

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Seroquel 25 mg filmdrasjerte tabletter  
Seroquel 100 mg filmdrasjerte tabletter  
Seroquel 150 mg filmdrasjerte tabletter  
Seroquel 200 mg filmdrasjerte tabletter  
Seroquel 300 mg filmdrasjerte tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Seroquel 25 mg inneholder 25 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)  
Seroquel 100 mg inneholder 100 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)  
Seroquel 150 mg inneholder 150 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)  
Seroquel 200 mg inneholder 200 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)  
Seroquel 300 mg inneholder 300 mg kvetiapin (som kvetiapinfumarat)

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Seroquel 25 mg inneholder 18 mg laktose (vannfri) per tablett  
Seroquel 100 mg inneholder 20 mg laktose (vannfri) per tablett  
Seroquel 150 mg inneholder 29 mg laktose (vannfri) per tablett  
Seroquel 200 mg inneholder 39 mg laktose (vannfri) per tablett  
Seroquel 300 mg inneholder 59 mg laktose (vannfri) per tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert

Seroquel 25 mg tabletter er ferskenfargede, runde, bikonvekse og inngravert SEROQUEL 25 på én side.  
Seroquel 100 mg tabletter er gule, runde, bikonvekse og inngravert SEROQUEL 100 på én side.  
Seroquel 150 mg tabletter er blekgule, runde, bikonvekse og inngravert SEROQUEL 150 på én side.  
Seroquel 200 mg tabletter er hvite, runde, bikonvekse og inngravert SEROQUEL 200 på én side.  
Seroquel 300 mg tabletter er hvite, kapselformede og inngravert SEROQUEL på én side og 300 på den andre siden.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Seroquel 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.

## 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 kan tas med eller utenom måltider.

### Voksne

#### *Til behandling av schizofreni*

Seroquel skal tas 2 ganger daglig. Døgndosen de 4 første dagene er: 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4).

Fra og med 4. dag er anbefalt vedlikeholdsdose 300-450 mg daglig. Dosen kan individualiseres i doseområdet 150-750 mg daglig, avhengig av toleranse og klinisk respons.

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

Seroquel skal tas 2 ganger daglig. Døgndosen de første fire dagene er 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) og 400 mg (dag 4). Videre justering av dosen opp til 800 mg daglig innen dag 6 bør ikke overskride 200 mg per dag.

Dosen kan tilpasses individuelt i doseringsintervallet 200-800 mg daglig, avhengig av toleranse og klinisk respons. Normal effektiv dose ligger i intervallet 400-800 mg daglig.

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

Seroquel skal tas én gang daglig ved sengetid. Døgndosen de fire første dagene av behandlingen 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 behandlet med 600 mg i forhold til gruppen behandlet med 300 mg (se pkt. 5.1). Enkelte pasienter kan ha nytte av en dose på 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 ved akuttbehandling av bipolar lidelse, fortsette med samme dose Seroquel. Dosen av Seroquel kan justeres avhengig av klinisk respons og toleranse hos den enkelte pasient innenfor doseintervallet 300 mg til 800 mg administrert to ganger daglig. Det er viktig at laveste effektive dose brukes til vedlikeholdsbehandling.

### Eldre

Som med andre antipsykotika, bør Seroquel gis med forsiktighet til eldre pasienter, spesielt initialt. Avhengig av toleranse og klinisk respons hos den enkelte pasient, kan langsommere dosetitrering og lavere vedlikeholdsdose være nødvendig hos eldre pasienter sammenlignet med yngre. Plasmaclearance for kvetiapin er i gjennomsnitt 30-50 % lavere hos eldre sammenlignet med yngre.

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

### Pediatrik populasjon

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

### Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon.

#### Nedsatt leverfunksjon

Kvetiapin metaboliseres i stor grad i lever. Seroquel skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon, særlig initialt. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon bør startdosen være 25 mg per døgn. Avhengig av toleranse og klinisk respons hos den enkelte pasient, bør dosen deretter økes med 25-50 mg/døgn opp til effektiv vedlikeholdsdose.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene i preparatet.

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

#### Pediatrisk populasjon

Kvetiapin anbefales ikke til 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 tidligere ikke 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).

