

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Quetiapine Alvogen 25, 100, 150, 200, 300 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25, 100, 150, 200, 300 mg af quetiapini (sem quetiapin fúmarat).

Hjálparefni með þekkta verkun

25 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af laktósa og 0,031 mg af Sunset Yellow FCF (E110).

100 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60.1 mg af laktósa og 0,12 mg af Sunset Yellow FCF (E110).

150 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90.2 mg af laktósa.

200 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 113 mg af laktósa.

300 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 179 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

25 mg: Ljósappelsínugul, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með „25“ ígreipt á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

100 mg: Ljósappelsínugul, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með „100“ ígreipt á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

150 mg: Ljósugul, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með „150“ ígreipt á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

200 mg: Hvít til beinhvít, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með „200“ ígreipt á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

300 mg: Ljósugul, hylkislag, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með „300“ ígreipt á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Quetiapine Alvogen er ætlað sem:

- meðferð við geðklofa
- meðferð við geðhvarfasýki:
 - meðferð við miðlungi miklum til alvarlegum oflætislotum í geðhvarfasýki.
 - meðferð við alvarlegum þunglyndislotum í geðhvarfasýki.
 - til að fyrirbyggja endurkomu oflætis- eða þunglyndislotu hjá sjúklingum með geðhvarfasýki sem hafa áður svarað meðferð með quetiapini.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Mismunandi skammtaleiðbeiningar eiga við hverja ábendingu. Því þarf að tryggja að sjúklingar fái skýrar upplýsingar um viðeigandi skammt fyrir þeirra sjúkdóm.

Fullorðnir

Til meðferðar við geðklofa

Til meðferðar við geðklofa á að gefa quetiapín tvisvar á dag. Heildarskammtur á dag fyrstu fjóra daga meðferðar er 50 mg (dagur 1), 100 mg (dagur 2), 200 mg (dagur 3) og 300 mg (dagur 4).

Frá fjórða degi á að breyta skammti smám saman í venjulegan virkan skammt, sem er á bilinu 300 til 450 mg/dag. Ef þörf krefur má breyta skammtinum frekar, háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings, innan skammtabilsins 150 til 750 mg/dag.

Til meðferðar á miðlungi miklum til alvarlegum oflætislotum í geðhvarfasýki

Til meðferðar á oflætislotum í tengslum við geðhvarfasýki á að gefa quetiapín tvisvar á dag. Heildarskammtur á dag fyrstu fjóra daga meðferðar er 100 mg (dagur 1), 200 mg (dagur 2), 300 mg (dagur 3) og 400 mg (dagur 4). Frekari skammtabreytingar í allt að 800 mg/dag á degi 6 á að gera með því að auka skammt í mesta lagi um 200 mg/dag.

Skammtinum má breyta í samræmi við klíníska svörun og þol viðkomandi sjúklings, innan skammtabilsins 200 til 800 mg/dag. Skammtur sem gefur verkun er venjulega á skammtabilinu 400 til 800 mg/dag.

Til meðferðar við alvarlegum þunglyndislotum í geðhvarfasýki

Quetiapín skal gefa einu sinni á dag, að kvöldi. Heildarskammtur á dag fyrstu fjóra daga meðferðar er 50 mg (dagur 1), 100 mg (dagur 2), 200 mg (dagur 3) og 300 mg (dagur 4). Ráðlagður dagsskammtur er 300 mg. Í klínískum rannsóknum sáust engin viðbótaráhrif hjá þeim sem fengu 600 mg á dag samanborið við þá sem fengu 300 mg (sjá kafla 5.1). Ávinningur getur komið fram við 600 mg skammt hjá einstaka sjúklingi. Meðferð með stærri skammti en 300 mg skal hafin af læknum með reynslu af meðferð geðhvarfasýki. Klínískar rannsóknir hafa gefið til kynna að íhuga megi að minnka skammt í allt að 200 mg hjá einstaka sjúklingi ef grunur um þolmyndun vaknar.

Til að koma í veg fyrir endurkomu geðhvarfasýki

Til að koma í veg fyrir endurkomu oflætis, þunglyndis eða blandaðra lotna í geðhvarfasýki eiga sjúklingar sem svarað hafa meðferð með quetiapíni að halda áfram meðferð með sama skammti. Aðlaga má skammtinn eftir klínískri svörun og þoli hvers sjúklings fyrir sig, á skammtabilinu 300 til 800 mg/dag, gefið tvisvar á dag. Mikilvægt er í viðhaldsmeðferð að nota minnsta virkan skammt.

Aldraðir

Eins og við á um önnur geðrofslyf skal gæta varúðar við notkun quetiapíns hjá öldruðum, einkum við upphaf meðferðar. Verið getur að breyta þurfi skammti hægar og lækningalegur dagsskammtur getur verið minni en hjá yngri sjúklingum en það er háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings. Úthreinsun quetiapíns úr plasma var að meðaltali um 30-50% hægari hjá öldruðum en hjá yngri sjúklingum.

Verkun og öryggi hefur ekki verið metin hjá sjúklingum eldri en 65 ára með þunglyndislotur þegar um er að ræða geðhvarfasýki.

Börn

Ekki er mælt með notkun quetiapíns fyrir börn og unglínga yngri en 18 ára, þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Fyrirliggjandi gögn úr klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu má finna í köflum 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynlegt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Umbrot quetiapíns í lifur eru mikil. Því skal gæta varúðar við notkun quetiapíns hjá sjúklingum með þekkta skerðingu á lifrastarfsemi, sérstaklega í upphafi meðferðar.

Hjá sjúklingum með þekkta skerðingu á lifrarstarfsemi á upphafsskammtur að vera 25 mg/dag. Auka má skammtinn daglega um 25-50 mg/dag þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörum og einstaklingsbundnu þoli sjúklingsins.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Quetiapine Alvogen má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota cytochrom P450 3A4 hemla, svo sem HIV-próteasa hemla, azól-sveppalyf, erythromycin, clarithromycin og nefazodon, samhliða quetiapini (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem margar ábendingar eru fyrir notkun quetiapins skal hafa í huga öryggi lyfsins m.t.t. greiningar hvers sjúklings fyrir sig og skammtsins sem gefinn er.

Börn

Ekki er mælt með notkun quetiapins fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára, þar sem ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar sem styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Samkvæmt þekktum öryggisupplýsingum (safety profile) úr klínískum rannsóknum með quetiapini hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8) voru ákveðnar aukaverkanir algengari hjá börnum og unglungum samanborið við fullorðna (aukin matarlyst, aukning prólaktíns í sermi, uppköst, nefslímubólga og yfirlið), eða getur haft aðrar afleiðingar fyrir börn og unglunga (utanstrýtueinkenni og pirringur) og ein aukaverkun hafði ekki komið fram hjá fullorðnum (hækkaður blóðþrýstingur). Hjá börnum og unglungum hafa einnig komið fram breytingar á prófum á starfsemi skjaldkirtils.

Enn fremur hafa langtíma áhrif meðferðar á vöxt og þroska ekki verið rannsökuð lengur en í 26 vikur. Langtíma áhrif á vitsmunapróska og hegðun eru ekki þekkt.

Í klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, hjá börnum og unglungum, var quetiapin tengt aukinni tíðni utanstrýtueinkenna samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð við geðklofa, oflæti í geðhvarfasýki og þunglyndi í geðhvarfasýki (sjá kafla 4.8).

Sjálfsvíg/hugsanir tengdar sjálfsvígi eða klínísk versnun

Þunglyndi í geðhvarfasýki er tengt aukningu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdir atburðir). Þessi áhætta er til staðar þar til merkjanlegum bata er náð. Þar sem ekki er víst að bati náist á fyrstu vikum meðferðar skal fylgjast vel með sjúklingum þar til bati kemur fram. Samkvæmt almennri klínískri reynslu getur hættan á sjálfsvígum aukist við upphaf bata.

Að auki skulu lækna hafa í huga hugsanlega hættu á sjálfsvígstengdum atburðum eftir að notkun quetiapins er hætt snögglega, með tillit til þekktra áhættuþátta sjúkdómsins sem meðhöndlaður er. Aðrir geðsjúkdómar, sem quetiapini er ávísað við, geta einnig tengst aukinni hættu á sjálfsvígstengdum hugsunum eða hegðun. Að auki geta þessir geðsjúkdómar verið samverkandi alvarlegum þunglyndislotum. Varúðarráðstafanir sem eiga við þegar sjúklingar með alvarlegar þunglyndislotur eru meðhöndlaðir eiga því einnig við þegar sjúklingar með aðra geðræna kvilla eru meðhöndlaðir.

Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengdar hugsanir eða hegðun, eða sjúklingar sem tjá verulega miklar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð hefst, eru líklegri til að hugsa um sjálfsvíg eða reyna sjálfsvíg og fylgjast skal vel með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóm, sýndi aukna hættu á sjálfsvígshögðun með þunglyndislyfjum samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingum, og sérstaklega sjúklingum í áhættuhópi meðan á meðferð stendur, sérstaklega í upphafi meðferðar og eftir að skömmtum er breytt. Upplýsa skal sjúklinga (og þá sem annast um þá) um nauðsyn þess að fylgjast vel með einkennum um klíníska versnun af einhverju tagi, sjálfsvígshæðun eða sjálfsvígshugsanir og óvenjulegar breytingar á hegðun, sem og nauðsyn þess að ráðfæra sig strax við lækni ef þessi einkenni koma fram.

Í styttri klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, hjá sjúklingum með geðhvarfasýki með alvarlegum þunglyndislotum, kom fram aukin hætta á sjálfsvígstengdum atburðum hjá ungum fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) sem meðhöndlaðir voru með quetiapini (3%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (0%).

Áhrif á efnaskipti

Vegna hættu á versnun á efnaskiptamynstri, þ. á m. breyting á þyngd, blóðsykri (sjá blóðsykurhækkun) og lípíðum, sem kom fram í klínískum rannsóknum, skal meta efnaskiptagildi sjúklings við upphaf meðferðar og svo mæla þau reglulega meðan á meðferð stendur. Versnun á þessum gildum skal meðhöndla klínískt eins og við á (sjá einnig kafla 4.8).

Utanstrýtueinkenni

Í klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum, var quetiapin tengt aukinni tíðni utanstrýtueinkenna samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð við alvarlegum þunglyndislotum í geðhvarfasýki (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Notkun quetiapins hefur verið tengd hvíldaróþoli (akathisia), sem einkennist af eirðarleysi sem veldur huglægum óþægindum eða streitu, og þörf fyrir að vera á hreyfingu, sem oft veldur því að sjúklingurinn er ófær um að sitja eða standa kyrr. Þetta er líklegast til að gerast á fyrstu vikum meðferðar. Hjá sjúklingum með þessi einkenni getur verið skaðlegt að auka skammt.

Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia)

Ef vart verður vísbendinga eða einkenna um síðkomna hreyfitruflun á að íhuga minnkun skammts eða að hætta notkun quetiapins. Einkenni um síðkomna hreyfitruflun geta versnað eða jafnvel komið fram eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.8).

Svefnhöfgi og svimi

Meðferð með quetiapini hefur verið tengd við svefnhöfga og tengd einkenni, eins og sljóleika (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum, á meðferð sjúklinga með þunglyndi vegna geðhvarfasýki, hófust þessi einkenni venjulega á fyrstu þremur dögum meðferðar og voru aðallega væg eða í miðlungi mikil. Sjúklingar sem finna fyrir miklum svefnhöfga geta þurft á tíðara eftirliti að halda í að minnsta kosti 2 vikur frá upphafi svefnhöfga, eða þar til einkenni ganga til baka og hafa verður í huga hvort hætta þurfi meðferð.

Réttstöðuprýstingsfall

Meðferð með quetiapini hefur verið tengd við réttstöðuprýstingsfall og svima í tengslum við það (sjá kafla 4.8) sem, líkt og svefnhöfgi, byrjar yfirleitt þegar verið er að auka skammt í upphafi meðferðar. Slíkt gæti aukið líkurnar á slysi (falli), sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar eiga því að sýna varúð þar til þeir þekkja hugsanleg áhrif lyfsins.

Gæta skal varúðar við notkun quetiapins hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúkdóm í heilaæðum eða aðra sjúkdóma sem valda hættu á lágþrýstingi. Ef réttstöðuprýstingsfall kemur fram, skal íhuga minnkun skammts eða hægari skammtaaðlögun, sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi hjarta- eða æðasjúkdóma.

Kæfisvefnshéilkenni (sleep apnoea syndrome)

Tilkynnt hefur verið um kæfisvefnshéilkenni hjá sjúklingum sem nota quetiapin. Nota skal quetiapin með varúð hjá sjúklingum sem eru á samhliðameðferð með lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið og hafa sögu um kæfisvefn eða eru í hættu á að fá kæfisvefn, t.d. þeir sem eru í yfirþyngd/ofþyngd.

Krampar (flog)

Í klínískum samanburðarrannsóknum var enginn munur á tíðni krampa hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapini eða lyfleysu. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um tíðni krampa hjá sjúklingum með sögu um flogaveiki. Eins og við á um önnur geðrofslyf, er mælt með að gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með sögu um krampa (sjá kafla 4.8).

Illkynja sefunarheilkenni

Illkynja sefunarheilkenni hefur verið tengt meðferð með geðrofslyfjum, þ.m.t. quetiapini (sjá kafla 4.8). Klínísk einkenni eru m.a. ofurhiti, breytt andlegt ástand, vöðvastífni, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu og hækkun á gildi kreatín kínasa. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun quetiapins og veita viðeigandi meðferð.

Serótónínheilkenni

Samhliða gjöf Quetiapine Alvogen og annarra serótónínvirkra lyfja, svo sem MAO-hemla, sértækra serótónín endurupptökuhemla (SSRI-lyfja), serótónín-noradrenalín endurupptökuhemla (SNRI-lyfja) eða þríhringlaga þunglyndislyfja, getur leitt til serótónínheilkennis sem getur verið lífshættulegt (sjá kafla 4.5).

Ef klínísk þörf er á samhliða meðferð með öðrum serótónínvirkum lyfjum er ráðlagt að hafa náið eftirlit með sjúklingnum, sérstaklega þegar meðferð er hafin og skammtaaukningu. Einkenni serótónínheilkennis geta falið í sér breytingar á geði, óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu, óeðlilega tauga- og vöðvastarfsemi og/eða einkenni frá meltingarvegi.

Ef grunur leikur á um serótónínheilkenni skal íhuga að minnka skammta eða stöðva meðferð, allt eftir alvarleika einkennanna.

Alvarleg daufkyrningafæð (neutropenia) og kyrningahráp

Tilkynnt hefur verið um alvarlega daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga $<0,5 \times 10^9/l$) í klínískum rannsóknum með quetiapini. Flest tilvik alvarlegrar daufkyrningafæðar hafa komið fram innan nokkurra mánaða frá upphafi meðferðar með quetiapini. Engin augljós tengsl voru við skammtastærð. Eftir markaðssetningu lyfsins komu fram nokkur banvæn tilvik. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir daufkyrningafæð eru meðal annars undirliggjandi lítill fjöldi hvítra blóðkorna (white blood cell count; WBC) og saga um daufkyrningafæð af völdum lyfja. Hins vegar komu sum tilvik fram hjá sjúklingum sem ekki höfðu undirliggjandi áhættuþætti. Hætta á meðferð með quetiapini hjá sjúklingum með fjölda daufkyrninga $<1,0 \times 10^9/l$. Fylgjast skal með vísbendingum um sýkingu hjá sjúklingum og fylgjast með fjölda daufkyrninga (þar til þeir fara yfir $1,5 \times 10^9/l$) (sjá kafla 5.1).

Íhuga skal daufkyrningafæð hjá sjúklingum með sýkingu og hita, sérstaklega þegar augljósir áhættuþættir eru ekki til staðar og skal meðhöndla á klínískt viðeigandi hátt.

Ráðleggja skal sjúklingum að láta vita um leið og þeir fá einkenni sem samræmast kyrningahrapi eða sýkingu (t.d. hiti, máttleysi, svefnhöfgi og særindi í hálsi) einhvern tíma meðan á quetiapinmeðferð stendur. Gera skal talningu á hvítum blóðkornum og heildarfjölda daufkyrninga strax hjá þessum sjúklingum, sérstaklega þegar augljósir áhættuþættir eru ekki til staðar.

Andkólnvirk (múskarín) áhrif

Norquetiopin, virkt umbrotsefni quetiapins, hefur miðlungi mikla til mikla sækni í nokkra undirflokká múskarínviðtaka. Þetta á þátt í aukaverkunum sem endurspeglar andkólnvirk áhrif þegar quetiopin er notað í ráðlögðum skömmtum, samhliða öðrum lyfjum með andkólnvirk áhrif og í tilfellum ofskömmtunar. Nota skal quetiopin með varúð hjá sjúklingum með staðfesta þvagteppu eða sögu um þvagteppu, klínískt marktækan ofvöxt í blöðruhálskirtli, þarmastíflu eða tengda sjúkdóma, aukinn þrýsting innan augans eða þrönghornsgláku. (Sjá kafla 4.5, 4.8, 5.1 og 4.9).

Milliverkanir

Sjá kafla 4.5.

