å sitte eller stå stille. Disse symptomene vil mest sannsynlig inntre i de første ukene i behandlingen. Det kan være skadelig å øke dosen hos pasienter som utvikler disse symptomene.

### Tardiv dyskinesi

Hvis tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi oppstår, skal dosereduksjon eller seponering av kvetiapin overveies. Symptomer på tardive dyskinesier kan forverres eller endog oppstå etter seponering av behandling (se pkt. 4.8).

### Somnolens og svimmelhet

Kvetiapinbehandling har blitt assosiert med somnolens og relaterte symptomer, slik som sedasjon (se pkt. 4.8). I kliniske studier med pasienter med bipolar depresjon og unipolar depresjon, var symptomstart vanligvis i løpet av de første 3 dagene av behandlingen og symptomene var i hovedsak av mild til moderat grad. Pasienter som opplever somnolens av betydelig grad, kan behøve hyppigere oppfølging i minst 2 uker fra somnolens inntreffer, eller til symptombedring. Det kan være behov for å vurdere seponering av behandlingen.

### Ortostatisk hypotensjon

Kvetiapinbehandling har vært forbundet med ortostatisk hypotensjon og svimmelhet relatert til dette (se pkt. 4.8). I likhet med somnolens vil symptomstart vanligvis være i løpet av startperioden av dosetitreringen. Dette vil kunne øke forekomsten av skade ved uhell (fall), spesielt hos eldre. Pasientene bør derfor utvise forsiktighet til de er godt kjent med mulige virkninger av legemidlet.

Kvetiapin skal brukes med forsiktighet til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, cerebrovaskulær sykdom eller andre tilstander som disponerer for hypotensjon. Dosereduksjon eller mer gradvis titrering bør vurderes hvis ortostatisk hypotensjon oppstår, spesielt hos pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom.

### Søvnapné syndrom

Søvnapné syndrom er rapportert hos pasienter som bruker kvetiapin. Kvetiapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får legemidler som virker beroligende på sentralnervesystemet, og som har en historie med eller en risiko for søvnapné, slik som overvektige/ekstremt overvektige eller menn.

### Krampeanfall

I kontrollerte kliniske studier ble det ikke sett forskjell i hyppigheten av krampeanfall hos pasienter behandlet med kvetiapin eller placebo. Det foreligger ingen data om forekomsten av krampeanfall hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall. Som for andre antipsykotika anbefales forsiktighet ved behandling av pasienter med krampeanfall i anamnesen (se pkt. 4.8).

### Malignt nevroleptikas syndrom

Malignt nevroleptikas syndrom har blitt assosiert med bruk av antipsykotika, inkludert kvetiapin (se pkt. 4.8). Kliniske manifestasjoner inkluderer hypertermi, endret mental status, muskelstivhet, autonome forstyrrelser og forhøyet kreatinfosfokinase. Dersom dette inntreffer, skal behandling med kvetiapin avbrytes og nødvendig medisinsk behandling iverksettes.

### Alvorlig nøytropeni og agranulocytose

Alvorlig nøytropeni (antall nøytrofiler  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) er rapportert i kliniske studier med kvetiapin. De fleste tilfeller av alvorlig nøytropeni oppstod i løpet av et par måneder etter oppstart av behandling med kvetiapin. Det var ingen tydelig sammenheng med dosen. Erfaring etter markedsføring inkluderer noen fatale tilfeller. Mulige risikofaktorer for nøytropeni kan være på forhånd lavt antall hvite blodceller (WBC) og legemiddelindusert nøytropeni i anamnesen. Noen tilfeller forekom imidlertid hos pasienter uten pre-eksisterende risikofaktorer. Kvetiapin må seponeres hos pasienter som har antall nøytrofiler på  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Pasienter må observeres med hensyn til tegn og symptomer på infeksjon, og antall nøytrofiler må overvåkes (inntil de overskrider  $1,5 \times 10^9/l$ ) (se pkt. 5.1).

Nøytropeni bør vurderes hos pasienter som har en infeksjon eller feber, spesielt ved fravær av åpenbare predisponerende faktor(er), og bør behandles klinisk hensiktsmessig.

Pasienter bør rådes til umiddelbart å rapportere tegn/symptomer forenelig med agranulocytose eller infeksjon (f.eks. feber, svakhet, letargi eller sår hals), når som helst i løpet av behandlingen med Seroquel. Det bør raskt utføres en undersøkelse av leukocytall og absolutt nøytrofiltall hos disse pasientene, spesielt i fravær av predisponerende faktorer.

### Antikolinerge (muskarinerge) effekter

Norkvetiapin, en aktiv metabolitt av kvetiapin, har moderat til høy affinitet til flere subtyper av muskarinerge reseptorer. Dette bidrar til bivirkninger som gjenspeiler antikolinerge effekter når kvetiapin brukes ved anbefalte doser, når det brukes samtidig med andre legemidler med antikolinerge effekter og ved overdosering. Kvetiapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får legemidler med antikolinerge (muskarinerge) effekter. Kvetiapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en nåværende diagnose eller tidligere historie med urinretensjon, klinisk signifikant prostatahypertrofi, tarmobstruksjon eller relaterte tilstander, økt intraokulært trykk eller trangvinkelglaukom (se pkt. 4.5, 4.8, 5.1 og 4.9).

### Interaksjoner

Se pkt. 4.5.

Samtidig bruk av kvetiapin og sterke leverenzyminduktorer som karbamazepin eller fenytoin, fører til betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjonen av kvetiapin, og dette kan påvirke effekten av kvetiapin-behandlingen. Hos pasienter som får leverenzyminduktorer skal behandling med kvetiapin igangsettes kun hvis legen anser at fordelene av behandlingen med kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduktoren. Det er viktig at enhver endring i bruk av induktoren skjer gradvis, og hvis nødvendig, at den blir erstattet med en ikke-induktor (for eksempel natriumvalproat).

### Vekt

Det har vært rapportert vektøkning hos pasienter som har vært behandlet med kvetiapin, og disse bør overvåkes og behandles klinisk hensiktsmessig og i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for antipsykotika (se pkt. 4.8 og 5.1).

### Hyperglykemi

Det har blitt rapportert sjeldne tilfeller av hyperglykemi og/eller utvikling eller eksaserbasjon av diabetes, som av og til har vært forbundet med ketoacidose eller koma, inkludert noen fatale tilfeller (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller har en innledningsvis økning av kroppsvekt blitt rapportert, noe som kan være en predisponerende faktor. Det er anbefalt egnet klinisk oppfølging i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for antipsykotisk behandling. Pasienter som blir behandlet med et antipsykotisk middel, inkludert kvetiapin, bør overvåkes for tegn og symptomer på hyperglykemi (som f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter som har diabetes mellitus eller risikofaktorer for diabetes mellitus bør undersøkes regelmessig ved forverret blodsukkerkontroll. Vekt bør kontrolleres regelmessig.

### Lipider

I kliniske forsøk med kvetiapin er det sett økning av triglyserider, LDL og totalkolesterol og reduksjon i HDL-kolesterol (se pkt. 4.8). Endringer i lipidnivåer skal håndteres i forhold til klinisk praksis.

### QT-forlengelse

I kliniske studier og ved bruk i henhold til preparatomtalen, er ikke kvetiapin forbundet med en vedvarende økning i absolutt QT-intervall. QT-forlengelse er sett ved terapeutiske doser (se pkt. 4.8) og ved overdose (se pkt. 4.9) etter markedsføring. Som med andre antipsykotika, skal man utvise forsiktighet når kvetiapin forskrives til pasienter med kardiovaskulær sykdom eller familiehistorie med QT-forlengelse. Forsiktighet skal utvises når kvetiapin forskrives enten sammen med legemidler som er kjent for å øke QT-intervallet, eller ved samtidig bruk av nevroleptika, spesielt hos eldre, hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, kongestiv hjertesvikt, hjertehypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se pkt. 4.5).