#### Selvmed/selvmedstanker eller klinisk forverring

Depresjon ved bipolar lidelse er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskaing 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 psykiske 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 metaanalyse av placebokontrollerte, kliniske studier på bruk av antidepressiva hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser viste en økt risiko for selvmordsrelatert atferd 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 atferd 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 pasienter (yngre enn 25 år) som ble behandlet med kvetiapin, sammenlignet med pasienter som fikk placebo (henholdsvis 3,0 % vs. 0 %). 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 parameterne i løpet av behandlingsperioden. Forverring av disse parameterne bør behandles på en klinisk hensiktsmessig måte (se også 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 alvorlige depressive episoder ved bipolar lidelse (se pkt. 4.8 og 5.1).

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

#### Tardiv dyskinesi

Hvis tegn eller symptomer på tardive dyskinesier 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 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 blitt assosiert 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 skader 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 hos 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 nevroleptikasyndrom

Malignt nevroleptikasyndrom er sett i forbindelse 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 preeksisterende 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 følges opp (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 kvetiapinbehandlingen. Hos pasienter som får leverenzyminduktorer, skal behandling med kvetiapin igangsettes kun hvis legen anser at fordelen ved behandling 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 stigning av triglyserider, LDL- og total kolesterol 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 øker 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 uønskede medisinske hendelser. Mekanismen bak denne økte risikoen 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 metaanalyse av atypiske antipsykotika, har det blitt rapportert at eldre pasienter med demensrelatert psykose har en økt risiko for død sammenlignet med placebo. Insidensen av mortalitet hos kvetiapinbehandlede pasienter var 5,5 % mot 3,2 % i placebogruppen i to 10-ukers placebokontrollerte kvetiapinstudier på samme pasientpopulasjon (n=710; gjennomsnittsalder: 83 år; fra: 56-99 år). Pasientene i disse studiene døde av varierende årsaker som var i samsvar med forventningene 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, selv om ikke alle tilfellene var påvirket av risikofaktorer, hadde mange pasienter faktorer som er kjent for å være assosiert med pankreatitt slik som økte triglyserider (se pkt. 4.4), gallestener og alkoholforbruk.

### 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 tilleggseffekt ved 3 uker.

### Laktose

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

### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

### 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 skal kvetiapin brukes med forsiktighet sammen med andre sentralt virkende legemidler og med 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 CYP 3A4-hemmer, til 5-8 ganger økning av AUC for kvetiapin. Basert på dette er samtidig bruk av kvetiapin og CYP 3A4-hemmere kontraindisert. Det anbefales heller ikke å drikke grapefruktjuice mens kvetiapinebehandlingen 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 konsekvens av denne interaksjonen kan det forekomme lavere plasmakonsentrasjoner, 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 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 medikamentene imipramin (hemmer av CYP 2D6) eller fluoksetin (hemmer av CYP 3A4 og CYP 2D6).

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 for 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 kvetiapien ble ikke endret i klinisk relevant grad ved samtidig behandling. I en retrospektiv studie med barn og ungdom som fikk valproat, kvetiapien 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 kvetiapien 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 kvetiapien. Det anbefales å verifisere usikre immunoassay-screeningresultater ved hjelp av en formålstjenlig kromatografisk teknikk.

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

##### Graviditet

###### *Første trimester*

Den moderate mengden publiserte data fra eksponerte graviditeter (dvs. mellom 300 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). Kvetiapien skal derfor kun brukes under graviditet hvis fordelene oppveier mulig risiko.

###### *Tredje trimester*

Nyfødte som er eksponert for antipsykotika (inkludert kvetiapien) 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 kvetiapien i morsmelk hos mennesker, synes utskillelse av kvetiapien ved terapeutiske doser å være motstridende. På grunn av mangel på sikre data må det tas en avgjørelse om enten å avbryte ammingen eller seponere Seroquel-behandlingen ved å vurdere barnets nytte av ammingen og nytten av behandlingen for kvinnen.