Þegar quetiapín er notað samhliða öflugum lifrarensmvirkjum, s.s. carbamazepíni eða phenytoíni, minnkar plasmabéttni quetiapíns verulega og getur það haft áhrif á verkun quetiapínmeðferðar. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum sem nota lifrarensmvirkja ef læknirinn telur að ávinningur af meðferð með quetiapíni vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensmvirkjans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensímvirkjans séu gerðar hægt og, ef nauðsyn krefur, að nota annað lyf sem ekki virkjar lifrarensm (t.d. natríumvalproat).

Þyngd

Tilkynnt hefur verið um þyngdaraukningu hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með quetiapíni. Fylgjast skal með og meðhöndla þyngdaraukningu eins og við á og í samræmi við leiðbeiningar sem notaðar eru fyrir geðrofslyf (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Blóðsykurshækkun

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um blóðsykurshækkun og/eða myndun eða versnun sykursýki, stundum í tengslum við ketónblóðsýringu eða dá, þ.m.t. banvæn tilfelli (sjá kafla 4.8). Í sumum tilfellum hefur áður verið tilkynnt um þyngdaraukningu sem gæti verið áhættuþáttur. Mælt er með viðeigandi eftirliti í samræmi við leiðbeiningar sem notaðar eru fyrir geðrofslyf. Fylgjast skal með einkennum blóðsykurshækkunar (s.s. þorsta, tíðum þvaglátum, ofáti og þróttleysi) hjá sjúklingum sem fá geðrofslyf, þ.m.t. quetiapín. Hjá sjúklingum með sykursýki eða með áhættuþætti sykursýki skal fylgjast reglulega með hvort stjórn á glúkósa versnar. Fylgjast skal reglulega með þyngd.

Blóðfita

Tilkynnt hefur verið um aukningu á þríglýseríðum, LDL og heildarkólesteróli og minnkun HDL kólesteróls í klínískum rannsóknum á quetiapíni (sjá kafla 4.8). Allar breytingar á blóðfitu skal meðhöndla með viðeigandi meðferð.

Lenging á QT-bili

Í klínískum rannsóknum og við notkun í samræmi við SmPC hefur quetiapín ekki verið tengt þrálátri aukningu á algildum (absolute) QT-bilum. Eftir markaðssetningu hefur lenging á QT-bili komið fram við notkun quetiapíns í meðferðarskömmtum (sjá kafla 4.8) og við ofskömmtum (sjá kafla 4.9). Eins og við á um önnur geðrofslyf, skal gæta varúðar þegar quetiapíni er ávísað handa sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um lengingu á QT-bili. Einnig skal gæta varúðar þegar quetiapíni er ávísað annað hvort með lyfjum sem þekkt er að auka QT-bil eða samhliða sefandi lyfjum (neuroleptics), sérstaklega hjá öldruðum, sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT-bils, hjartabilun, hjartastækkun, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun (sjá kafla 4.5).

Hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólga

Tilkynnt hefur verið um hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólgu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að hætta meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á um hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólgu.

Fráhvarf

Bráðum fráhrarfseinkennum eins og svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgangi, uppköstum, sundli og óróleika hefur verið lýst þegar meðferð með quetiapíni hefur verið hætt snögglega. Mælt er með að dregið sé smám saman úr skömmtum á a.m.k. einni til tveimur vikum þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.8).

Aldraðir sjúklingar með geðrof tengt elliglöpum

Notkun quetiapíns til meðferðar hjá sjúklingum með geðrof tengt elliglöpum er ekki viðurkennd. Með sumum óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur sést um 3-föld aukning áhættu hvað varðar aukaverkanir á heilaæðar í slembuðum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með elliglöp. Ekki er þekkt af hverju þessi aukna áhætta stafar. Ekki er hægt að útiloka aukna áhættu fyrir önnur geðrofslyf eða aðra sjúklingahópa. Gæta skal varúðar við notkun quetiapíns hjá sjúklingum þegar áhættuþættir heilaslags eru til staðar.

Í safngreiningu á óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur verið tilkynnt um aukna hættu á dauða hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengt elliglöpum samanborið við lyfleysu. Í tveimur 10-vikna

rannsóknnum með samanburði við lyfleysu og quetiapini hjá sama sjúklingahópi (n=710, meðalaldur 83 ár, á bilinu 56-99 ára) var dánartíðni sjúklinga 5,5% hjá þeim sem fengu meðferð með quetiapini á móti 3,2% fyrir lyfleysuhópin. Sjúklingarnir í þessum rannsóknum létust af ýmsum orsökum, sem var í samræmi við það sem búast má við fyrir hópinn.

Kyngingartregða

Kyngingartregða (sjá kafla 4.8.) hefur sést í tengslum við notkun quetiapins. Gæta skal varúðar við notkun quetiapins hjá sjúklingum með hættu á svelgjulungnabólgu.

Hægðatregða og þarmateppa

Hægðatregða er áhættuþáttur fyrir þarmateppu. Tilkynnt hefur verið um hægðatregðu og þarmateppu við notkun quetiapins (sjá kafla 4.8). Þar á meðal eru dauðsföll hjá sjúklingum sem eru í meiri hættu á að fá þarmateppu, þetta á við þá sem nota mörg lyf samhliða sem minnka þarmahreyfingar og hafa/eða hafa ekki hægðatregðu sem aukaverkun. Fylgjast skal náið með sjúklingum með þarma-/garnateppu og veita bráðaðþjónustu.

Bláæðasegarek

Tilkynnt hefur verið um tilfelli af bláæðasegareki með geðrofslyfjum. Þar sem sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með geðrofslyfjum eru í meiri hættu á að fá bláæðasegarek, á að greina alla áhættuþætti bláæðasegareks áður og meðan á meðferð með quetiapini stendur, sem og gera fyrirbyggjandi ráðstafanir.

Brisbólga

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Í tilkynningum eftir markaðssetningu reyndust margir sjúklingar hafa áhættuþætti tengda brisbólgu, eins og aukningu á þríglyseríðum (sjá kafla 4.8), gallsteinum og áfengisneyslu en það átti þó ekki við um allar tilkynningar.

Frekari upplýsingar

Upplýsingar um notkun quetiapins ásamt divalproexi eða lithíumi við miðlungi miklum til alvarlegum oflætislotum eru takmarkaðar; hins vegar þoldist samsett meðferð vel (sjá kafla 4.8 og 5.1). Niðurstöðurnar sýndu samlegðaráhrif í viku 3.

Misnotkun (abuse/misuse)

Tilkynnt hefur verið um tilvik misnotkunar. Hugsanlega þarf að gæta varúðar þegar quetiapini er ávísað hjá sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða lyfja.

Hjálparefni

Mjólkursykur (laktósi)

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Quetiapine Alvogen inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

25 mg og 100 mg:

Sunset Yellow FCF (E110)

Getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem áhrif quetiapins beinast að mestu að miðtaugakerfinu ber að gæta varúðar við samhliðanotkun quetiapins og annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið og áfengis.

Gæta skal varúðar við gjöf quetiapíns samhliða serótónínvirkum lyfjum, svo sem MAO-hemla, sértækra serótónín endurupptökuhemla (SSRI-lyfja), serótónín-noradrenalín endurupptökuhemla (SNRI-lyfja) eða þríhringlaga þunglyndislyfja, þar sem hún veldur aukinni hættu á serótónínheilkenni sem getur verið lífshættulegt (sjá kafla 4.4).

Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum sem fá önnur lyf með andkólínvirk (múskarín) áhrif (sjá kafla 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 er það ensím sem að mestu leyti sér um cytochrom P450 miðluð umbrot quetiapins. Samhliðanotkun quetiapins (25 mg skammts) og ketoconazols, CYP 3A4 hemils, í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli 5- til 8-faldri aukningu á AUC quetiapins. Með þetta til hliðsjónar er samhliðanotkun quetiapins og CYP 3A4 hemla frábending. Auk þess er ekki mælt með neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með quetiapini stendur.

Í fjölskammtarannsókn, hjá sjúklingum til að meta lyfjahvörf quetiapins fyrir og meðan á meðferð með carbamazepini (þekktum lifrarensvirkja) stóð yfir, kom fram að samhliðagjöf carbamazepins eykur úthreinsun quetiapins marktækt. Þessi aukning á úthreinsun minnkaði altæka útsetningu fyrir quetiapini (mælt sem AUC) að meðaltali í um 13% af því sem var þegar quetiapin er notað eitt sér, þó að meiri áhrif hafi komið fram hjá sumum sjúklingum. Afleiðing þessarar milliverkunar getur verið minni plasmabéttni, sem getur haft áhrif á virkni meðferðar með quetiapini.

