

Vejledning til ordinerende læge

Biquetan depottabletter (quetiapin)

For fuldstændig ordineringsvejledning henvises til produktresuméet/indlægssedlen for lægemidler, der indeholder quetiapin, som fås på henholdsvis www.produktresume.dk og www.indlaegssedel.dk

Denne ordinerende vejledning er udgivet af

STADA Nordic ApS
Marielundvej 46A
2730 Herlev
Danmark

Indholdsfortegnelse

1. Indikation og (forkert) dosering
2. Recept på quetiapin til behandling af større depressive episoder ved bipolar lidelse
 - a. Doseringsplan
 - b. Ekstrapyramidale symptomer (EPS)
 - c. Somnolens (døsighed) og svimmelhed
3. Metabolisk risiko
4. Off-label-brug

herunder foranstaltninger til at reducere risiciene ved behandlingen. Disse sikkerhedsanvisninger supplerer produktresuméet⁽¹⁾.

Denne vejledning til brug af quetiapin er udarbejdet som en del af lovkravene. Dette informationsmateriale er derfor en obligatorisk del af markedsføringstilladelsen for at sikre, at sundhedspersoner, der ordinerer eller anvender quetiapin, er bekendt med og tager hensyn til de specifikke sikkerhedskrav.

Følg disse sikkerhedsanvisninger ud over produktresuméet⁽¹⁾.

- Informer patienter, deres familier og deres pårørende om fordelene og risiciene i forbindelse med behandling med quetiapin og rådgiv dem i dens passende brug.
- Instruer patienterne i at læse indlægssedlen omhyggeligt.
- Hjælp dem med at forstå indholdet.
- Giv dem mulighed for at diskutere indholdet af indlægssedlen og få svar på de spørgsmål, de måtte have.
- Råd dem til at kontakte ordinerende læge, hvis der opstår problemer under behandling med quetiapin.

Hvilke generelle råd skal du være opmærksom på, når du bruger Biquetan depottabletter som tillægsbehandling til depressive episoder hos patienter med svær depressiv lidelse?

- Biquetan bør altid ordineres som et supplement til et antidepressivt middel, da Biquetan er ikke godkendt som monoterapi mod depression.
- Biquetan bør kun anvendes som tillægsbehandling til patienter, der har haft et suboptimalt respons på antidepressiv monoterapi.
- Bemærk, at i modsætning til Biquetan depottabletter er quetiapin med øjeblikkelig frigivelse ikke indiceret som supplerende behandling for depressive episoder hos patienter med svær depressiv lidelse.

Hvilke generelle råd skal du følge, når du doserer quetiapin og depottabletter?

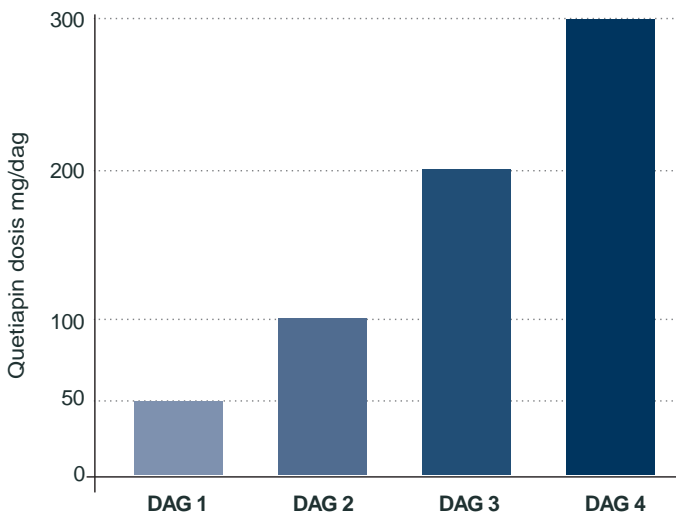
- Der er forskellige doseringsplaner for hver indikation. Det skal derfor sikres, at patienterne informeres klart om den passende dosis for deres tilstand.
- Informer patienterne om, at til behandling af **skizofreni** skal quetiapin filmovertrukne tabletter tages **to gange dagligt**, og også til behandling af **maniske episoder** forbundet med bipolar lidelse bør quetiapin tages **to gange dagligt**. Til behandling af **depressive episoder** i bipolar lidelse bør quetiapin tages **en gang dagligt** ved sengetid. Quetiapin filmovertrukne tabletter kan tages uafhængigt af måltider.
- Informer patienterne om, at Biquetan **depottabletter skal tages en gang dagligt ved sengetid og uden mad**. Tabletterne skal synkes hele og må ikke deles, knuses eller tygges.