##### Fertilitet

Kvetiapins 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**

Kvetiapien 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 vanligste rapporterte bivirkningene av kvetiapin ( $\geq 10\%$ ) er somnolens, svimmelhet, munntørhet, hodepine, seponeringssymptomer, økte triglyseridnivåer i serum, økt totalkolesterol (hovedsakelig LDL kolesterol), reduksjon av 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 ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

| Organklasse-system (SOC)                            | Svært vanlige                                                                                                                                                                                       | Vanlige                                                                                                                                                                                                         | Mindre vanlige                                                                                        | Sjeldne                                                                                        | Svært sjeldne                      | Ikke kjent |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------|
| <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>27</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 totalkolesterol (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>                                                                                                                                 |                                                                                                       | Søvngjengeri og relaterte reaksjoner, som å snakke i søvne og søvnrelaterte spiseforstyrrelser |                                    |            |

| Organklasse-system (SOC)                                          | Svært vanlige                                                                                                             | Vanlige                                                                                                                   | Mindre vanlige                                                                                                                                        | Sjeldne                                                       | Svært sjeldne                                                       | Ikke kjent                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nevrologiske sykdommer                                            | Svimmelhet <sup>4,16</sup> ,<br>somnolens <sup>2,16</sup> ,<br>hodepine,<br>ekstrapyramidale<br>symptomer <sup>1,21</sup> | Dysartri                                                                                                                  | Krampeanfall <sup>1</sup> ,<br>restless legs-<br>syndrom, tardive<br>dyskinesier <sup>1,5</sup> ,<br>synkope <sup>4,16</sup> ,<br>forvirringstilstand |                                                               |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Hjerte-sykdommer                                                  |                                                                                                                           | Takykardi <sup>4</sup> ,<br>palpitasjoner <sup>23</sup>                                                                   | QT-<br>forlengelse <sup>1,12,18</sup> ,<br>bradykardi <sup>32</sup>                                                                                   |                                                               |                                                                     | Kardiomyopati,<br>myokarditt                                                                                                                                                                                                         |
| Øyesykdommer                                                      |                                                                                                                           | Sløret syn                                                                                                                |                                                                                                                                                       |                                                               |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Karsykdommer                                                      |                                                                                                                           | Ortostatisk<br>hypotensjon <sup>4,16</sup>                                                                                |                                                                                                                                                       | Venøs trombo-<br>embolisme <sup>1</sup>                       |                                                                     | Slag <sup>33</sup>                                                                                                                                                                                                                   |
| Sykdommer i<br>respirasjons-<br>organer, thorax<br>og mediastinum |                                                                                                                           | Dyspné <sup>23</sup>                                                                                                      | Rhinitt                                                                                                                                               |                                                               |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gastrointestinale<br>sykdommer                                    | Munntørrehet                                                                                                              | Forstoppelse,<br>dyspepsi,<br>oppkast <sup>25</sup>                                                                       | Dysfagi <sup>7</sup>                                                                                                                                  | Pankreatitt <sup>1</sup> ,<br>intestinal<br>obstruksjon/ileus |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sykdommer i<br>lever og<br>galleveier                             |                                                                                                                           | Økning i serum<br>alaninamino-<br>transferease<br>(ALAT) <sup>3</sup> ,<br>økninger i<br>gamma-GT-<br>nivåer <sup>3</sup> | Økning i serum<br>aspartat-<br>transaminase<br>(ASAT) <sup>3</sup>                                                                                    | Gulsott <sup>5</sup> , hepatitt                               |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Hud- og<br>underhuds-<br>sykdommer                                |                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                                                       |                                                               | Angioødem <sup>5</sup> ,<br>Stevens-Johnson<br>syndrom <sup>5</sup> | Toksisk<br>epidermal<br>nekrolyse,<br>erythema<br>multiforme, akutt<br>generalisert<br>eksantematøs<br>pustulose<br>(AGEP),<br>legemiddel-<br>utslett med<br>eosinofili og<br>systemiske<br>symptomer<br>(DRESS), kutan<br>vaskulitt |
| Sykdommer i<br>muskler,<br>bindevev og<br>skjelett                |                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                                                       |                                                               | Rabdomyolyse                                                        |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sykdommer i<br>nyre og urinveier                                  |                                                                                                                           |                                                                                                                           | Urinretensjon                                                                                                                                         |                                                               |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Graviditet,<br>puerperale og<br>perinatale<br>lidelser            |                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                                                       |                                                               |                                                                     | Neonatale<br>seponerings-<br>symptomer <sup>31</sup>                                                                                                                                                                                 |