Samhliðanotkun quetiapins og phenytoins (annar frymisagnar-ensímvirkir) jók úthreinsun quetiapins um það bil 450%. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapini hjá sjúklingum sem nota lifrarensvirkja ef læknirinn metur það svo að ávinningur meðferðar með quetiapini vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensvirkjans.

Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun lifrarensvirkjans séu gerðar hægt og, ef nauðsyn krefur, nota annað lyf sem ekki virkjar lifrarensvím (t.d. natríumvalproat) (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvörf quetiapins breyttust ekki marktækt við samhliðanotkun þunglyndislyfjanna imipramins (þekktur CYP 2D6 hemill) eða fluoxetins (þekktur CYP 3A4 og CYP 2D6 hemill).

Geðrofslyfin risperidon og haloperidol höfðu ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf quetiapins við samhliðanotkun. Samhliðanotkun quetiapins og thioridazins olli um 70% aukningu á úthreinsun quetiapins.

Lyfjahvörf quetiapins breyttust ekki við samhliðanotkun með cimetidini.

Lyfjahvörf lithiums breyttust ekki við samhliðanotkun með quetiapini.

Í 6 vikna slembiraðaðri rannsókn þar sem lithium og quetiapin XR var borið saman við lyfleysu og quetiapin XR hjá fullorðnum sjúklingum með æsigeð (acute mania) var hærri tíðni utanstrýtueinkenna (sérstaklega skjálfti), svefnhöfgi og þyngdaraukning í hópnum þar sem lithiomi var bætt við samanborið við hópinn þar sem lyfleysu var bætt við (sjá kafla 5.1).

Við samhliðanotkun natríumvalproats og quetiapins breyttust lyfjahvörf þeirra ekki að því marki að það hefði klíníská þýðingu. Í afturvirkri rannsókn hjá börnum og unglungum sem fengu valproat, quetiapin eða bæði var tíðni hvítfrumnafæðar og daufkyrningafæðar hærri hjá þeim sem fengu samsetta meðferð samanborið við þá sem fengu meðferð með einu lyfi.

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum við algeng lyf við hjarta- og æðasjúkdómum.

Gæta skal varúðar þegar quetiapin er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að valda ójafnvægi í blóðsaltasaltabúskap eða lengja QT-bil.

Tilkynnt hefur verið um falskar jákvæðar niðurstöður úr ensím-ónæmismælingum á methadoni og þríhringlaga þunglyndislyfjum hjá sjúklingum sem notað hafa quetiapín. Mælt er með að niðurstöður úr ónæmismælingum sem valda vafa séu staðfestar með viðeigandi litskiljuaðferð (chromatographic technique).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Fyrsti þriðjungur

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (þ.e. milli 300-1.000 þunganir), þ.m.t. skýrslur um einstaka tilvik og nokkrar áhorfsrannsóknir, og gefa þær ekki til kynna aukna hættu á vansköpun af völdum meðferðar. Þó er ekki hægt að draga ákveðnar ályktanir enn út frá öllum fyrirliggjandi upplýsingum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekun á æxlun (sjá kafla 5.3). Því skal einungis nota quetiapín á meðgöngu ef ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu.

Síðasti þriðjungur

Nýburar útsettir fyrir geðrofslyfjum (þ.m.t. quetiapíni) á síðasta þriðjungi meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir, eins og utanstrýtueinkenni og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið breytileg eftir alvarleika og tímalengd. Tilkynnt hefur verið um óróleika, aukna vöðvaspennu, minnkaða vöðvaspennu, skjálfta, svefnhöfga, andnað og næringarröskun. Því á að hafa náð eftirlit með nýfæddum börnum.

Brjóstagjöf

Byggt á mjög takmörkuðum upplýsingum, úr birtum gögnum um útskilnað quetiapíns í brjóstamjólki, virðist útskilnaður quetiapíns við lækningalega skammta ekki vera alltaf sá sami. Vegna skorts á fullnægjandi gögnum verður að byggja ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstagjöf eða stöðva meðferð með quetiapíni á ávinningi brjóstagjafar fyrir barnið og ávinningi meðferðar fyrir móður.

Frjósemi

Áhrif quetiapíns á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Áhrif sem tengjast auknu prolaktínmagni sáust hjá rottum, en þetta skiptir ekki máli fyrir menn (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem áhrif quetiapíns eru aðallega á miðtaugakerfið, getur quetiapín haft áhrif á athafnir sem krefjast árvekni. Því skal ráðleggja sjúklingum að aka ekki eða stjórna tækjum fyrr en áhrifin á viðkomandi eru þekkt.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanir quetiapíns ($\geq 10\%$), sem tilkynnt hefur verið um, eru svefnhöfgi, sundl, höfuðverkur, munþurrkur, fráhrarfseinkenni, hækkun á gildum þríglýseríða í sermi, hækkun á heildarkólesteróli (aðallega LDL kólesteróli), lækkun á HDL kólesteróli, þyngdaraukning, lækkun hemóglóbíns og utanstrýtueinkenni.

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (SCARs: e. Severe cutaneous adverse reactions), þar á meðal Steven-Johnsons heilkenni (SJS), eitrunardreplosi í húðþekju (TEN: e. epidermal necrolysis), ásamt lyfjaviðbrögðum með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS: e. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) í kjölfar quetiapíne meðferðar.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með quetiapíni er talin upp hér að aftan, í samræmi við þá uppsetningu sem Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995) mælir með.

Tafla 1 Aukaverkanir í tengslum við meðferð með quetiapíni

Tíðni aukaverkana er flokkuð í samræmi við eftirfarandi: mjög algengar (>1/10), algengar (>1/100 til <1/10), sjaldgæfar (>1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (>1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>	Lækkun á hemóglóbíni ²²	Hvítfrumna-fæð ^{1, 28} , fækkun daufkyrninga, fjölgun rauðkyrninga ²⁷	Daufkyrninga fæð ¹ , Blóðflagna-fæð, blóðleysi, fækkun blóðflagna ¹³ ,	Kyrninga-hrap ²⁶		
<i>Ónæmis-kerfi</i>			Ofnæmi (þar með talið húðútbrot)		Bráða-ofnæmis-viðbrögð ⁵	
<i>Innkirtlar</i>		Hækkað prólaktín í blóði ¹⁵ , fækkun á heildar T ₄ ²⁴ , fækkun á óbundnu T ₄ ²⁴ , fækkun á heildar T ₃ ²⁴ , aukning á TSH ²⁴	Fækkun á óbundnu T ₃ ²⁴ , vanvirkni skjaldkirtils ²¹		Óeðlileg seyting þvag-stemmuvaka	
<i>Efnaskipti og næring</i>	Aukning á þríglýseríðum í sermi ^{10,30} , aukning á heildar-kólesteróli (aðallega LDL-kólesteróli) ^{11,30} , minnkað HDL-kólesteról ^{17,30} , þyngdar-aukning ^{8,30}	Aukin matarlyst, blóðsykurs-hækkun ^{6,30}	Lágt natríum í blóði ¹⁹ , sykursýki ^{1,5}	Efnaskipta-heilkenni ²⁹ Versnun á sykursýki		
<i>Geðræn vandamál</i>		Óeðlilegir draumar og martraðir, sjálfsvígs-hugsanir og sjálfsvígs-hegðun ²⁰		Svefnganga og tengdir atburðir, eins og að tala í svefni og svefntengd átröskun ²⁰		
<i>Taugakerfi</i>	Sundl ^{4,16} ,	Tormæli	Krampar ¹ ,			

	svefnhöfgi ^{2,16} , höfuðverkur, utanstrýtu- einkenni ^{1, 21}		fótaóeirð, síðkomin hreyfi- truflun ^{1, 5} , yfirlið ^{4, 16}			
<i>Augu</i>		Þokusýn				
<i>Hjarta</i>		Hjartsláttar- ónot ²³ , hraðtaktur ⁴	Lenging á QT-bili ^{1,12,18} , hægtaktur ³²			Hjartavöðva- kvilli og hjartavöðva- bólga
<i>Æðar</i>		Réttstöðu- þrýstings- fall ^{4,16}		Bláæðasega- rek ¹		
<i>Öndunar- færi, brjósthol og miðmæti</i>		And- þrengsli ²³	Nefslímu- bólga			
<i>Meltingar- færi</i>	Munnþurrkur	Hægða- tregða, meltingar- truflanir, uppköst ²⁵	Kyngingar- tregða ⁷	Brisbólga ¹ , þarma-/ garnateppa		
<i>Lifur og gall</i>		Aukning á alanín amínó- transferasa (ALT) í sermi ³ , hækkun á gamma-GT- gildum ³	Hækkun á aspartat transamínasa (AST) í sermi ³	Gula ⁵ , lifrabólga		
<i>Húð og undirhúð</i>					Ofsabjúgur ⁵ , Stevens- Johnson heilkenni ⁵	Eitrunar- dreplos húðþekju, regnboga- roði, lyfja- viðbrögð með eósínfíkla- fjöld og altækum einkennum (DRESS), Húðæða- bólga
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>					Rákvöðva- lýsa	
<i>Nýru og þvaggfæri</i>			Þvaggteppa			
<i>Meðganga, sængurlega og burðarmál</i>						Fráhvarfs- einkenni hjá nýbura ³¹