### Kardiomyopati og myokarditt

Det er rapportert om kardiomyopati og myokarditt i kliniske studier og i perioden etter markedsføring (se pkt. 4.8). Hos pasienter med mistenkt kardiomyopati eller myokarditt bør det vurderes å avslutte behandlingen med kvetiapin.

### Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), som kan være livstruende eller fatale, har i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert i forbindelse med kvetiapinbehandling og inkluderer Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), erythema multiforme og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).

Vanligvis opptrer alvorlige kutane bivirkninger med en eller flere av følgende symptomer: utbredt hudutslett som kan være kløende eller forbundet med pustler, eksfoliativ dermatitt, feber, lymfadenopati og potensielt eosinofili eller nøytrofili. De fleste av disse reaksjonene forekom innen 4 uker etter oppstart av behandling med kvetiapin, men noen DRESS-reaksjoner forekom innen 6 uker etter oppstart av behandling med kvetiapin. Hvis tegn og symptomer på slike alvorlige hudreaksjoner oppstår, skal kvetiapin seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes.

### Seponering

Akutte symptomer som søvnløshet, kvalme, hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet og irritabilitet, har blitt beskrevet ved brå seponering av kvetiapin. Gradvis seponering over en periode på minst én til to uker anbefales (se pkt. 4.8).

### Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Kvetiapin er ikke godkjent til behandling av pasienter med demensrelatert psykose.

Randomiserte placebokontrollerte studier på demenspopulasjon har for enkelte atypiske antipsykotika vist omtrent 3 ganger økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger. Mekanismen bak risikoøkningen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Kvetiapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

I en meta-analyse av atypiske antipsykotiske legemidler, har det blitt rapportert at eldre pasienter med demensrelatert psykose har en økt risiko for død sammenlignet med placebo. I to 10-ukers placebokontrollerte kvetiapinstudier på samme pasientpopulasjon (n=710; gjennomsnittsalder: 83 år; fra: 56-99 år) var insidensen av mortalitet hos kvetiapin-behandlede pasienter 5,5 % mot 3,2 % i placebogruppen. Dødsårsakene for pasientene i disse studiene var varierende og som forventet for denne populasjonen.

### Eldre pasienter med Parkinsons sykdom (PD)/parkinsonisme

En populasjonsbasert retrospektiv studie av kvetiapin til behandling av pasienter med MDD, viste økt risiko for død ved bruk av kvetiapin hos pasienter > 65 år. Denne sammenhengen var ikke til stede når pasienter med PD ble fjernet fra analysen. Forsiktighet bør utvises dersom kvetiapin forskrives til eldre pasienter med PD.

#### Dysfagi

Dysfagi er sett ved bruk av kvetiapin (se pkt. 4.8.). Kvetiapin skal brukes med forsiktighet til pasienter med risiko for aspirasjonspneumoni.

#### Forstoppelse og intestinal obstruksjon

Forstoppelse utgjør en risikofaktor for intestinal obstruksjon. Forstoppelse og intestinal obstruksjon har vært rapportert ved bruk av kvetiapin (se pkt. 4.8). Dette inkluderer rapporter om fatale tilfeller hos pasienter som har økt risiko for intestinal obstruksjon, inkludert pasienter som får samtidig behandling med flere legemidler som reduserer intestinal motilitet, og/eller pasienter som ikke rapporterer symptomer på forstoppelse. Pasienter med intestinal obstruksjon/ileus bør overvåkes nøye og gis umiddelbar behandling.

#### Venøs tromboembolisme (VTE)

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) har blitt rapportert under behandling med antipsykotika. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med kvetiapin og alle preventive tiltak gjennomføres.

#### Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert i kliniske forsøk og fra erfaring etter markedsføring. Blant rapportene etter markedsføring, hadde mange pasienter faktorer som er kjent for å være assosiert med pankreatitt, slik som økte triglyserider (se pkt. 4.4), gallesten og alkoholforbruk, men ikke alle tilfellene var påvirket av risikofaktorer.

#### Ytterligere informasjon

Data fra bruk av kvetiapin i kombinasjon med divalproex eller litium ved akutte, moderate til alvorlige maniske episoder er begrenset, men samtidig behandling var godt tolerert (se pkt. 4.8 og 5.1). Det ble vist en additiv effekt etter 3 uker.

#### Laktose

Seroquel Depot tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### Natrium

Seroquel Depot 50 mg, 150 mg og 200 mg depottabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Seroquel Depot 300 mg depottabletter og Seroquel Depot 400 mg depottabletter inneholder 27 mg natrium per tablett. Dette tilsvarer 1,35 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

#### Misbruk og feilbruk

Tilfeller av misbruk og feilbruk er rapportert. Forsiktighet ved forskrivning av kvetiapin til pasienter med tidligere alkohol- eller narkotikamisbruk kan være nødvendig.



## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Grunnet kvetiapins primære effekt på sentralnervesystemet, bør kvetiapin brukes med forsiktighet sammen med andre sentraltvirkende legemidler og alkohol.

Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter som får andre legemidler med antikolinerge (muskarinerge) effekter (se pkt. 4.4).

Enzymet cytokrom P450 (CYP) 3A4 er hovedansvarlig for cytokrom P450-mediert metabolisme av kvetiapin. I en interaksjonsstudie med friske frivillige førte samtidig administrering av kvetiapin 25 mg og ketokonazol, en CYP3A4-hemmer, til 5-8 ganger økning av AUC for kvetiapin. Basert på dette, er samtidig bruk av kvetiapin og CYP3A4-hemmere kontraindisert. Det anbefales heller ikke å drikke grapefruktjuice mens kvetiapinbehandlingen pågår.

I en flerdosestudie hvor farmakokinetikken til kvetiapin gitt før og under behandling med karbamazepin (kjent leverenzyminduktor) ble vurdert, økte kvetiapin clearance signifikant ved samtidig behandling med karbamazepin. Denne økningen i clearance reduserte systemisk eksponering for kvetiapin (målt som AUC) til gjennomsnittlig 13 % av eksponeringen ved behandling med kvetiapin alene, men en større effekt ble sett hos enkelte pasienter. Som en konsekvens av denne interaksjonen, kan det forekomme lavere plasmakonsentrasjon, noe som kan påvirke effekten av behandling med kvetiapin. Samtidig behandling med kvetiapin og fenytoin (annen mikrosomal enzyminduktor) ga kraftig økt clearance av kvetiapin på ca. 450 %. Pasienter som behandles med leverenzyminduserende legemidler, skal bare starte behandling med kvetiapin dersom legen anser at fordelene ved kvetiapin oppveier risikoen ved å fjerne leverenzyminduktoren. Det er viktig at enhver endring i bruk av induktoren skjer gradvis, og hvis nødvendig at den erstattes med et ikke-induserende medikament (for eksempel natriumvalproat) (se pkt. 4.4).

Kvetiapins farmakokinetikk ble ikke signifikant endret etter samtidig administrering av de antidepressive midlene imipramin (hemmer av CYP2D6), eller fluoksetin (hemmer av CYP3A4 og CYP2D6).

Kvetiapins farmakokinetikk ble ikke signifikant endret ved samtidig administrering av de antipsykotiske substansene risperidon eller haloperidol. Samtidig tilførsel av kvetiapin og tioridazin førte imidlertid til økt clearance av kvetiapin med ca 70 %.

Farmakokinetikken til kvetiapin ble ikke endret ved samtidig tilførsel av cimetidin.

Farmakokinetikken til litium ble ikke endret ved samtidig behandling med kvetiapin.

I en 6-ukers randomisert studie av litium og Seroquel Depot versus placebo og Seroquel Depot hos voksne pasienter med akutt mani, ble det sett en høyere insidens av ekstrapyramidalrelaterte hendelser (særlig skjelvinger), somnolens og vektøkning i gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling sammenlignet med gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling (se pkt. 5.1).