| Organklasse-system (SOC)                                  | Svært vanlige                        | Vanlige                                            | Mindre vanlige       | Sjeldne                                                            | Svært sjeldne | Ikke kjent |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------|------------|
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                |                                      |                                                    | Seksuell dysfunksjon | Priapism, galaktoré, hevelse i brystene, menstruasjonsforstyrrelse |               |            |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Seponerings-symptomer <sup>1,9</sup> | Mild asteni, perifert ødem, irritabilitet, pyreksi |                      | Malignt nevroleptika-syndrom <sup>1</sup> , hypotermi              |               |            |
| Undersøkelser                                             |                                      |                                                    |                      | 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 serum transaminase (ALAT, ASAT) eller gamma-GT ble observert hos pasienter som brukte kvetiapin. Disse økningene var vanligvis reversible ved fortsatt kvetiapinbehandling.
4. Som med andre antipsykotika med alfa-1-adrenerg blokkeringsaktivitet, 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.
6. Fastende blodglukose  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) eller ikke-fastende blodglukose  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) ved minst én måling.
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 i 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 blodplater  $\leq 100 \times 10^9/l$ .
14. Basert på bivirkningsrapporter fra kliniske studier vedrørende økning av blod kreatinfosfokinase 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 ml/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 ved minst én anledning.
20. Det er rapportert om tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd under behandling med kvetiapin eller like etter seponering av behandling (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 kvetiapinpasientene i alle studiene, inkludert åpne tilleggsstudier (etter blindet, randomisert fase). Hos disse pasientene var gjennomsnittlig maksimal reduksjon av 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  $< 0,8 \times \text{LLN}$  (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 torsades 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.

#### Pediatrisk 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**

Frekvensene 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 |

| Organklasser (SOC)                                        | Svært vanlige | Vanlige                    |
|-----------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|
| 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 bør 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.

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. Administrering av aktivt 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 oppfølging og overvåking skal fortsette inntil pasienten kommer seg.

## 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 ett vidt spektrum av nevrotransmittor reseptorer. 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 reseptorantagonister med høyere affinitet for 5HT<sub>2</sub>- i forhold til D<sub>2</sub>-reseptorer som anses å bidra til kvetiapins kliniske antipsykotiske egenskaper og det lave potensialet for ekstrapyramidale bivirkninger sammenlignet med konvensjonelle antipsykotika. I tillegg har norkvetiapin høy affinitet til noradrenalin transporter (NET). 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 5HT<sub>1A</sub>-reseptorer kan bidra til Seroquels terapeutiske effekt som antidepressiva.

#### Farmakodynamiske effekter

Kvetiapin er aktivt i tester for antipsykotisk aktivitet, så som i 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-blokkade.

I prekliniske tester som predikerer ekstrapyramidale bivirkninger skiller kvetiapin seg fra konvensjonelle antipsykotika og viser en atypisk profil. Ved kronisk bruk forårsaker ikke kvetiapin 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 kvetiapin sees selektivitet for det limbiske system ved depolariserende blokkade av mesolimbiske nevroner, men ikke av nigrostriatale dopaminholdige nevroner. Kvetiapin har et meget lavt potensiale for å indusere dystoni hos haloperidolsensibiliserte eller ikke-sensibiliserte Cebus-aper både etter akutt og kronisk administrering (se pkt. 4.8).

#### Klinisk effekt

##### *Schizofreni*

I tre placebokontrollerte kliniske studier med schizofrenipasienter, der pasientene fikk ulike doser av kvetiapin, så man ingen forskjeller mellom Seroquel og placebo med hensyn til forekomst av ekstrapyramidale bivirkninger eller samtidig bruk av antikolinergika. Samme resultat ble sett i en placebokontrollert studie med faste doser av kvetiapin på mellom 75 mg og 750 mg daglig. Den langsiktige effekten av Seroquel IR ved forebygging av schizofrenitilbakefall er ikke bekreftet i kliniske blindstudier. I åpne studier av pasienter med schizofreni var kvetiapin effektivt i forhold til å opprettholde den kliniske forbedringen under kontinuasjonsbehandling hos pasienter som viste respons på den initielle behandlingen, noe som tyder på langsiktig effekt.