<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Kynlífs-örðugleikar	Síðstaða reðurs, mjólkurflæði, þroti í brjóstum, tíðatruflanir		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Fráhvarfs-einkenni ^{1,9}	Vægt þróttleysi, bjúgur á útlimum, pírringur, sótthiti		Illkynja sefunarheilkenni ¹ , ofkæling		
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>				Aukning á kreatínín fosfókínasa í blóði ¹⁴		

1. Sjá kafla 4.4.
2. Svefnhöfgi getur komið fram, venjulega á fyrstu tveimur vikum meðferðar og hverfur yfirleitt við áframhaldandi meðferð með quetiapini.
3. Einkennalaus hækkun gilda (breyting frá eðlilegu gildi í >3x efri eðlileg mörk (ULN) á hvaða tímapunkti sem var) transamínasa (ALT, AST) í sermi eða gamma-GT gilda hefur komið fram hjá sumum sjúklingum sem fengið hafa quetiapin. Þessar hækkningar gilda gengu yfirleitt til baka við áframhaldandi meðferð með quetiapini.
4. Eins og við á um önnur sefandi lyf með alfa-1-adrenvirka hamlandi verkun getur quetiapin almennt valdið stöðubundnum lágþrýstingi, ásamt sundli, hraðtakti og hjá sumum sjúklingum yfirliði, sérstaklega í upphafi þegar verið er að auka skammtinn. (Sjá kafla 4.4.).
5. Útreikningur á tíðni þessara aukaverkana er eingöngu byggður á upplýsingum sem fengnar eru eftir markaðssetningu lyfsins.
6. Glúkósi í blóði, fastandi ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmól/l) eða glúkósi í blóði, ekki fastandi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmól/l), í að minnsta kosti eitt skipti.
7. Fjölgun tilvika af kyngingartregðu við meðferð með quetiapini í samanburði við lyfleysu kom einungis fram í klínískum rannsóknum á þunglyndi í geðhvarfasýki.
8. Byggt á >7% aukinni líkamspýngd frá grunnildi. Kemur aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar hjá fullorðnum.
9. Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi fráhvarfseinkenni, aðallega í bráðum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu, þar sem mat var lagt á fráhvarfseinkenni: svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgang, uppköst, sundl og óróleika. Tíðni þessara aukaverkana minnkaði marktækt einni viku eftir að meðferð var hætt.
10. Þríglýseríð ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmól/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmól/l) (sjúklingar <18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki.
11. Kólesteról ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmól/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmól/l) (sjúklingar <18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki. Aukning á LDL kólesteróli um ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmól/l) er algeng. Meðalbreyting hjá sjúklingum þar sem aukning sást var 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmól/l).
12. Sjá texta hér fyrir neðan.
13. Blóðflögur $\leq 100 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti.
14. Byggt á tilkynningum um aukaverkanir úr klínískum rannsóknum um aukningu á kreatínín fosfókínasa í blóði sem ekki tengdist illkynja sefunarheilkenni.
15. Prólaktín gildi (sjúklingar >18 ára): >20 míkróg/l (>859,65 pmól/l) karlar; >30 míkróg/l (>1304,34 pmól/l) konur alltaf.
16. Getur valdið falli.
17. HDL kólesteról: <40 mg/dl (1,025 mmól/l) karlar; <50 mg/dl (1,282 mmól/l) konur óháð því hvenær.
18. Tíðni tilvika þar sem breyting varð á QTc-bili hjá sjúklingum frá <450 msek. til ≥ 450 msek. með ≥ 30 msek. lengingu. Í klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu og quetiapini

- var meðalbreyting og tíðni þess að sjúklingar fengu klínískt marktæka breytingu svipuð hjá þeim sem fengu quetiapín og þeim sem fengu lyfleysu.
19. Breyting frá >132 mmól/l í ≤ 132 mmól/l, í að minnsta kosti eitt skipti.
 20. Tilkynnt hefur verið um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun meðan á meðferð með quetiapíni stendur eða stuttu eftir að henni er hætt (sjá kafla 4.4 og 4.5).
 21. Sjá kafla 5.1.
 22. Minnkun á hemóglóbíni í ≤ 13 g/dl (8,07 mmól/l) hjá körlum, ≤ 12 g/dl (7,45 mmól/l) hjá konum, í að minnsta kosti eitt skipti, kom fram hjá 11% sjúklinga sem tóku quetiapín í öllum rannsóknunum, þ.m.t. opnum framlengdum rannsóknum. Hjá þessum sjúklingum var hámarksminnkun hemóglóbíns, á hvaða tímamarki sem var, að meðaltali -1,50 g/dl.
 23. Þessi tilvik áttu sér oft stað þegar hraðtaktur, sundl, stöðubundinn lágþrýstingur, og/eða undirliggjandi hjarta- eða öndunarsjúkdómur var til staðar.
 24. Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímamarki sem var eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á heildar T4, óbundnu T4, heildar T3, óbundnu T3 eru skilgreindar sem $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmól/l) og breyting á TSH er >5 ma.e/l á hvaða tímamarki sem var.
 25. Byggt á aukinni tíðni uppkasta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).
 26. Byggt á breytingu á fjölda dauðkyrninga úr $\geq 1,5 \times 10^9/l$ grunnildi í $<0,5 \times 10^9/l$ á hvaða tímamarki meðferðar sem var og byggt á sjúklingum með alvarlega dauðkyrningafæð ($<0,5 \times 10^9/l$) og sýkingu meðan allar klínískar rannsóknir með quetiapíni stóðu yfir (sjá kafla 4.4).
 27. Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímamarki sem var eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breyting á fjölda rauðkyrninga er skilgreind sem $>1 \times 10^9$ frumur á hvaða tímamarki sem er.
 28. Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímamarki sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breyting á fjölda hvíttra blóðkorna er skilgreind sem $\leq 3 \times 10^9$ frumur/l á hvaða tímamarki sem er.
 29. Byggt á tilkynningum um aukaverkanir um efnaskiptaheilkenni úr öllum klínískum rannsóknum á quetiapíni.
 30. Í klínískum rannsóknum sást breyting til hins verra hjá sumum sjúklingum á fleiri en einum þessara efnaskiptaþátta: þyngd, blóðsykri og blóðfitu (sjá kafla 4.4).
 31. Sjá kafla 4.6.
 32. Getur komið fram við upphaf eða nálægt upphafi meðferðar og getur tengst lágþrýstingi og/eða yfirliði. Tíðni byggð á aukaverkanatilkynningum um hægslátt eða tengda atburði í öllum klínískum rannsóknum með quetiapíni.

Tilkynnt hefur verið um tilfelli lengingar á QT-bili, sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmia), skyndileg óútskýrð dauðsföll, hjartastopp og *torsades de pointes* við notkun sefandi lyfja og eru þau talin tengjast þessum lyfjaflokki.

Börn

Sömu aukaverkanir og taldar eru upp hér að framan fyrir fullorðna á að hafa í huga fyrir börn og unglunga.

Eftirfarandi tafla sýnir þær aukaverkanir sem eru algengari hjá börnum og unglungum (10-17 ára) en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem hafa ekki komið fram hjá fullorðnum.

Tafla 2: Aukaverkanir hjá börnum og unglungum sem tengjast meðferð með quetiapíni sem komu fram í hærri tíðni en hjá fullorðnum eða komu ekki fram hjá fullorðnum.

Tíðni aukaverkana er flokkuð samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Innkirtlar	Hækkun á prólaktín gildi ¹	
Efnaskipti og næring	Aukin matarlyst	

Taugakerfi	Utanstrýtueinkenni ^{3,4}	Yfirlit
Æðar	Hækkaður blóðþrýstingur ²	
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti		Nefslímubólga
Meltingarferi	Uppköst	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Skapstyggð ³

1. Prólaktíngildi (sjúklingar <18 ára): >20 µg/l (>869,56 pmól/l) karlar; >26 µg/l (>1130,428 pmól/l) konur hvenær sem er. Hjá minna en 1% sjúklinga voru gildi prolaktíns hærra en 100 µg/l.
2. Byggt á tilfærslu yfir klínískt marktæk viðmið (aðlagð úr mælikvarða National Institute of Health) eða meira en 20 mmHg hækkun slagbilsþrýstings eða meira en 10 mmHg hækkun þanbilsþrýstings, óháð tímasetningu í tveimur bráðum rannsóknum (3-6 vikur) með samburði við lyfleysu hjá börnum og unglingum.
3. Athugið: Tíðnin er sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum en tengist hugsanlega mismunandi klínískum áhrifum á börn og unglinga samanborið við fullorðna.
4. Sjá kafla 5.1.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Almennt voru einkennin sem tilkynnt var um afleiðing af ýktum þekktum lyfjafræðilegum áhrifum virka efnisins, s.s. svefnhöfgi og róandi áhrif, hraðtaktur, lágþrýstingur og andkólínvirk áhrif. Ofskömmun getur valdið lengingu QT-bils, flogum, síflogum, rákvöðvalýsu, öndunarbælingu, þvagteppu, ringli, óráði, og/eða æsingi, dái og dauða. Sjúklingar með undirliggjandi, alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm geta verið í aukinni hættu vegna áhrifa ofskömmunar (sjá kafla 4.4, Réttstöðuprýstingsfall).