Farmakokinetikken til natriumvalproat og kvetiapin ble ikke endret i klinisk relevant grad ved samtidig behandling. I en retrospektiv studie med barn og ungdom som fikk valproat, kvetiapin eller begge, ble det funnet en høyere forekomst av leukopeni og nøytropeni i kombinasjonsgruppen i forhold til monoterapigruppene.

Formelle interaksjonsstudier med vanlig brukte kardiovaskulære legemidler er ikke utført.

Forsiktighet skal utvises når kvetiapin brukes sammen med legemidler som er kjent for å medføre elektrolytt-ubalanse eller øke QT-intervallet.

Det har blitt rapportert om falske positive resultater i enzymimmunoassay for metadon og trisykliske antidepressiva hos pasienter som har tatt kvetiapin. Det anbefales å verifisere usikre immunoassay-screeningresultater ved hjelp av en formålstjenelig kromatografisk teknikk.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

###### *Første trimester*

Den moderate mengden publiserte data fra eksponerte graviditeter (dvs. mellom 330 og 1000 graviditetsutfall), inkludert individuelle rapporter og noen observasjonsstudier, antyder ikke noen økt risiko for misdannelser på grunn av behandling. Basert på alle tilgjengelige data kan det imidlertid ikke trekkes noen endelig konklusjon. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Kvetiapin skal derfor kun brukes under graviditet hvis fordelene oppveier mulig risiko.

###### *Tredje trimester*

Nyfødte som er eksponert for antipsykotika (inkludert kvetiapin) i løpet av tredje trimester av graviditeten, har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale symptomer og/eller seponeringssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det har vært rapporter om uro, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, pustevansker eller sugeforstyrrelser. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

##### Amming

Basert på svært begrensede data fra publiserte rapporter om utskillelse av kvetiapin i morsmelk hos mennesker, synes utskillelse av kvetiapin ved terapeutiske doser å være motstridende. På grunn av mangel på sikre data må det tas en avgjørelse om enten å avbryte amming eller seponere Seroquel-behandlingen ved å vurdere barnets nytte av ammingen og nytten av behandlingen for kvinnen.

##### Fertilitet

Kvetiapin effekt på fertilitet hos mennesker er ikke fastslått. Det ble observert effekt forbundet med forhøyede prolaktinnivåer i rotter, selv om dette ikke er direkte relevant for mennesker (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Kvetiapin har virkning på sentralnervesystemet og kan derfor påvirke aktiviteter som krever årvåkenhet. Pasienter skal frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner inntil den individuelle responsen på legemidlet er klarlagt.

#### **4.8 Bivirkninger**

De vanligst rapporterte bivirkningene av kvetiapin ( $\geq 10\%$ ) er somnolens, svimmelhet, munntørrhet, hodepine, seponeringssymptomer, økte triglyseridnivåer i serum, økt totalkolesterol (hovedsakelig LDL-kolesterol), reduksjon i HDL kolesterol, vektøkning, redusert hemoglobin og ekstrapyramidale symptomer.

Rapporterte bivirkninger knyttet til behandling med kvetiapin, er listet nedenfor (tabell 1) i samsvar med format anbefalt av the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

#### **Tabell 1 Bivirkninger forbundet med kvetiapinbehandling**

Forekomsten av bivirkninger er rangert slik: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

<b>Organklasse system (SOC)</b>	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne</b>	<b>Ikke kjent</b>
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Redusert hemoglobin <sup>22</sup>	Leukopeni <sup>1,28</sup> , redusert nøytrofiltall, økning i eosinofile granulocytter <sup>7</sup>	Nøytropeni <sup>1</sup> , trombocytopeni, anemi, redusert trombocytall <sup>13</sup>	Agranulocytose <sup>26</sup>		
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet (inkludert allergiske hudreaksjoner)		Anafylaktisk reaksjon <sup>5</sup>	
<i>Endokrine sykdommer</i>		Hyperprolaktinemi <sup>15</sup> , reduksjon i total T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , reduksjon i fritt T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , reduksjon i total T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , økning i TSH <sup>24</sup>	Reduksjon i fritt T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hypotyreoidisme <sup>21</sup>		Uhensiktsmessig ADH sekresjon	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Økte serum triglyseridnivåer <sup>10,30</sup> , økning i total kolesterol (hovedsakelig LDL-kolesterol) <sup>11,30</sup> , reduksjon av HDL-kolesterol <sup>17,30</sup> , vektøkning <sup>8,30</sup>	Økt appetitt, blodglukose økt til hyperglykemiske nivåer <sup>6,30</sup>	Hyponatremi <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup> , eksaserbasjon av eksisterende diabetes	Metabolsk syndrom <sup>29</sup>		
<i>Psykiatriske lidelser</i>		Uvanlige drømmer og mareritt, suicidale tanker og suicidal atferd <sup>20</sup>		Søvnngjengeri og relaterte reaksjoner, som å snakke i søvne og søvnrelaterte spiseforstyrrelser		
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Svimmelhet <sup>4,16</sup> , somnolens <sup>2,16</sup> , hodepine, ekstrapyramidale symptomer <sup>1,21</sup>	Dysartri	Krampeanfallet <sup>1</sup> , restless legssyndrom, tardive dyskinesier <sup>1,5</sup> , synkope <sup>4,16</sup> , forvirringstilstand			
<i>Hjertesykdommer</i>		Takykardi <sup>4</sup> , palpitasjoner <sup>23</sup>	QT-forlengelse <sup>1,12,18</sup> , bradykardi <sup>32</sup>			Kardiomyopati, myokarditt
<i>Øyesykdommer</i>		Sløret syn				
<i>Karsykdommer</i>		Ortostatisk hypotensjon <sup>4,16</sup>		Venøs tromboembolisme <sup>1</sup>		Slag <sup>33</sup>
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Dyspné <sup>23</sup>	Rhinitt			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Munntørrhet	Forstoppelse, dyspepsi, oppkast <sup>25</sup>	Dysfagi <sup>7</sup>	Pankreatitt <sup>1</sup> , intestinal obstruksjon/ileus		

Organklasse system (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		Økning i serum alaninamino-transferase (ALAT) <sup>3</sup> , økninger i gamma-GT nivåer <sup>3</sup>	Økning i serum aspartat-transaminase (ASAT) <sup>3</sup>	Gulsott <sup>5</sup> , hepatitt		
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>					Angioødem <sup>5</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>5</sup>	Toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), kutan vaskulitt
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>					Rabdomyolyse	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			Urinretensjon			
<i>Graviditet, puerperale og perinatale lidelser</i>						Neonatale seponerings-symptomer <sup>31</sup>
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			Seksuell dysfunksjon	Priapisme, galaktoré, hevelse i brystene, menstruasjonsforstyrrelse		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet</i>	Seponerings-symptomer <sup>1,9</sup>	Mild asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi		Malignt nevroleptika-syndrom <sup>1</sup> , hypotermi		
<i>Undersøkelser</i>				Økning i blod-kreatin-fosfokinase <sup>14</sup>		

1. Se pkt. 4.4
2. Somnolens kan oppstå, vanligvis i løpet av de to første ukene av behandlingen og forsvinner vanligvis ved fortsatt bruk av kvetiapin.
3. Asymptomatiske økninger (endringer fra normal til > 3 x ULN når som helst) i serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT er observert hos pasienter som brukte kvetiapin. Disse økningene var vanligvis reversible ved fortsatt behandling.
4. Som med andre antipsykotika som blokkerer alfa-1-adrenerg aktivitet, er det vanlig at kvetiapin induserer ortostatisk hypotensjon, forbundet med svimmelhet, takykardi og, hos noen pasienter, synkope, spesielt i den innledende dosetitreringsperioden (se pkt. 4.4).
5. Frekvensberegning av bivirkninger er utelukkende basert på bivirkningsdata etter markedsføring av kvetiapin-tabletter (umiddelbar frisetting).
6. Minst ett tilfelle av fastende blodglukose  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) eller ikke-fastende blodglukose  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l).