##### *Bipolar lidelse*

I fire placebo-kontrollerte studier hvor man så på Seroquel-doser opp til 800 mg per dag ved behandling av moderate til alvorlige maniske episoder, to i monoterapi og to i kombinasjon med litium eller divalproex, var det ingen forskjell mellom Seroquel- og placebo-gruppene med hensyn til EPS eller samtidig bruk av antikolinergika.

Ved behandling av moderate til alvorlige maniske episoder er det i to monoterapistudier vist at Seroquel har overlegen effekt sammenlignet med placebo i reduksjon av maniske symptomer ved uke 3 og 12. Det finnes ingen data fra langtidsstudier som viser effekt av Seroquel ved forebygging av nye maniske eller depressive episoder. Data på Seroquel i kombinasjon med divalproex eller litium ved akutte moderate til alvorlige maniske episoder ved uke 3 og 6 er begrenset, men kombinasjonsbehandlingen var godt tolerert. Det ble vist en tilleggseffekt ved 3 uker. En annen studie viste ingen tilleggseffekt ved 6 uker.

Hos respondere var gjennomsnittlig siste uke median dose av Seroquel ca 600 mg daglig og ca. 85 % av responderne lå i doseområdet 400-800 mg daglig.

I 4 kliniske studier med kvetiapin, av 8 ukers varighet for pasienter med moderate til alvorlige depressive episoder ved bipolar lidelse I eller 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 placebo behandling i forhold til depressive symptomer, men ikke i forhold til maniske symptomer.

I to kliniske studier omhandlende forebyggelse av nye episoder der Seroquel ble evaluert i kombinasjon med stemningsstabiliserende behandling hos pasienter med maniske, depressive eller blandede sykdomsepisoder, var kombinasjonen med Seroquel bedre enn stemningsstabiliserende monoterapi med hensyn til å øke tid til ny sykdomsepisode (manisk, blandet eller depressiv). Seroquel 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.

Kliniske studier har vist at Seroquel har effekt ved schizofreni og mani når det gis 2 ganger daglig, selv om kvetiapin har en halveringstid på ca 7 timer. Dette støttes ytterligere av PET-studier (positron emission tomography), som har vist at bindingen av kvetiapin til 5HT<sub>2</sub>- og D<sub>2</sub>-reseptorer vedvarer i inntil 12 timer. Sikkerhet og effekt ved doser over 800 mg daglig er ikke undersøkt.

#### Klinisk sikkerhet

I korttids placebokontrollerte kliniske studier av schizofreni og bipolar mani var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer på nivå med placebo (schizofreni: 7,8 % for kvetiapin og 8,0 % for placebo; bipolar mani: 11,2 % for kvetiapin og 11,4 % for placebo). Høyere forekomster av ekstrapyramidale symptomer ble sett hos pasienter behandlet med kvetiapin sammenlignet med pasienter som fikk placebo, i kortvarige, placebokontrollerte kliniske studier på unipolar depresjon (MDD) og

bipolar depresjon. I korttids placebokontrollerte kliniske studier på bipolar depresjon var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 8,9 % for kvetiapin sammenlignet med 3,8 % for placebo. I korttids placebokontrollerte kliniske monoterapistudier av unipolar depresjon, var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 5,4 % for Seroquel Depot og 3,2 % for placebo. I en korttids placebokontrollert monoterapistudie av eldre pasienter med unipolar depresjon, var den samlede forekomsten av ekstrapyramidale symptomer 9,0 % for Seroquel Depot og 2,3 % for placebo. Ved både bipolar depresjon og unipolar depresjon overskred ikke forekomsten av de enkelte bivirkningene (f.eks. akatisi, ekstrapyramidal lidelse, tremor, dyskinesi, dystoni, rastløshet, ufrivillige muskelkontraksjoner, psykomotorisk hyperaktivitet og muskelstivhet) 4 % i noen av behandlingsgruppene.