DEPRESSIVE EPISODER ved BIPOLAR sygdom

2A) DOSERINGSPLAN

Dosistitrering skal ske jf. tabellen nedenfor, så den daglige dosis på 300 mg nås på 4. behandlingsdag:

Tabel 1: Doseringsregime af quetiapin



- Doseringen og den nødvendige daglige dosis er den samme for quetiapin tabletter med forlænget frigivelse og filmovertrukne tabletter
- Quetiapin bør tages 1 gang dagligt ved sengetid
- Bemærk, at kun få patienter har gavn af en stigning i den daglige dosis til 600 mg; For yderligere oplysninger henvises til pkt. 5.1 i produktresuméet
- Behandling med doser højere end 300 mg bør ordineres af en læge med erfaring i behandling af bipolar lidelse
- Om nødvendigt kan dosisreduktion til 200 mg overvejes i tilfælde af toleranceproblemer

2B) EKSTRAPYRAMIDALE SYMPTOMER (EPS)

I placebokontrollerede kliniske studier med voksne patienter var quetiapin forbundet med en forhøjet forekomst af ekstrapyramidale symptomer (EPS) sammenlignet med placebo hos patienter behandlet for større depressive episoder ved bipolar lidelse. (Se pkt. 4.4. i produktresuméet).

EPS er klassificeret som en bivirkning, der forekommer meget almindeligt (dette betyder i flere end 10 % af patienterne (Se pkt. i produktresuméet).

Der er rapporteret en øget forekomst af ekstrapyramidale symptomer **hos patienter behandlet med antipsykotika, herunder quetiapin**, på grund af **alvorlige depressive episoder ved bipolar sygdom og depressive sygdomme (episoder med alvorlig depression)**. Dette er mest sandsynligt at forekomme i de første par uger af behandlingen.

Patienter skal overvåges nøje, især i begyndelsen af behandlingen, for følgende symptomer og planlægning af en hurtig opfølgingsaftale:

- Akatisi (ubehagelig eller generende rastløshed og et behov for at bevæge sig så ofte, manglende evne til at sidde eller stå stille).

Enhver stigning i dosis kan føre til forværring af symptomerne hos patienter, der allerede har udviklet EPS.

2C) SOMNOLENS (døsighed) OG SVIMMELHED

Udtrykket somnolens (døsighed) refererer til alle bivirkninger, der potentielt er forbundet med somnolens (disse er somnolens, sedation, sløvhed og træghed). Behandling med quetiapin har været forbundet med døsighed og relaterede symptomer, som f.eks. sedation. I kliniske studier til behandling af patienter med bipolar depression var debut normalt inden for de første 3 dage af behandlingen og var overvejende af mild til moderat intensitet (se pkt. 4.4. i produktresuméet)

Patienter, der oplever døsighed af svær intensitet, kan have behov for hyppigere kontakt i minimum 2 uger fra indtræden af somnolens, eller indtil symptomer forbedres og behandlings seponering skal overvejes. (se pkt. 4.4. i produktresuméet)

Somnolens er klassificeret som en bivirkning, der forekommer meget almindeligt (dette betyder i højere grad end 10 % af patienterne (se pkt. 4.8. i produktresuméet)

I den indledende dosistitreringsperiode er bivirkningerne døsighed og svimmelhed samt lignende symptomer, såsom sedation, blandt de hyppigst rapporterede bivirkninger.

Derfor bør du i begyndelsen af behandlingen påpege følgende aspekter for din patient:

Døsighed

- Døsighed kan forekomme, oftest i løbet af de første to uger af behandlingen, og forsvinder normalt ved fortsat administration.
- I kliniske studier med patienter med bipolar depression og svær depressiv lidelse indtrådte symptomerne normalt inden for de første tre dage og var overvejende mild til moderat intensitet.
- Patienter, der oplever signifikant døsighed, kan have behov for hyppigere kontakt med en læge i mindst 2 uger fra døsighedens begyndelse, eller indtil symptomerne aftager, og seponering af behandlingen kan overvejes.

Svimmelhed:

- Svimmelhed kan forekomme som følge af ortostatisk hypotension, især i den indledende dosistitreringsperiode og under dosisjustering
- Døsighed og svimmelhed kan øge forekomsten af skader som følge af ulykke (fald). Informer dine patienter om disse mulige bivirkninger og rådgiv dem til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før de er opmærksomme på de mulige bivirkninger af quetiapin.

- Følgende er et resumé af de kendte bivirkninger af quetiapin i systemorganklassen "Nervesystemet":
 - Svimmelhed (meget almindelig ($\geq 1/10$))
 - Døsighed (meget almindelig ($\geq 1/10$))
 - Hovedpine (meget almindelig ($\geq 1/10$))
 - Ekstrapyramidale symptomer (meget almindelige ($\geq 1/10$))
 - Dysartri (almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$))
 - Krampeanfald (ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$))
 - Restless legs syndrom (ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$))
 - Tardiv dyskinesi (ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$))
 - Synkope (ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$))

METABOLISK RISIKO

3

Hvilke metaboliske parametre skal du overvåge hos patienter, der tager quetiapin?