Meðhöndlun ofskömmunar

Ekkert sértækt móteitur er til gegn quetiapíni. Ef fram koma alvarleg einkenni skal hafa í huga að sjúklingur kann að hafa tekið fleiri lyf og mælt er með meðhöndlun á gjörgæsludeild, þar á meðal að tryggja og viðhalda opnum öndunarvegi, tryggja fullnægjandi súrefnismettun og loftskipti og fylgjast með og styðja hjarta- og æðakerfi.

Samkvæmt birtum greinum má gefa sjúklingum með óráð og æsing og skýrt andkólínvirk heilkenni physostigmin, 1-2 mg (undir stöðugu eftirliti með hjartalínuriti). Þetta er ekki ráðlagt sem stöðluð meðferð vegna hugsanlegra neikvæðra áhrifa physostigmins á leiðni í hjarta. Physostigmin má nota ef ekkert óeðlilegt kemur fram á hjartalínuriti. Ekki má nota physostigmin ef takttruflanir, gáttasleglarof eða breikkun QRS er til staðar.

Þó svo að hindrun á frásogi eftir ofskömmun hafi ekki verið rannsökuð á að íhuga magaskolun innan klukkustundar frá inntöku. Íhuga skal gjöf lyfjakola.

Í tilfelli ofskömmunar quetiapíns skal meðhöndla þrálátan lágþrýsting (refractory hypotension) með viðeigandi úrræðum, eins og t.d. vökvagjöf í æð og/eða adrenvirkum lyfjum. Forðast skal notkun epinephrins og dopamins, þar sem betaörvun getur lækkað blóðþrýsting enn frekar þegar um er að ræða quetiapínörvaða alfablokkun.

Sjúklingur skal vera áfram undir nákvæmu eftirliti læknis þar til hann hefur náð sér.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðrofslyf,
ATC-flokkur: N05A H04

Verkunarháttur

Quetiapín er óhefðbundið geðrofslyf.

Quetiapín og virka umbrotsefnið í plasma hjá mönnum, norquetiapín, milliverka við ýmsa viðtaka taugaboðefna. Quetiapín og norquetiapín hafa sækni í serótónín viðtaka (5HT₂) og dópamín D₁- og D₂-viðtaka í heila. Þessi samsetning á viðtakablokkun með meiri sækni í 5HT₂ en D₂ viðtaka er talin eiga þátt í klínískt sefandi eiginleikum quetiapíns og lágrí tíðni utanstrýtu aukaverkana samanborið við dæmigerð geðrofslyf. Quetiapín og norquetiapín hafa ekki merkjanlega sækni í benzódíazepínviðtaka en mikla sækni í histamínviðtaka og alfa₁-adrenvirka viðtaka og í meðallagi mikla sækni í alfa₂-adrenvirka viðtaka. Quetiapín hefur einnig litla eða enga sækni í múskarínviðtaka en norquetiapín hefur miðlungs mikla til mikla sækni í nokkra múskarínviðtaka, sem gæti útskýrt andkólínvirk (múskarín) áhrif. Hömlun á NET og örvandi verkun norquetiapíns að hluta til á 5HT_{1A} staði geta átt þátt í lyfjafræðilegum áhrifum quetiapíns sem þunglyndislyf.

Lyfhrif

Quetiapín er virkt í prófum sem gerð eru til að kanna sefandi virkni, s.s. skilyrta hliðrun (conditioned avoidance). Einnig vegur það upp áhrif dópamín viðtakaörva, hvort sem mælt er atferlislega eða raflífeðlisfræðilega, og eykur þéttni dópamín umbrotsefna, sem er taugaefnafræðileg vísbinding um blokkun á D₂-viðtökum.

Í forklínískum prófum sem geta spáð fyrir um tilhneingingu lyfs til að valda utanstrýtu aukaverkunum er quetiapín frábrugðið dæmigerðum geðrofslyfjum og hefur óhefðbundna eiginleika. Quetiapín veldur ekki ofurnæmi í dópamín D₂-viðtökum við langtíma notkun. Quetiapín veldur aðeins vægum dástjarfa (catalepsy) í skömmtum sem blokka dópamín D₂-viðtaka. Sértekni quetiapíns á randkerfið (limbic system) sést á því að við langtímanotkun veldur það afskautandi blokkun á mesólímískum en ekki á nigrostriatal taugafrumum sem innihalda dópamín. Við bráða- og langtíma notkun quetiapíns hjá Cebus öpum, sem gerðir hafa verið næmir með haloperidoli og Cebus öpum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, hefur quetiapín aðeins lágmarks tilhneingingu til að valda truflun í vöðvaspennu (sjá kafla 4.8).

Klínísk verkun

Geðklofi

Í þremur klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með geðklofa, þar sem notaðir voru mismunandi skammtar af quetiapíni, sást enginn munur á áhópnum á tíðni utanstrýtu-aukaverkana eða samhliðanotkunar andkólínvirkra lyfja. Í rannsókn með samanburði við lyfleysu og quetiapíni, þar sem notaðir voru fastir skammtar af quetiapíni á bilinu frá 75 til 750 mg/dag, benti ekkert til aukinnar tíðni utanstrýtu-aukaverkana eða aukningar á samhliðanotkun andkólínvirkra lyfja. Langvarandi verkun quetiapíns til að fyrirbyggja bakslag (relapses) í geðklofa hefur ekki verið staðfest í blíndum klínískum rannsóknum. Í opnum klínískum rannsóknum (open label) hjá sjúklingum með geðklofa hélt klínískur ávinningur quetiapíns við áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem sýndu svörun í byrjun meðferðar, sem bendir til að langtíma verkun sé einhver.

Geðhvarfasýki

Í fjórum klínískum rannsóknum, með samanburði við lyfleysu, var lagt mat á quetiapinskammta allt að 800 mg/dag til meðferðar við miðlungi alvarlegum til alvarlegum oflætislotum. Í tveimur af rannsóknum var lyfið gefið eitt sér og í tveimur var lyfið gefið í samsettri meðferð með lithíumi eða divalproexi. Enginn munur var á milli hópanna sem fengu meðferð með quetiapini og lyfleysu hvað varðar tíðni utanstrýtuaukaverkana eða samhliðanotkunar andkólínvirkra lyfja.

Við meðferð á miðlungi alvarlegum til alvarlegum oflætislotum hefur verið sýnt fram á að verkun quetiapins er meiri en lyfleysu til að draga úr oflætiseinkennum á 3. og 12. viku, í tveimur rannsóknum með lyfinu einu sér. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi úr langtíma rannsóknum sem sýna verkun quetiapins til að koma í veg fyrir síðari oflætis- eða þunglyndislotur. Upplýsingar um quetiapin ásamt divalproexi eða lithíumi við bráðum miðlungi alvarlegum til alvarlegum oflætislotum í 3. og 6. viku eru takmarkaðar; hins vegar þóldist samsett meðferð vel. Niðurstöðurnar sýndu samlegðaráhrif í viku 3. Önnur rannsókn sýndi ekki samlegðaráhrif í viku 6.

Meðaltal miðgilda skammta síðustu viku af quetiapini hjá svarendum var um 600 mg/dag og um 85% þeirra fengu skammt á bilinu 400 til 800 mg/dag.

Í fjórum klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í 8 vikur, hjá sjúklingum með miðlungi alvarlegar til alvarlegar þunglyndislotur í geðhvarfasýki af tegund I eða II, hafði quetiapin 300 mg og 600 mg yfirburði í samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum hvað varðar útkomu gilda sem máli skipta: annars vegar meðalbreytingu til batnaðar á MADRS mælikvarða á þunglyndi og hins vegar svörun sem var skilgreind sem a.m.k. 50% breyting til batnaðar frá grunnlínu á heildarskori MADRS mælikvarða á þunglyndi. Enginn munur var á því hve mikil áhrifin voru á milli þeirra sjúklinga sem fengu 300 mg skammt af quetiapini og þeirra sem fengu 600 mg skammt.