7. Det var kun i kliniske studier av bipolar depresjon at man så en økning i forekomst av dysfagi med kvetiapin versus placebo.
8. Basert på > 7 % økning av kroppsvekt fra baseline. Forekommer hovedsakelig de første ukene av behandlingen hos voksne.
9. I akutte placebokontrollerte monoterapistudier der seponeringssymptomer ble evaluert, ble følgende seponeringssymptomer hyppigst observert: Søvnløshet, kvalme, hodepine, diaré, oppkast, svimmelhet og irritabilitet. Hyppigheten falt signifikant 1 uke etter seponering.
10. Minst ett tilfelle av triglyserider  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pasienter  $\geq 18$  år) eller  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pasienter  $< 18$  år).
11. Minst ett tilfelle av kolesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pasienter  $\geq 18$  år eller  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pasienter  $< 18$  år). Økning i LDL-kolesterol på  $> 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) er observert svært hyppig. Gjennomsnittlig endring hos pasienter som hadde slik økning var 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
12. Se tekst under.
13. Minst ett tilfelle av trombocytter  $\leq 100 \times 10^9/l$ .
14. Basert på bivirkningsrapporter fra kliniske studier vedrørende økning av blodkreatinfosfokinase som ikke var assosiert med malignt nevroleptisk syndrom.
15. Prolaktinnivå (pasienter  $> 18$  år):  $> 20$  mikrog/l ( $> 869,56$  pmol/l) menn:  $> 30$  mikrog/l ( $> 1304,34$  pmol/l), kvinner uavhengig av tidspunkt.
16. Kan føre til fall
17. HDL-kolesterol:  $< 40$  mg/dl (1,025 mmol/l), menn;  $< 50$  mg/dl (1,282 mmol/l), kvinner uavhengig av tidspunkt.
18. Forekomst av pasienter som har QTc-endring fra  $< 450$  msek til  $\geq 450$  msek med en  $\geq 30$  msek økning. Gjennomsnittlig endring og forekomst av pasienter som har endring til et klinisk signifikant nivå er sammenlignbart mellom kvetiapin og placebo i placebo-kontrollerte studier med kvetiapin.
19. Endring fra  $> 132$  mmol/l til  $\leq 132$  mmol/l i minst ett tilfelle.
20. Det er blitt rapportert tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd under behandling med kvetiapin eller like etter at behandlingen ble seponert (se pkt. 4.4 og 5.1).
21. Se pkt. 5.1
22. Redusert hemoglobin til  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) menn,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) kvinner forekom i minst ett tilfelle hos 11 % av kvetiapin-pasienter i alle forsøkene inkludert åpne tilleggsstudier. Hos disse pasientene var gjennomsnittlig maksimal reduksjon i hemoglobin til enhver tid -1,50 g/dl.
23. Dette ble rapportert der det forekom takykardi, svimmelhet, ortostatisk hypotensjon og/eller underliggende hjertesykdom/respiratorisk sykdom.
24. Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk viktig verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer i total T<sub>4</sub>, fritt T<sub>4</sub>, total T<sub>3</sub> og fritt T<sub>3</sub> er definert som  $< 0,8 \times LLN$  (pmol/l) og endringer i TSH er  $> 5$  mIU/l når som helst.
25. Basert på økt hyppighet av oppkast hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år).
26. Basert på endring i nøytrofiler fra  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ved baseline til  $< 0,5 \times 10^9/l$  når som helst under behandling, og basert på pasienter med alvorlig nøytropeni ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) og infeksjon under alle kliniske studier med kvetiapin (se pkt. 4.4).
27. Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk viktig verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer for eosinofile granulocytter er definert som  $> 1 \times 10^9$  celler/l når som helst.
28. Basert på endringer fra normal baseline til potensiell klinisk viktig verdi når som helst etter baseline i alle studier. Endringer for WBC er definert som  $\leq 3 \times 10^9$  celler/l når som helst.
29. Basert på rapporter om bivirkninger for metabolsk syndrom fra alle kliniske forsøk med kvetiapin.
30. Hos noen pasienter ble en forverring av flere enn én av de metabolske faktorene som vekt, blodglukose og lipider observert i kliniske studier (se pkt. 4.4).
31. Se pkt. 4.6
32. Kan oppstå ved eller rett etter oppstart av behandling og være assosiert med hypotensjon og/eller synkope. Frekvens er basert på bivirkningsrapportering av bradykardi og relaterte hendelser fra alle kliniske studier med kvetiapin.
33. Basert på én retrospektiv, ikke-randomisert epidemiologisk studie.

Det er rapportert tilfeller av QT-forlengelse, ventrikulær arytmi, plutselig uventet død, hjertestans og torsade de pointes ved bruk av nevroleptika, og dette betraktes som en klasseeffekt.

Alvorlige hudreaksjoner (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert i forbindelse med kvetiapinbehandling.

### Pediatrik populasjon

De samme bivirkningene som beskrevet ovenfor for voksne skal vurderes for barn og ungdom. Følgende tabell gir et sammendrag over bivirkninger som oppstår i en hyppigere frekvenskategori hos barn og ungdom (10-17 år) enn hos den voksne populasjonen, eller bivirkninger som ikke har vært identifisert hos den voksne populasjonen.

**Tabell 2 Bivirkninger hos barn og ungdom forbundet med kvetiapinbehandling som forekommer med en høyere frekvens enn hos voksne, eller som ikke er sett i den voksne populasjonen**

Frekvens for bivirkninger er rangert i henhold til følgende: Svært vanlige (> 1/10), vanlige (> 1/100, < 1/10), mindre vanlige (> 1/1000, < 1/100), sjeldne (> 1/10 000, < 1/1000) og svært sjeldne (< 1/10 000).

Organklasser (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Endokrine sykdommer	Økt prolaktinnivå <sup>1</sup>	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økt appetitt	
Nevrologiske sykdommer	Ekstrapyramidale symptomer <sup>3,4</sup>	Synkope
Karsykdommer	Økt blodtrykk <sup>2</sup>	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Irritabilitet <sup>3</sup>

1. Prolaktinnivå (pasienter < 18 år): > 20 mikrog/l (> 869,56 pmol/l) menn, > 26 mikrog/l (> 1130,428 pmol/l) kvinner uavhengig av tidspunkt. Mindre enn 1 % av pasientene hadde økning til et prolaktinnivå > 100 mikrog/l.
2. Basert på endringer over klinisk signifikante grenseverdier (adaptert fra kriterier fra National Institutes of Health), eller økninger > 20 mmHg for systolisk eller > 10 mmHg for diastolisk blodtrykk når som helst i løpet av to akutte (3-6 uker) placebokontrollerte studier hos barn og ungdom.
3. Merk: Frekvensen er konsistent med det som ble observert hos voksne, men kan være forbundet med andre kliniske implikasjoner hos barn og ungdom enn hos voksne.
4. Se pkt. 5.1.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Rapporterte tegn og symptomer var generelt slike som oppsto grunnet en økning av virkestoffets kjente farmakologiske effekter, dvs. søvnighet og sedasjon, takykardi, hypotensjon og antikolinerge effekter. Overdose kan medføre QT-forlengelse, krampeanfallet, status epilepticus, rabdomyolyse, respiratorisk depresjon, urinretensjon, forvirring, delirium og/eller agitasjon, koma og dødsfall. Pasienter med

eksisterende alvorlig kardiovaskulær sykdom kan ha forhøyet risiko for følgene av en overdosering (se pkt. 4.4: Ortostatisk hypotensjon).

#### Behandling av overdose

Det finnes ingen spesifikk antidot mot kvetiapin. Ved tegn på alvorlige symptomer, skal muligheten for at flere medikamenter er innblandet vurderes. Intensivbehandling anbefales, inkludert sikring og vedlikehold av frie luftveier, sikre tilstrekkelig oksygen og luftpassasje, samt kardiovaskulær overvåking. Selv om forebygging av absorpsjon ved overdosering ikke er undersøkt, kan magetømming være indisert ved alvorlig forgiftning og hvis det er mulig å gjennomføre innen 1 time etter inntak. Administrasjon av aktivt kull kan vurderes.