Vægtøgning

-Vægtøgning er blevet rapporteret hos patienter, der er blevet behandlet med quetiapin, og det bør overvåges og administreres på passende klinisk vis og i overensstemmelse med anvendt antipsykotiske retningslinjer⁽²⁾.

Lipid forandringer

-Forøgelser i triglycerider, LDL og total kolesterol og fald i HDL-kolesterol har været observeret i kliniske studier med quetiapin. Lipidforandringer bør behandles klinisk passende.

Hyperglykæmi og diabetes

- Hyperglykæmi og/eller udvikling eller forværring af diabetes er lejlighedsvis forbundet med ketoacidose eller koma er blevet rapporteret sjældne, inklusive nogle dødelige tilfælde (se pkt. 4.8 i produktresuméet). I nogle tilfælde er en tidligere stigning i kropsvægt blevet rapporteret, hvilket kan være disponerende faktor. Passende klinisk monitorering er tilrådelig i overensstemmelse med anvendt antipsykotiske retningslinier.

Metaboliske risikofaktorer

- Patienter, der behandles med ethvert antipsykotisk middel, inklusive quetiapin, skal observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed) og patienter med diabetes mellitus eller med risikofaktorer for diabetes mellitus bør overvåges regelmæssigt for forværring af glukose kontrol. Vægten bør overvåges regelmæssigt.

- På grund af de observerede ændringer i vægt, blodsukker og lipider set i kliniske studier, kan der være en mulig forværring af den metaboliske risikoprofil hos individuelle patienter, som skal håndteres klinisk passende.

Vægtøgning og ændringer i metaboliske parametre er kendte bivirkninger ved behandling med antipsykotiske lægemidler, herunder quetiapin hos patienter med psykisk sygdom. Under behandling med atypiske antipsykotika er det derfor vigtigt at støtte patientens fysiske sundhed på lang sigt.

Følgende parametre er yderst vigtige:

- Tidlig identifikation af modificerbare risikofaktorer (fedme, rygning, hypertension, forhøjede fedtniveauer, risikofaktorer for diabetes mellitus, fysisk aktivitet)
- Overvågning for yderligere udvikling af metaboliske bivirkninger
- Håndtering af metaboliske bivirkninger

Tilstrækkelig klinisk monitorering af dine patienter anbefales i overensstemmelse med de anvendte antipsykotiske retningslinjer⁽²⁾.

Udfør følgende regelmæssige kontroller (i starten af behandlingen og under hele behandlingen) (se også tabellen i slutningen af dette afsnit):

- Kontroller patientens **vægt** regelmæssigt.
 Ud over rutinemæssig overvågning af vægten under kontrollen bør du motivere dine patienter til at veje sig regelmæssigt derhjemme og skrive deres vægt ned.
- Kontroller regelmæssigt dine patienters **faste P-glukose** (diabetescreening).
 Hyperglykæmi kan forekomme hos patienter behandlet med quetiapin og kan føre til udvikling eller forværring af diabetes (undertiden forbundet med ketoacidose eller koma), herunder nogle dødelige tilfælde. I nogle tilfælde er der rapporteret tidligere vægtøgning, som kan være en disponerende faktor.
 - Undersøg derfor regelmæssigt dine patienter med allerede eksisterende diabetes mellitus eller risikofaktorer for diabetes mellitus for en forringelse af glykæmisk regulering og overvåg regelmæssigt kropsvægten.
 - Informer dine patienter om mulige tegn og symptomer på hyperglykæmi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed) og spørg om dem under kontroller. Instruer din patient om at konsultere en læge, hvis de relevante symptomer opstår.
- Kontroller din patients **faste blodsukker** (triglycerider) regelmæssigt.
- Kontroller regelmæssigt dine patienters **kolesterol koncentration** (totalt kolesterol, LDL-kolesterol og HDP-kolesterol).

Metaboliske risikofaktorer:

Bemærk, at under behandling med quetiapin kan den enkelte patient opleve forværring af deres metaboliske risikoprofil, som bør håndteres som klinisk relevant. Ud over regelmæssig kontrol, bør patienten opfordres samt rådgives til at spise sundt og motionere regelmæssig.

Ved behandlingsopstart samt efter 2, 4, 8 og 12 uger skal lægen foretage og journalføre målingerne listet i Tabel 2. Ved længerevarende behandling foretages målingerne mindst en gang årligt.

Efter hver monitorering skal speciallægen i psykiatri, der aktuelt har patienten i behandling, tage stilling til den fortsatte medikamentelle behandling.

Der skal som minimum foretages nedenstående undersøgelser i det regi, hvor den videre behandling og efterkontrol er aftalt.