Í framhaldsfasa tveggja þessara rannsókna var sýnt fram á að langtímameðferð sjúklinga, sem svöruðu meðferð með quetiapini 300 mg eða 600 mg, var áhrifarík í samanburði við meðferð með lyfleysu hvað varðar þunglyndiseinkenni en ekki hvað varðar oflætiseinkenni.

Í tveimur rannsóknum á fyrirbyggjandi áhrifum á bakslagi þar sem mat var lagt á quetiapin í samsetningu með geðsveiflulyfjum hjá sjúklingum með oflætislotur, þunglyndislotur eða blandaða lyndisröskun reyndist samsetning með quetiapini vera mun áhrifaríkari en einlyfjameðferð með geðsveiflulyfjum til að lengja tímann að bakslagi í öllum tilvikum lyndisröskunar (oflæti, blönduð lyndisröskun eða þunglyndi). Quetiapin var gefið tvisvar á dag, samtals 400 mg til 800 mg á dag samhliða lithíumi eða valproati.

Í 6 vikna slembiraðaðri rannsókn þar sem lithíum og quetiapin XR var borið saman við lyfleysu og quetiapin XR hjá fullorðnum sjúklingum með æsigeð (acute mania), var mismunur á meðalhækkun á YMRS kvarða hjá þeim sem fengu lithíum til viðbótar og hjá þeim sem fengu lyfleysu til viðbótar 2,8 stig og mismunur á hlutfalli þeirra sem svöruðu meðferð (skilgreint sem hækkun á YMRS skala um 50% frá grunnlínu) var 11% (79% hjá þeim sem fengu litíum til viðbótar á móti 68% hjá þeim fengu lyfleysu til viðbótar).

Í einni langtíma rannsókn (allt að 2 ára meðferð) sem mat fyrirbyggingu bakslags hjá sjúklingum sem fá lotur oflætis, þunglyndis eða blandaðrar lyndisröskunar reyndist quetiapin vera áhrifaríkara en lyfleysa til að lengja tímann að bakslagi í öllum tilvikum lyndisröskunar (oflæti, blönduð lyndisröskun eða þunglyndi), hjá sjúklingum með geðhvarfasýki af flokki I. Fjöldi sjúklinga sem fékk lyndisröskun var 91 (22,5%) í hópnunum sem fékk quetiapin, 208 (51,5%) í lyfleysuhópnunum og 95 (26,1) í hópnunum sem fékk lithíum. Þegar borin var saman áframhaldandi meðferð með quetiapini og skipti yfir í lithíum hjá sjúklingum sem svöruðu quetiapini gáfu niðurstöðurnar til kynna að skipti yfir í lithíum virðast ekki vera tengd lengri tíma fram að bakslagstilvikum lyndisröskunar.

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að quetiapín er árangursríkt þegar það er gefið tvívar á dag, þrátt fyrir að helmingunartími þess sé u.þ.b. 7 klst. Niðurstöður úr PET (positron emission tomography) rannsókn styðja þetta enn frekar, en þar kom í ljós að binding quetiapíns við 5HT₂ og dópamín D₂-viðtaka helst í allt að 12 klst. Öryggi og verkun skammta sem eru stærri en 800 mg/dag hefur ekki verið metið.

Klínískt öryggi

Í skammtíma, klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, á geðklofa og oflæti í geðhvarfasýki, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna svipuð og við notkun lyfleysu (geðklofi: 7,8% fyrir quetiapín og 8,0% fyrir lyfleysu; oflæti í geðhvarfasýki: 11,2% fyrir quetiapín og 11,4% fyrir lyfleysu). Utanstrýtueinkenni komu oftast fram hjá sjúklingum sem fengu quetiapín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í skammtíma, klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu á alvarlegu þunglyndi og þunglyndi í geðhvarfasýki. Í skammtímarannsóknum með samanburði við lyfleysu, á þunglyndi í geðhvarfasýki, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 8,9% fyrir quetiapín samanborið við 3,8% fyrir lyfleysu. Í skammtíma, klínískum samanburðar-rannsóknum á einlyfjameðferð og lyfleysu við alvarlegu þunglyndi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 5,4% fyrir quetiapín forðalyf og 3,2% fyrir lyfleysu. Í skammtíma samanburðarrannsókn á einlyfjameðferð og lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með alvarlegt þunglyndi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 9,0% fyrir quetiapín forðalyf og 2,3% fyrir lyfleysu.

Fyrir bæði oflæti í geðhvarfasýki og alvarlegt þunglyndi fór tíðni einstakra aukaverkana (t.d. hvíldaróþols (akathisia), utanstrýtukvilla, skjálfta, hreyfingatrengdu, truflaðrar vöðvaspennu, óróleika, ósjálfráðs vöðvasamdráttar, skynhreyfiofþvirkni og vöðvastífni) ekki yfir 4% í neinum meðferðarhópnum.

Í skammtíma (á bilinu 3 til 8 vikur) rannsóknum með samanburði við lyfleysu, og föstum skömmtum (50 mg/dag til 800 mg/dag), var meðalþyngdaraukning hjá sjúklingum sem fengu quetiapín á bilinu 0,8 kg hjá þeim sem fengu 50 mg dagsskammt til 1,4 kg hjá þeim sem fengu 600 mg dagsskammt (aukningin var minni hjá sjúklingum sem fengu 800 mg á dag), samanborið við 0,2 kg hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hlutfall sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með quetiapíni og sem þyngdust um 7% eða meira af líkamsþyngd var á bilinu 5,3% hjá þeim sem fengu 50 mg dagsskammt til 15,5% hjá þeim sem fengu 400 mg dagsskammt (aukningin var minni hjá sjúklingum sem fengu 600 og 800 mg á dag), samanborið við 3,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem lithium og quetiapín XR var borið saman við lyfleysu og quetiapín XR hjá fullorðnum sjúklingum með æsigæð (acute mania) komu fram vísbendingar um að samhliðanotkun quetiapín XR og lithiums valdi fleiri aukaverkunum (63% á móti 48% hjá þeim sem fengu quetiapín XR ásamt lyfleysu). Í niðurstöðum varðandi öryggi kom fram hærrí tíðni utanstrýtueinkenna, 16,8% sjúklinga sem fengu lithium til viðbótar og 6,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu til viðbótar greindu frá utanstrýtueinkennum, oftast var greint frá skjálfta, eða hjá 15,6% sjúklinga sem fengu lithium til viðbótar og hjá 4,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu til viðbótar. Tíðni svefnhöfða var hærrí hjá þeim sem fengu quetiapín XR og lithium til viðbótar (12,7%) samanborið við þá sem fengu quetiapín XR og lyfleysu til viðbótar (5,5%). Að auki var þyngdaraukning ($\geq 7\%$) við lok meðferðar algengari hjá þeim sem fengu lithium til viðbótar (8,0%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu til viðbótar (4,7%).

Í langtíma rannsóknum á fyrirbyggingu bakslags var opið tímabil (sem stóð yfir í 4 til 36 vikur) þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með quetiapini, sem síðan var svo fylgt eftir með slembiröðuðu fráhrarfstímabili þar sem sjúklingum var slembiraðað til að fá annað hvort quetiapin eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu quetiapin var meðalþyngdaraukning á opna tímabilinu 2,56 kg og eftir 48 vikur á slembiraðaða tímabilinu var meðalþyngdaraukning 3,22 kg, samanborið við upphafsþyngd á opna tímabilinu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu var meðalþyngdaraukning á opna tímabilinu 2,39 kg og eftir 48 vikur á slembiraðaða tímabilinu var meðalþyngdaraukning 0,89 kg, samanborið við þyngd í upphafi opna tímabilsins.

Í rannsóknum með samanburði við lyfleysu, hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengt elliglöpum, var tíðni aukaverkana á heilæðar á hver 100 sjúklingaár ekki hærrí hjá sjúklingum sem fengu quetiapin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í öllum skammtíma samanburðarrannsóknum á einlyfjameðferð og lyfleysu, hjá sjúklingum með grunnildi daufkyrningafjölda $1,5 \times 10^9/l$, var tíðni tilvika þar sem daufkyrningafjöldi minnkaði í $<1,5 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapini samanborið við 1,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðnin þar sem fjöldinn minnkaði í $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ var sú sama (0,2%) hjá sjúklingum sem fengu quetiapin og sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í öllum klínískum rannsóknum (rannsóknum með samanburði við lyfleysu, opnum rannsóknum, rannsóknum með samanburði við virkt lyf) hjá sjúklingum með grunnildi daufkyrningafjölda $1,5 \times 10^9/l$, var tíðni tilvika þar sem daufkyrningafjöldi minnkaði í $<0,5 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti 2,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapini og tíðni tilvika þar sem tíðnin lækkaði í $0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ var 0,21% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapini.