I henhold til publisert litteratur kan pasienter med delirium og agitasjon og et tydelig antikolinergt syndrom behandles med fysostigmin, 1-2 mg (under kontinuerlig EKG-monitorering). Dette anbefales ikke som standard behandling, siden fysostigmin kan ha potensiell negativ effekt på hjertets ledningsevne. Fysostigmin kan brukes dersom det ikke er noen avvik i EKG. Bruk ikke fysostigmin ved tilfeller av rytmeforstyrrelser, enhver grad av hjerteblokk eller QRS-utvidelse.

Selv om forebygging av absorpsjon ved overdosering ikke er undersøkt, kan magetømming være indisert ved alvorlig forgiftning og hvis det er mulig å gjennomføre innen 1 time etter inntak. Administrasjon av kull bør vurderes.

Ved eventuell kvetiapinoverdose bør refraktorisk hypotensjon behandles med egnede tiltak, som intravenøs væske og/eller sympatomimetiske midler. Adrenalin og dopamin bør unngås, siden betastimuleringen kan forverre hypotensjonen ved innsetting av kvetiapinindusert alfa-blokkering.

Tett medisinsk oppfølging og overvåking skal fortsette inntil pasienten kommer seg.

Ved overdosering med kvetiapin med forlenget frisetting er det sett forsinket maksimal sedasjon og maksimal puls og forlenget oppvåkning, sammenlignet med overdosering med kvetiapin med umiddelbar frisetting.

Ved overdosering med kvetiapin med forlenget frisetting er det rapportert om besoardannelse i magesekken. Egnede bildediagnostikk anbefales for å veilede videre pasientbehandling. Standard ventrikkeltømming er trolig ikke effektivt for å fjerne besoalet på grunn av en gummiliknende, klebrig konsistens av massen.

I noen tilfeller er endoskopisk fjerning av farmakobesoalet utført, med godt resultat.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsykotika; diazepiner, oksazepiner, tiazepiner og oksepiner  
ATC-kode: N05A H04

#### Virkningsmekanisme

Kvetiapin er et atypisk antipsykotisk middel. Kvetiapin og den aktive humane plasmametabolitten, norkvetiapin, interagerer med et vidt spektrum av neurotransmitterreseptorer. Kvetiapin og norkvetiapin har affinitet til serotonin- (5HT<sub>2</sub>) og dopamin D<sub>1</sub>- og D<sub>2</sub>-reseptorer i hjernen. Det er denne kombinasjonen av reseptorantagonisme med høyere selektivitet for 5HT<sub>2</sub>-reseptorer i forhold til D<sub>2</sub>-reseptorer som anses å bidra til de kliniske antipsykotiske egenskaper og tilbøyeligheten for få ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) av kvetiapin sammenlignet med konvensjonelle antipsykotika. Kvetiapin og norkvetiapin har ingen

vesentlig affinitet til benzodiazepinreseptorer, men har høy affinitet til histaminerger og adrenerge  $\alpha_1$ -reseptorer, og moderat affinitet til adrenerge  $\alpha_2$ -reseptorer. Kvetiapin har også lav eller ingen affinitet til muskarinerger reseptorer, mens norkvetiapin har moderat til høy affinitet til flere muskarinerger reseptorer, som muligens kan forklare antikolinerge (muskarinerger) effekter. Norkvetiapins hemming av NET samt partiell agonisteffekt på 5HT1A-reseptorer kan bidra til Seroquel Depot sin terapeutiske effekt som antidepressiva.

#### Farmakodynamiske effekter

Kvetiapin er aktivt i tester for antipsykotisk aktivitet, slik som betingede unnvikelsesreaksjoner (conditioned avoidance). Det motvirker også effekten av dopaminagonister, enten målt adferdsmessig, eller elektrofysiologisk. Det øker konsentrasjonen av dopaminmetabolitter, et nevrokjemisk uttrykk for D<sub>2</sub>-reseptor-blokade.

I prekliniske tester som predikerer ekstrapyramidale bivirkninger, skiller kvetiapien seg fra konvensjonelle antipsykotika og viser en atypisk profil. Ved kronisk bruk forårsaker ikke kvetiapien overfølsomhet for dopamin D<sub>2</sub>-reseptorer. Kvetiapin gir kun svak katalepsi ved effektive dopamin D<sub>2</sub>-reseptorblokkerende doser. Ved kronisk bruk av kvetiapien sees selektivitet for det limbiske system ved depolariserende blokade av mesolimbiske nevroner, men ikke av nigrostriatale dopaminholdige nevroner. Kvetiapin har et meget lavt potensiale for å indusere dystoni hos haloperidolsensibiliserte og ikke-sensibiliserte Cebus-aper både etter akutt og kronisk administrering (se pkt. 4.8).

#### Klinisk effekt

##### *Schizofreni*

Effekten av Seroquel Depot i behandling av schizofreni ble vist i én 6-ukers placebokontrollert studie med pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriet for schizofreni, og i én studie med aktiv kontroll hvor stabile polikliniske pasienter med schizofreni byttet fra Seroquel tabletter til Seroquel Depot.

Primærvariabelen i den placebokontrollerte studien var endring fra baseline til siste evaluering i PANSS totalscore. Seroquel Depot 400 mg/dag, 600 mg/dag og 800 mg/dag var forbundet med statistisk signifikant bedring av psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. Effektstørrelsen av 600 mg og 800 mg var større enn for 400 mg.

I den 6-ukers aktivt kontrollerte byttestudien var primærvariabelen andelen pasienter som viste manglende effekt, dvs. de som stoppet behandlingen grunnet manglende effekt eller hvis PANSS totalscore økte med 20 % eller mer fra randomisering til et av studiebesøkene. Hos pasienter stabilisert på Seroquel tabletter 400 mg til 800 mg, vedvarte effekten da behandlingen ble byttet til en ekvivalent dose Seroquel Depot gitt én gang daglig.

I en langtidsstudie med stabile pasienter med schizofreni som stod på Seroquel Depot i 16 uker, var Seroquel Depot mer effektiv enn placebo i forebygging av tilbakefall. Den estimerte risiko for tilbakefall etter 6 måneders behandling var 14,3 % for de som fikk Seroquel Depot sammenlignet med 68,2 % i placebogruppen. Gjennomsnittsdosen var 669 mg. Det var ikke ytterligere bivirkningsfunn forbundet med behandling med Seroquel Depot i inntil 9 måneder (median 7 måneder). Spesielt var det ingen økning i rapporterte bivirkninger relatert til EPS og vektøkning ved langtidsbehandling med Seroquel Depot.

##### *Bipolar lidelse*

I to monoterapistudier på behandling av moderate til alvorlige maniske episoder har Seroquel vist bedre effekt enn placebo på reduksjon av maniske symptomer ved uke 3 og uke 12. Effekt av Seroquel Depot ble også vist med signifikant forskjell i forhold til placebo i ytterligere en 3-ukers studie. Seroquel Depot ble dosert i intervallet 400 til 800 mg/dag, og gjennomsnittsdosen var ca. 600 mg/dag. Data for Seroquel i kombinasjon med divalproex eller litium til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved 3 og 6 uker er begrenset, men kombinasjonsbehandlingen var godt tolerert. Data viste en additiv effekt ved uke 3. En annen studie viste ikke en additiv effekt ved uke 6.



I en klinisk studie med pasienter med depressive episoder ved bipolar lidelse I og II viste Seroquel Depot 300 mg daglig bedre effekt enn placebo ved reduksjon av MADRS totalscore.

I ytterligere 4 kliniske studier med kvetiapin, av 8 ukers varighet for pasienter med moderate til alvorlige depressive episoder av bipolar lidelse I og II, var Seroquel 300 mg og 600 mg signifikant bedre enn placebo for de relevante måleparametrene: gjennomsnittlig forbedring på MADRS-skalaen og respons definert som minst 50 % forbedring av MADRS totalscore fra baseline. Det var ingen forskjell i effektstørrelse mellom de pasienter som fikk Seroquel 300 mg og de som fikk 600 mg.