Tabel 2: Monitoreringstabel

	Før behandling	2 uger	4 uger	8 uger	12 uger	Årligt
Anamnese	+	+	+	+	+	+
Vægt	+	+	+	+	+	+
BMI	+	+	+	+	+	+
Taljeomfang	+					+
Blodtryk	+				+	+
HbA1c	+				+	+
Plasma lipider	+	+			+	+
EKG	+	+			+	+

Følgende kendte bivirkninger i organklassen "Metabolisme og ernæring" for quetiapin:

- Stigning i serum triglyceridniveauer (meget almindelig ($\geq 1/10$))

- Forhøjet totalt kolesterol (hovedsageligt LDL-kolesterol) (meget almindelig ($\geq 1/10$))
- Reduceret HDL-kolesterol (meget almindelig ($\geq 1/10$))
- Vægtøgning (meget almindelig ($\geq 1/10$))
- Øget appetit (almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$))
- Blodsukkerniveau forhøjet til hyperglykæmi (almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$))
- Hyponatriæmi (ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$))
- Diabetes mellitus (ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$))
- Forværring af eksisterende diabetes (ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$))
- Metabolisk syndrom (sjælden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$))

OFF-LABEL BRUG

4

Der er debat om **off-label-brug** af lægemidler. Læger påpeger, at off-label ordinerer har sin plads i medicinsk praksis, men de anerkender også, at brug af et off-label lægemiddel kan øge risikoen for retssager, hvis patienten oplever bivirkninger. Psykofarmaka er blandt de mest almindelige lægemidler, der ordineres off-label, og deres anvendelse til børn er et særligt problem.

Data fra undersøgelser og caserapporter om off-label brug af atypiske antipsykotika såsom quetiapin er tilgængelige for følgende psykiske lidelser:

- Angstlidelser (såsom panikangst; generaliseret angstlidelse)
- Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
- Delirium
- Demens hos ældre
- Spiseforstyrrelser
- Impulskontrolforstyrrelse (såsom trichotillomani)
- Alvorlig depressiv lidelse (Quetiapin, Stada, filmovertrukne tabletter og som monoterapi med Biquetan depottabletter)
- Personlighedsforstyrrelse
- Posttraumatisk stresslidelse (PTSD)
- Psykiske og adfærdsmæssige forstyrrelser forårsaget af psykotrope stoffer (stofmisbrug)
- Søvnforstyrrelser (såsom søvnløshed)
- Tourettes syndrom
- Obsessiv-kompulsiv lidelse (OCD)

Baseret på **sundhedsforskning og kvalitet (AHRQ)⁽³⁾ i 2011** (opdateret i 2016) var atypiske antipsykotika ikke effektive til behandling af spiseforstyrrelser eller personlighedsforstyrrelser. Resultaterne understøtter ikke brugen af atypiske antipsykotika til behandling af afhængighed, og data var utilstrækkelige til brugen af disse lægemidler til søvnløshed.

- Vær velinformeret om lægemidlet, dets oprindeligt godkendte brug og den nye off-label brug, herunder de potentielle risici og komplikationer, bivirkninger og kontraindikationer ved dets anvendelse.
- Undersøg, om den foreslåede brug af lægemidlet er en off-label brug.
- Skriv lægemidlet, som det fremgår af produktresuméet.
- Udfør en grundig gennemgang af patientens sygehistorie og patientens fysiske tilstand.
- Informerer patienten om lægemidlet.
- Beskriv detaljerne i behandlingen i almindelige termer eller udtryk, der er lette for patienten at forstå.

- Overvåg bivirkninger under behandling med quetiapin.
- Overvej de mulige konsekvenser af bivirkninger, inden behandlingen med quetiapin påbegyndes.

Off-label brug af quetiapin bør frarådes, da det giver anledning til bekymring, når det anvendes til patienter på lang sigt (dvs. tardiv dyskinesi, metaboliske komplikationer), modstridende rapporter om dets indvirkning på ikke-godkendte indikationer og mangel på relevant dokumentation.

REFERENCER

- (1) Produktresumé for Biquetan depottabletter og Quetiapin Stada filmovertrukne tabletter: www.produktresume.dk
- (2) Vejledning om behandling med psykofarmaka af voksne med psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser. VEJ nr 9697 af 10/09/2024
<https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2024/9697>
- (3) Maher et al, Summary of the Comparative Effectiveness Review on off-label use of Atypical Antipsychotics; Journal of managed care pharmacy: JMCP." J Manag Care Pharm. 2012 Jun; 18(5 Suppl B): S1-20 is supplemented by an update of the AHRQ, found at <https://search.ahrq.gov/search?q=Summary+of+the+Comparative+Effectiveness+Review+on+off-label+use+of+Atypical+Antipsychotics>