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

En 6-ukers randomisert studie av litium og Seroquel Depot versus placebo og Seroquel Depot hos 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 skjelvinger, 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 pasientene (8 %) i gruppen behandlet med litium som tilleggsbehandling vektøkning ( $\geq 7$  %) etter endt behandling sammenlignet med pasienter i gruppen med placebo som tilleggsbehandling (4,7 %).

Mer langvarige studier for forebygging av tilbakefall hadde en åpen fase (fra 4 til 36 uker), 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, 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 pasientene 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 ikke forekomsten av cerebrovaskulære bivirkninger per 100 pasientår høyere hos kvetiapin-behandlede pasienter enn hos pasienter som fikk placebo.

I alle kortvarige placebokontrollerte monoterapistudier med pasienter med en utgangsverdi for antall nøytrofiler på  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , var forekomsten av minst ett tilfelle av en endring i antall nøytrofiler  $< 1,5 \times 10^9/l$  på 1,9 % hos pasienter som fikk kvetiapinbehandling, 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, aktivt sammenlignende) med pasienter med en utgangsverdi av antall nøytrofiler på  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , var forekomsten av minst ett tilfelle av en endring av antall nøytrofiler  $< 1,5 \times 10^9/l$  var 2,9 % og til  $< 0,5 \times 10^9/l$  på 0,21 % hos pasienter som fikk kvetiapinbehandling.

Behandling med kvetiapin har blitt forbundet med doserelaterte fall i tyreoidahormon-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 T3 eller T4 og TSH i disse studiene var sjeldne, og de observerte endringene i tyreoidahormonnivåer var ikke forbundet med klinisk symptomatisk hypotyreoidisme. Reduksjonen av total og fritt T4 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 T4, 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) hos pasienter med schizofreni eller schizoaffectiv lidelse, var prosentandel pasienter med økt linseopasitet ikke høyere i Seroquel (4 %) sammenliknet med risperidon (10 %) hos pasienter med minst 21 måneders eksponering.

#### *Pediatrisk 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 tilleggsdiagnose. 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 totalskår (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 totalskår (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 totalskår. 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 forhøyede nivå av serumprolaktin ble rapportert med høyere frekvens hos barn og ungdom enn hos voksne pasienter (se pkt. 4.4 og 4.8). Med tanke på økt vekt, når justert for normal vekst over lang tid, ble en økning på minst 0,5 standardavvik fra baseline i kroppsmasseindeks (BMI) brukt som et mål på klinisk signifikant endring. 18,3 % av pasientene som ble behandlet med kvetiapin i minst 26 uker møtte dette kriteriet.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Ved peroral administrasjon absorberes kvetiapin godt og gjennomgår så en omfattende metabolisering. Biotilgjengeligheten av kvetiapin påvirkes ikke nevneverdig av samtidig matinntak. Maksimal molar konsentrasjon ved steady-state av den aktive metabolitten norkvetiapin er 35 % av det som er observert for kvetiapin.

Farmakokinetikken for kvetiapin og norkvetiapin er lineær for godkjent doseringsintervall.

### Distribusjon

Kvetiapin er ca. 83 % bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

Kvetiapin metaboliseres hovedsakelig i lever. Umetabolisert kvetiapin utgjør mindre enn 5 % uomdannet legemiddelrelatert stoff i urin eller avføring etter administrasjon av radioaktivt merket kvetiapin. *In-vitro* studier har vist at enzymet CYP3A4 er hovedansvarlig for cytokrom P450-mediert metabolisering av kvetiapin. Norkvetiapin dannes og elimineres primært via CYP3A4.

Ca. 73 % av radioaktivt materiale ble utskilt i urin og ca. 21 % i fæces.

Kvetiapin og flere av dets metabolitter (inkludert norkvetiapin) er funnet å være svake hemmere av humant cytokrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 aktivitet *in vitro*. *In vitro* CYP-hemming er kun sett ved konsentrasjoner ca. 5 til 50 ganger høyere enn det som observeres ved dosering 300-800 mg daglig hos mennesker. Basert på disse *in-vitro* resultatene, er det ikke trolig at samtidig tilførsel av kvetiapin og andre legemidler skulle gi en signifikant hemming av cytokrom P450 mediert metabolisering av legemidlene. Dyrestudier indikerer at kvetiapin kan indusere CYP 450 enzymer. I en spesifikk interaksjonsstudie i psykotiske pasienter ble det imidlertid ikke funnet økning i CYP 450 aktivitet etter administrering av kvetiapin.