I oppfølgingsfasen av to av disse studiene ble det vist at langtidsbehandling av pasienter som responderte på Seroquel 300 eller 600 mg, var effektivt sammenlignet med placebobehandling i forhold til depressive symptomer, men ikke i forhold til maniske symptomer.

I to kliniske studier omhandlende forebygging av nye episoder der kvetiapin ble evaluert i kombinasjon med stemningsstabiliserende behandling hos pasienter med maniske, depressive eller blandede sykdomsepisoder, var kombinasjonen med kvetiapin bedre enn stemningsstabiliserende monoterapi med hensyn til å øke tid til ny sykdomsepisode (manisk, blandet eller depressiv). Kvetiapin ble gitt 2 ganger daglig, totalt 400 mg til 800 mg per dag, som kombinasjonsbehandling med litium eller valproat.

I en 6-ukers randomisert studie av litium og Seroquel Depot versus placebo og Seroquel Depot hos voksne pasienter med akutt mani, var forskjellen i gjennomsnittlig forbedring av YMRS (Young Mania Rating Scale) mellom gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling og gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling, 2,8 poeng og forskjellen i % respondere (definert som 50 % forbedring fra baseline av YMRS) var 11 % (79 % i gruppen som fikk litium som tilleggsbehandling versus 68 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling).

I én langtidsstudie (inntil 2 års behandling), som vurderte forebygging av tilbakefall hos pasienter med maniske, blandede eller depressive stemningsepisoder, økte kvetiapin tiden til tilbakefall av alle typer stemningsepisoder (maniske, blandede eller depressive) hos pasienter med bipolar lidelse type I sammenlignet med placebo. Antall pasienter med en stemningsepisode var 91 (22,5 %) i gruppen som fikk kvetiapin, 208 (51,5 %) i gruppen som fikk placebo, og 95 (26,1 %) i gruppen som fikk litium. Ved sammenligning av fortsatt kvetiapinbehandling og bytte til litium, viste resultatene at bytte til litiumbehandling ikke ser ut til å øke tiden til tilbakefall av en stemningsepisode for pasienter som responderer på kvetiapin.

#### *Depressive episoder ved unipolar depresjon*

Pasienter som hadde hatt inadekvat respons på behandling med minst ett antidepressivum ble inkludert i to kortvarige studier (6 uker). Seroquel Depot 150 mg og 300 mg/dag gitt i tillegg til eksisterende antidepressiv behandling (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin eller venlafaxin) viste seg å være mer effektivt enn behandling med et antidepressivum alene i forhold til å redusere depressive symptomer, målt ved forbedring av MADRS totalscore (forskjell i LS (least squares) gjennomsnittlig endring vs. placebo var 2-3,3 poeng).

Effekt og sikkerhet ved langtidsbehandling hos pasienter med unipolar depresjon har ikke blitt vurdert som tilleggsbehandling, men effekt og sikkerhet ved langtidsbehandling har blitt vurdert som monoterapi hos voksne pasienter (se under).

De følgende studiene ble utført med Seroquel Depot som monoterapi, men Seroquel Depot er kun godkjent som tilleggsbehandling:

I tre av fire kortvarige monoterapistudier (opptil 8 uker) hos pasienter med unipolar depresjon, var Seroquel Depot 50 mg, 150 mg og 300 mg/dag mer effektivt enn placebo i forhold til å redusere

depressive symptomer, målt ved forbedring av Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) totalscore (forskjell i LS (least squares) gjennomsnittlig endring vs. placebo var 2-4 poeng).

I en vedlikeholdsstudie (monoterapi) ble pasienter med depressive episoder som var stabilisert på behandling med ublindert Seroquel Depot i minst 12 uker, randomisert til enten Seroquel Depot én gang daglig eller placebo i opptil 52 uker. Gjennomsnittsdosen for Seroquel Depot i randomiseringsfasen var 177 mg/dag. Forekomsten av tilbakefall var 14,2 % for pasienter behandlet med Seroquel Depot og 34,4 % for pasienter behandlet med placebo.

I en kortvarig studie (9 uker) med ikke-demente eldre pasienter (66 til 89 år) med unipolar depresjon, ble Seroquel Depot dosert fleksibelt i området 50 mg til 300 mg/dag og viste seg å ha overlegen effekt sammenlignet med placebo i forhold til å redusere depressive symptomer, målt ved forbedring av MADRS totalscore (forskjell i LS (least squares) gjennomsnittlig endring vs. placebo var -7,54 poeng). I denne studien fikk pasientene som ble randomisert til Seroquel Depot 50 mg/dag på dag 1-3, dosen kunne økes til 100 mg/dag på dag 4, 150 mg/dag på dag 8 og opp til 300 mg/dag avhengig av klinisk respons og tolerabilitet. Gjennomsnittsdosen for Seroquel Depot var 160 mg/dag. Bortsett fra ett tilfelle av ekstrapyramidale symptomer (se pkt. 4.8 og 'Klinisk sikkerhet' nedenfor) var tolerabilitet overfor Seroquel Depot gitt én gang daglig hos eldre pasienter sammenlignbar med tolerabiliteten sett hos voksne (18-65 år). Andel randomiserte pasienter over 75 år var 19 %.

#### Klinisk sikkerhet

I en korttids placebo-kontrollert-studie av schizofreni og bipolar mani var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer tilsvarende som med placebo (schizofreni: 7,8 % for kvetiapin og 8,0 % for placebo; bipolar mani: 11,2 % for kvetiapin og 11,4 % for placebo). Ekstrapyramidale symptomer ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med kvetiapin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i kortvarige, placebo-kontrollerte studier på unipolar depresjon og bipolar depresjon. I korttids placebo-kontrollerte kliniske studier av bipolar depresjon var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 8,9 % for kvetiapin sammenlignet med 3,8 % for placebo. I korttids placebo-kontrollerte kliniske monoterapi-studier på unipolar depresjon, var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for Seroquel Depot og 3,2 % for placebo. I en korttids placebo-kontrollert monoterapi-studie med eldre pasienter med unipolar depresjon, var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 9,0 % for Seroquel Depot og 2,3 % for placebo. Forekomsten av de individuelle bivirkningene for både bipolar depresjon og MDD (f. eks. akatisi, ekstrapyramidal forstyrrelse, tremor, dyskinesi, dystoni, rastløshet, ufrivillige muskelkontraksjoner, psykomotorisk hyperaktivitet og muskelstivhet) oversteg ikke 4 % for noen av behandlingsgruppene.

I kortvarige (3-8 uker), placebo-kontrollerte studier med faste doser (50 mg/dag til 800 mg/dag), var gjennomsnittlig vektøkning hos pasienter behandlet med kvetiapin fra 0,8 kg for 50 mg/dag til 1,4 kg for 600 mg/dag (lavere vektøkning for 800 mg/dag), sammenlignet med 0,2 kg for placebo. Prosentandel av kvetiapinbehandlede pasienter som fikk en vektøkning på  $\geq 7$  % av kroppsvekten varierte fra 5,3 % for 50 mg/dag til 15,5 % for 400 mg/dag (lavere vektøkning for 600 og 800 mg/dag), sammenlignet med 3,7 % for placebo-behandlede pasienter.

En 6-ukers randomisert studie av litium og Seroquel Depot versus placebo og Seroquel Depot til voksne pasienter med akutt mani indikerte at kombinasjonen Seroquel Depot og litium gir en høyere insidens av bivirkninger (63 % versus 48 % i gruppen som fikk placebo som tilleggsbehandling til Seroquel Depot). Sikkerhetsresultater viste en høyere insidens av ekstrapyramidale symptomer, rapportert hos 16,8 % av pasientene i gruppen med litium som tilleggsbehandling og 6,6 % i gruppen med placebo som tilleggsbehandling. Dette var i hovedsak skjelvninger, rapportert hos 15,6 % av pasientene i gruppen med litium som tilleggsbehandling og 4,9 % i gruppen med placebo som tilleggsbehandling. Insidensen av somnolens var høyere i gruppen på Seroquel Depot med litium som tilleggsbehandling (12,7 %) sammenlignet med gruppen Seroquel Depot med placebo som tilleggsbehandling (5,5 %). I tillegg hadde

en høyere andel av pasienter (8 %) i gruppen med litium som tilleggshandling vektøkning ( $\geq 7$  %) etter endt behandling sammenlignet med pasienter i gruppen med placebo som tilleggshandling (4,7 %).