### Eliminasjon

Halveringstiden for kvetiapin og norkvetiapin er henholdsvis ca. 7 og 12 timer. Den gjennomsnittlige molare dosefraksjonen av fritt kvetiapin og den aktive humane plasmametabolitten norkvetiapin er < 5 % utskilt i urinen.

### *Spesielle pasientgrupper*

#### Kjønn

Kinetikken for kvetiapin er ikke forskjellig hos menn og kvinner.

#### Eldre

Clearance hos eldre er i gjennomsnitt ca. 30 til 50 % lavere i forhold til voksne i alderen 18 til 65 år.

### Nedsatt nyrefunksjon

Plasmaclearance reduseres i gjennomsnitt med ca. 25 % hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), men de individuelle clearance verdiene ligger likevel innenfor normalområdet.

### Nedsatt leverfunksjon

Plasmaclearance reduseres i gjennomsnitt med ca. 25 % hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (stabil alkoholcirrhose). Da kvetiapin i stor grad metaboliseres i lever, kan det forventes høyere plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det kan være aktuelt med dosejustering for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

### Pediatrisk 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 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<sub>max</sub> hos barn var i det øvre sjiktet av observasjonene som ble gjort hos voksne. AUC og C<sub>max</sub> 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.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Gentoksisitet ble ikke observert i en serie in vitro og in vivo gentoksisitetsstudier. Hos laboratoriedyr ved klinisk relevante 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, senking av plasmanivå av T<sub>3</sub>, samt fall i hemoglobinkonsentrasjon 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 tydelige 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 precoatalt 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 Hjelpestoffer**

#### Kjerne

Povidon

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Natriumstivelseglykolat (type A)

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

### Drasjering

Hypromellose 2910

Makrogol 400

Titandioksid (E 171)

Jernoksid, gult (E 172) (25 mg, 100 mg og 150 mg tabletter)

Jernoksid, rødt (E 172) (25 mg tabletter)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/aluminium blister.

### Pakningsstørrelser

Blister:

| <b>Tablettstyrke</b>                              | <b>Innhold i pakningen</b> | <b>Blistere</b>                                   |
|---------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>25 mg tabletter</b>                            | 6 tabletter                | 1 blister à 6 tabletter                           |
|                                                   | 20 tabletter               | 2 blister à 10 tabletter                          |
|                                                   | 30 tabletter               | 3 blister à 10 tabletter                          |
|                                                   | 50 tabletter               | 10 blister à 5 tabletter                          |
|                                                   | 50 tabletter               | 5 blister à 10 tabletter                          |
|                                                   | 60 tabletter               | 6 blister à 10 tabletter                          |
|                                                   |                            | 12 blister à 5 tabletter                          |
| <b>100 mg, 150 mg, 200 mg og 300 mg tabletter</b> | 100 tabletter              | 10 blister à 10 tabletter                         |
|                                                   | 10 tabletter               | 1 blister à 10 tabletter                          |
|                                                   | 20 tabletter               | 2 blister à 10 tabletter                          |
|                                                   | 30 tabletter               | 3 blister à 10 tabletter                          |
|                                                   | 50 tabletter               | 10 blister à 5 tabletter                          |
|                                                   | 50 tabletter               | 5 blister à 10 tabletter                          |
|                                                   | 60 tabletter               | 6 blister à 10 tabletter                          |
|                                                   | 90 tabletter               | 9 blister à 10 tabletter                          |
|                                                   | 100 tabletter              | 10 blister à 10 tabletter                         |
|                                                   | 120 tabletter              | 12 blister à 10 tabletter (bare 150 mg og 300 mg) |
|                                                   | 180 tabletter              | 18 blister à 10 tabletter (bare 150 mg og 300 mg) |
|                                                   | 240 tabletter              | 24 blister à 10 tabletter (bare 150 mg og 300 mg) |

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

25 mg: 02-1435

100 mg: 02-1436

150 mg: 02-1437

200 mg: 02-1438

300 mg: 02-1439

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. februar 2003

Dato for siste fornyelse: 23. november 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

01.12.2023