Vedlikeholds-studier av mer langvarig art hadde en åpen fase (fra 4 til 36 ukers varighet), der pasientene ble behandlet med kvetiapin, etterfulgt av en randomisert fase der pasientene ble randomisert til behandling med kvetiapin eller placebo. Pasientene som ble randomisert til kvetiapin-behandling hadde en gjennomsnittlig vektøkning på 2,56 kg i den åpne fasen, og innen uke 48 av den randomiserte fasen var gjennomsnittlig vektøkning 3,22 kg sammenlignet med baseline for åpen fase. For pasienter som ble randomisert til placebo var gjennomsnittlig vektøkning i åpen fase 2,39 kg, og innen uke 48 av den randomiserte fasen var gjennomsnittlig vektøkning 0,89 kg, sammenlignet med baseline av åpen fase.

I placebo-kontrollerte studier med eldre pasienter med dement-relatert psykose var forekomsten av cerebrovaskulære bivirkninger per 100 pasientår ikke høyere i kvetiapin-behandlede pasienter sammenlignet med pasienter som fikk placebo.

I alle kortvarige placebo-kontrollerte monoterapistudier med pasienter med en utgangsverdi for antall nøytrofiler på  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , var forekomsten av minst ett tilfelle av endring av antall nøytrofiler til  $< 1,5 \times 10^9/l$  på 1,9 % hos pasienter som fikk kvetiapin-behandling, sammenlignet med 1,5 % hos placebo-behandlede pasienter. Forekomsten av endring til  $> 0,5$ - $< 1,0 \times 10^9/l$  var lik (0,2 %) hos pasienter som ble behandlet med kvetiapin og pasienter som fikk placebo. I alle kliniske studier (placebo-kontrollerte, åpne, aktiv komparator) med pasienter med en utgangsverdi av antall nøytrofiler på  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , var forekomsten av minst ett tilfelle av endring av antall nøytrofiler til  $< 1,5 \times 10^9/l$  var 2,9 % og til  $< 0,5 \times 10^9/l$  på 0,21 % hos pasienter som fikk kvetiapin-behandling.

Behandling med kvetiapin har blitt forbundet med doserelaterte fall i tyreoidhormon-nivået. Forekomsten av endringer i TSH var 3,2 % for kvetiapin versus 2,7 % for placebo. Forekomsten av resiproke, potensielt klinisk signifikante endringer i både T<sub>3</sub> eller T<sub>4</sub> og TSH i disse studiene var sjeldne, og de observerte endringene i tyreoidhormonnivåer var ikke forbundet med klinisk symptomatisk hypothyroidisme. Reduksjonen av total og fritt T<sub>4</sub> var størst i løpet av de første seks ukene med kvetiapin-behandling, og det var ingen ytterligere reduksjon under langvarig behandling. I ca. 2/3 av tilfellene ble seponering av kvetiapin-behandling forbundet med en reversering av effektene av total og fritt T<sub>4</sub>, uten hensyn til behandlingsvarighet.

#### *Katarakt/linseopasitet*

I et klinisk forsøk for å evaluere kataraktpotensialet til Seroquel (200-800 mg/dag) versus risperidon (2-8 mg/dag) hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse, var prosentandel pasienter med økt linseopasitet ikke høyere for Seroquel (4 %) sammenliknet med risperidon (10 %) hos pasienter med minst 21 måneders eksponering.

#### *Pediatrik populasjon*

##### Klinisk effekt

Effekt og sikkerhet av Seroquel ble vurdert i en 3 ukers placebokontrollert studie på behandling av mani (n=284 pasienter fra USA, mellom 10 og 17 år gamle). Omtrent 45 % av pasientpopulasjonen hadde ADHD som tilleggshandling. Det ble også utført en 6 ukers placebokontrollert studie på behandling av schizofreni (n=222 pasienter, mellom 13 og 17 år gamle). I begge studiene ble pasienter med kjent mangel på respons overfor Seroquel ekskludert. Behandling med Seroquel ble startet med 50 mg/dag, og på dag 2 økt til 100 mg/dag. Dosen ble så titrert til en måldose (mani 400-600 mg/dag, schizofreni 400-800 mg/dag) ved hjelp av doseøkninger på 100 mg/dag gitt to eller tre ganger daglig.

I manistudien var forskjellen i LS (least squares) gjennomsnittlig endring fra baseline YMRS totalscore (aktiv minus placebo) -5,21 for Seroquel 400 mg/dag og -6,56 for Seroquel 600 mg/dag. Andel

respondere (YMRS-bedring  $\geq 50$  %) var 64 % for Seroquel 400 mg/dag, 58 % for 600 mg/dag og 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var forskjellen i LS (least squares) gjennomsnittlig endring fra baseline PANSS totalscore (aktiv minus placebo)  $-8,16$  for Seroquel 400 mg/dag og  $-9,29$  for Seroquel 800 mg/dag. Verken lavdose- (400 mg/dag) eller høydosebehandlingen (800 mg/dag) med kvetiapin var mer effektiv enn placebo med hensyn til andel pasienter som oppnådde respons, definert som  $\geq 30$  % reduksjon av baseline PANSS totalscore. Både ved mani og schizofreni resulterte høye doser i numerisk lavere responsrater.

I en tredje placebokontrollert, korttidsstudie med Seroquel Depot som monoterapi hos barn og ungdom (10-17 år) med bipolar depresjon ble det ikke vist effekt.

Det foreligger ikke data om vedlikehold av effekt eller forebygging av tilbakefall hos denne aldersgruppen.

### Klinisk sikkerhet

I den pediatrike korttidsstudien med kvetiapin som er beskrevet over, var frekvensen av EPS i den aktive armen versus placeboarmen i på 12,9 % versus 5,3 % i schizofrenistudien, 3,6 % versus 1,1 % i studien av bipolar mani og 1,1 % versus 0 % i studien av bipolar depresjon. Frekvensen av vektøkning  $\geq 7$  % fra baseline kroppsvekt i den aktive armen versus placebo var 17 % versus 2,5 % i studiene av schizofreni og bipolar mani, og 13,7 % versus 6,8 % i studien av bipolar depresjon. Frekvensen av selvmordsrelaterte hendelser i den aktive armen versus placebo var 1,4 % versus 1,3 % i schizofrenistudien, 1,0 % versus 0 % i studien av bipolar mani, og 1,1 % versus 0 % i studien av bipolar depresjon. I løpet av en utvidet oppfølgingsfase av studien av bipolar depresjon var det i tillegg to selvmordsrelaterte hendelser hos to pasienter; en av disse pasientene tok kvetiapin ved tidspunktet for hendelsen.

### Sikkerhet ved langtidsbruk

En åpen 26-ukers forlengelsesstudie av akuttstudier ( $n=380$  pasienter) med Seroquel dosert fleksibelt mellom 400 og 800 mg/dag ga ekstra sikkerhetsdata. Økning i blodtrykk ble rapportert hos barn og ungdom, og økt appetitt, ekstrapyramidale symptomer og forhøyet nivå av serumprolaktin ble rapportert med høyere frekvens hos barn og ungdom enn hos voksne pasienter (se pkt. 4.4 og 4.8). En økning på minst 0,5 standardavvik fra baseline i kroppsmasseindeks (BMI), justert for normal vekst over lang tid, ble brukt som et mål på klinisk signifikant vektøkning. 18,3 % av pasientene som ble behandlet med kvetiapin i minst 26 uker oppfylte dette kriteriet.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Kvetiapin absorberes godt ved peroral administrasjon. Maksimale plasmakonsentrasjoner av kvetiapin og norkvetiapin oppnås ca. 6 timer etter administrasjon ( $T_{max}$ ) av Seroquel Depot. Maksimal molar konsentrasjon ved steady-state av den aktive metabolitten norkvetiapin er 35 % av den som er sett for kvetiapin.

Farmakokinetikken til kvetiapin er lineær og doseproporsjonal i doser opptil 800 mg administrert én gang daglig. Når Seroquel Depot administrert én gang daglig sammenlignes med den samme totale dosen av kvetiapinfumarat gitt som Seroquel tabletter to ganger daglig, er arealet under kurven plasmakonsentrasjon/tid (AUC) ekvivalent, men den maksimale plasmakonsentrasjonen ( $C_{max}$ ) er 13 % lavere ved steady-state. Når Seroquel Depot sammenlignes med Seroquel, er AUC for metabolitten norkvetiapin 18 % lavere.

I en studie der man undersøkte matinntakets effekt på biotilgjengeligheten av kvetiapin, ble det funnet at et måltid med høyt fettinnhold ga en statistisk signifikant økning i Seroquel Depot  $C_{max}$  og AUC på

henholdsvis ca 50 % og 20 %. Det kan ikke utelukkes at effekten av et måltid med høyt fettinnhold på legemidlet kan være større. Til sammenligning hadde et lett måltid ingen signifikant effekt på  $C_{max}$  eller AUC for kvetiapin. Det anbefales at Seroquel Depot tas én gang daglig utenom måltid.

### Distribusjon

Kvetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

Kvetiapin metaboliseres hovedsakelig i lever. Umetabolisert kvetiapin utgjør mindre enn 5 % av uomdannet legemiddelrelatert stoff i urin eller avføring etter administrasjon av radioaktivt merket kvetiapin. *In vitro*-undersøkelser viser at CYP3A4 er det primære enzym som er ansvarlig for cytokrom P450-mediert metabolisering av kvetiapin. Norkvetiapin blir primært dannet og eliminert via CYP3A4.

Kvetiapin og flere av stoffets metabolitter (inkl. norkvetiapin) er svake hemmere av aktiviteten til humant cytokrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 *in vitro*. *In vitro* sees kun CYP-hemming ved konsentrasjoner ca. 5-50 ganger høyere enn de som sees ved et doseringsintervall hos mennesker på 300-800 mg/dag. Basert på disse *in vitro*-resultatene er det usannsynlig at administrasjon av kvetiapin sammen med andre legemidler vil resultere i klinisk signifikant legemiddelhemming av cytokrom P450-mediert metabolisering av det andre legemidlet. På bakgrunn av dyrestudier ser det ut til at kvetiapin kan indusere cytokrom P450-enzym. I en spesifikk interaksjonsstudie med pasienter med psykose var det ingen stigning i cytokrom P450-aktiviteten etter administrasjon av kvetiapin.

### Eliminasjon

Halveringstiden til kvetiapin og norkvetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Ca 73 % av radiomerket legemiddel ble utskilt i urin og 21 % i avføring. Mindre enn 5 % av den totale radioaktiviteten stammet fra umetabolisert legemiddel. Den gjennomsnittlige molare dosefraksjonen av fri kvetiapin og den aktive humane metabolitten norkvetiapin er < 5 % utskilt i urinen.

### *Spesielle pasientpopulasjoner*

#### Kjønn

Det er ingen forskjell mellom menn og kvinner med hensyn til farmakokinetikken til kvetiapin.

#### Eldre

Den gjennomsnittlige clearance av kvetiapin hos eldre er ca. 30-50 % lavere enn hos voksne mellom 18 og 65 år.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Middelverdien for plasmaclearance av kvetiapin ble redusert med ca. 25 % hos individer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), men de individuelle clearanceverdiene ligger innenfor normalområdet.

#### Nedsatt leverfunksjon

Middelverdien for plasmaclearance av kvetiapin reduseres med ca. 25 % hos individer med kjent leversvikt (stabil alkoholisk cirrhose). Siden kvetiapin hovedsakelig metaboliseres i lever, forventes høyere plasmaverdier for individer med nedsatt leverfunksjon. Dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

#### Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske data ble samlet for 9 barn fra 10-12 år og hos 12 ungdommer, som fikk steady-state behandling med 400 mg kvetiapin (Seroquel) to ganger daglig. Ved steady-state var de dose-normaliserte plasmanivåene for morforbindelsen, kvetiapin, hos barn og ungdom (10-17 år) generelt de samme som hos voksne, men  $C_{max}$  hos barn var i det øvre sjiktet av observasjonene som ble gjort hos voksne. AUC og  $C_{max}$

for den aktive metabolitten, norkvetiapin, var høyere, henholdsvis ca 62 % og 49 % hos barn (10-12 år), og henholdsvis 28 % og 14 % hos ungdom (13-17 år), sammenlignet med voksne.

Det foreligger ingen informasjon om Seroquel Depot hos barn og ungdom.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Gentoksisitet ble ikke observert i en serie av *in vitro*- og *in vivo*-gentoksisitetsstudier. Hos laboratoriedyr med klinisk relevant eksponeringsnivå ble det observert følgende avvik, som ikke er bekreftet i klinisk langtidsforskning: Det er sett pigmentforandringer i skjoldbruskkjertelen hos rotter. Hos cynomolgusaper er det sett follikulær cellehypertrofi, senkning av plasmanivå av T<sub>3</sub>, samt fall i hemoglobinkonsentrasjonen og antall hvite og røde blodceller. Linseklarhet og katarakt er observert hos hund. (For katarakt/linseopasitet, se pkt. 5.1).

I en embryoføtal toksisitetsstudie på kaniner var forekomsten av carpal/tarsal bøyning økt blant fostrene. Denne effekten oppstod i nærvær av åpenbare maternale effekter som f.eks. redusert vektøkning. Disse effektene var tydelig når maternale eksponeringsnivåer var tilsvarende eller litt høyere enn hos mennesker ved maksimal terapeutisk dose. Den kliniske relevansen av dette funnet hos mennesker er ukjent.

I en fertilitetsstudie på rotter ble det sett en marginal reduksjon av fertilitet hos hannrotter, og pseudograviditet, langvarige perioder med diøstrus, økt precoitalt intervall og redusert forekomst av graviditet ble observert. Disse effektene er relatert til økning i prolaktinnivå og er ikke direkte relevant for mennesker pga. artsforskjeller i hormonell kontroll av reproduksjon.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Kjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk  
Natriumsitrat  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Hypromellose 2208

#### Drasjering

Hypromellose 2910  
Makrogol 400  
Titandioksid (E 171)  
Jernoksid, gult (E 172) (50, 200 og 300 mg tablett)  
Jernoksid, rødt (E 172) (50 mg tablett)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

#### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen særlige oppbevaringsbetingelser.

#### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av PVC+PCTFE/aluminium.

<b>Tablettstyrke</b>	<b>Innhold i kartong(pakning)</b>	<b>Blister</b>
<b>50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, og 400 mg</b>	10 tabletter	1 blister à 10 tabletter
	30 tabletter	3 blistre à 10 tabletter
	50 tabletter	10 blistre à 5 tabletter
	50 tabletter	5 blistre à 10 tabletter
	60 tabletter	6 blistre à 10 tabletter
	100 tabletter	10 blistre à 10 tabletter
	100 tabletter	100 blistre à 1 tablett

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

### 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Tyskland

### 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg: 07-5214  
150 mg: 08-5880  
200 mg: 07-5215  
300 mg: 07-5216  
400 mg: 07-5217

### 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

50 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg:  
Dato for første markedsføringstillatelse: 13. februar 2008  
Dato for siste fornyelse: 23. november 2015

150 mg:  
Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juli 2009  
Dato for siste fornyelse: 23. november 2015

### 10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2023