Meðferð með quetiapini hefur tengst skammtaháðri lækkun á gildum skjaldkirtilshormóna. Tíðni breytinga á TSH var 3,2% fyrir quetiapin á móti 2,7% fyrir lyfleysu. Tilvik afturkræfra, hugsanlegra klínískt marktækra breytinga á bæði T_3 eða T_4 og TSH í þessum rannsóknum voru mjög sjaldgæf og breytingarnar á gildum skjaldkirtilshormónanna voru ekki tengdar klínískum einkennum um vanvirkni skjaldkirtils. Lækkunin á heildar T_4 og óbundnu T_4 náði hámarki á fyrstu 6 vikum quetiapin-meðferðar, en við langvarandi notkun varð ekki frekari lækkun. Í um það bil 2/3 tilfellanna gengu áhrifin á heildar og óbundið T_4 til baka í tengslum við stöðvun quetiapinmeðferðar, óháð meðferðarlengd.

Drer (cataract)/ógegnsæi augasteins (lens opacity)

Í klínískum rannsóknum til þess að meta áhrif quetiapins (200-800 mg/dag) á drermyndun, samanborið við risperidon (2-8 mg/dag), hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfaklofa, var hlutfall sjúklinga með aukið ógegnsæi augasteins ekki hærrí hjá þeim sem fengu quetiapin (4%) samanborið við þá sem fengu risperidon (10%), hjá sjúklingum sem voru á meðferð í að minnsta kosti 21 mánuð.

Börn

Klínísk virkni

Í 3-vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu voru verkun og öryggi quetiapins, sem meðferð við oflæti, rannsökuð (n=284 sjúklingar í USA, á aldrinum 10-17 ára). Um 45% sjúklinganna höfðu einnig verið greindir með ADHD. Að auki fór fram 6-vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu á meðferð við geðklofa (n=222 sjúklingar, á aldrinum 13-17 ára). Í báðum rannsóknum voru sjúklingar sem vitað var að svöruðu ekki quetiapini útilokaðir. Meðferð með quetiapini hófst á 50 mg/dag og á degi 2 var skammturinn aukinn í 100 mg/dag; eftir það var skammturinn smám saman aukinn upp í markskammt (oflæti 400-600 mg/dag; geðklofi 400-800 mg/dag) þar sem skammturinn var aukinn um 100 mg/dag, gefinn í tveimur til þremur skömmtum á dag.

Í oflætisrannsókninni var mismunurinn á meðalbreytingu minnstu kvaðrata (LS) frá grunnlínu í YMRS (Young Mania Rating Scale) heildarstigum (heildarstig hjá þeim sem fengu virkt lyf-heildarstig hjá þeim sem fengu lyfleysu) -5,21 fyrir quetiapin 400 mg/dag og -6,56 fyrir quetiapin 600 mg/dag. Svörunartíðni (hækkun á YMRS skala um $\geq 50\%$) var 64% fyrir quetiapin 400 mg/dag, 58% fyrir 600 mg/dag og 37% fyrir lyfleysuhópin.

Í geðklofarannsókninni var mismunurinn á meðalbreytingu minnstu kvaðrata (LS) frá grunnlínu í PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) heildarstigum (heildarstig hjá þeim sem fengu virkt lyf-heildarstig hjá þeim sem fengu lyfleysu) -8,16 fyrir quetiapín 400 mg/dag og -9,29 fyrir quetiapín 800 mg/dag. Hvorki litlir skammtar af quetiapín (400 mg/dag) né stórir skammtar (800 mg/dag) voru betri en lyfleysa með tilliti til hlutfalls sjúklinga sem svöruðu, þar sem svörun var skilgreind sem $\geq 30\%$ lækkun á PANSS heildarstigum frá grunnlínu. Stærri skammtar ollu tölulega lægri svörunartíðni, bæði í oflæti og geðklofa.

Í þriðju skammtíma rannsókninni með quetiapín XR, með samanburði við lyfleysu, hjá börnum og unglingum (á aldrinum 10-17 ára) með þunglyndi í geðhvarfasýki, var ekki sýnt fram á virkni. Engin gögn liggja fyrir um hversu lengi áhrifin vara eða hver fyrirbyggjandi áhrifin eru hjá þessum aldurshópi.

Klínískt öryggi

Í skammtíma rannsókninni með quetiapíni hjá börnum, lýst hér fram, var tíðni utanstrýtueinkenna hjá þeim sem fengu lyfið samanborið við lyfleysu var eftirfarandi, 12,9% á móti 5,3% rannsókninni á geðklofa, 3,6% á móti 1,1% í rannsókninni á geðhvarfasýki með oflæti og 1,1% á móti 0% í rannsókninni á geðhvarfasýki með þunglyndi. Tíðni þyngdaraukningar $\geq 7\%$ af grunnlíkamsþyngd hjá þeim sem fengu lyfið samanborið við lyfleysu var eftirfarandi, 17% á móti 2,5% í rannsóknunum á geðklofa og geðhvarfasýki með oflæti og 13,7% á móti 6,8% í rannsókninni á geðhvarfasýki með þunglyndi. Tíðni sjálfsvígstengdra atburða hjá þeim sem fengu lyfið samanborið við lyfleysu var eftirfarandi, 1,4% á móti 1,3% í rannsókninni á geðklofa, 1,0% á móti 0% í rannsókninni á geðhvarfasýki með oflæti og 1,1% á móti 0% í rannsókninni á geðhvarfasýki með þunglyndi. Við eftirfylgni á rannsókninni á geðhvarfasýki með þunglyndi komu fram að auki tvö sjálfsvígstengdir atburðir hjá tveimur sjúklingum, annar þeirra var á quetiapínmeðferð þegar atburðurinn átti sér stað.

Langtímaöryggi

Frekari gögn um öryggi fengust úr 26-vikna opnu framlengdu bráðarannsókninni (n=380 sjúklingar) þar sem skammtur quetiapíns var á bilinu 400 til 800 mg/dag. Greint var frá hækkuðum blóðþrýstingi hjá börnum og unglingum, aukinni matarlyst, utanstrýtueinkennum og hækkun á prólaktínigildum í sermi, sem var algengara hjá börnum og unglingum en hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Þegar tekið var tillit til eðlilegs vaxtar á löngum tíma var klínískt marktæk breyting skilgreind sem að minnsta kosti 0,5 staðalfrávik frá grunnlínu á líkamsþyngdarstuðli (Body Mass Index (BMI)); 18,3% sjúklinga sem fengu quetiapín í að minnsta kosti 26 vikur féllu undir þessa skilgreiningu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Quetiapín frásogast vel og umbrotnar verulega eftir inntöku. Inntaka ásamt fæðu hefur ekki marktæk áhrif á aðgengi quetiapíns. Hámarksbólþéttni (peak molar concentrations) virka umbrotsefnisins norquetiapíns við jafnvægi er 35% af því sem sést fyrir quetiapín. Lyfjahvörf quetiapíns og norquetiapíns eru línuleg á ráðlögðu skammtabili.

Dreifing

Próteinbinding quetiapíns í plasma er um 83%.

Umbrot

Quetiapín er að verulegu leyti umbrotið í lifur og aðeins um 5% af lyfinu er skilið út óbreytt í þvagi eða hægðum, eftir gjöf geislamerks quetiapíns.

In vitro rannsóknir sýna fram á að CYP 3A4 sé ensímið sem hefur mest áhrif í cytochrom P450 miðluðum umbrotum quetiapíns. Myndun og brotthvarf norquetiapíns verður að miklu leyti fyrir tilstilli CYP 3A4.

Um það bil 73% geislavirkinnar skilst út með þvagi og 21% með hægðum.

Quetiapín og nokkur af umbrotsefnum þess (þ. á m. norquetiapín) reyndust vægir hemlar gegn virkni cytochrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 hjá mönnum *in vitro*. Hömlun á CYP *in vitro* sást aðeins við þéttni sem var um 5 til 50 falt meiri en sú þéttni sem sást við skammta á bilinu 300 til

800 mg/dag hjá mönnum. Samkvæmt þessum *in vitro* niðurstöðum er ólíklegt að samhliða notkun quetiapins og annarra lyfja leiði til marktækrar hindrunar á cytochrom P450 tengdum umbrotum hins lyfsins. Samkvæmt dýrarannsóknum virðist quetiapin geta virkjað cytochrom P450 ensím. Í sérstakri rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með geðrof kom hins vegar ekki fram aukning á virkni cytochrom P450 eftir gjöf quetiapins.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs quetiapins er 7 klst. og 12 klst. fyrir norquetiapin.

Minna en 5% af meðaltals mólskammtshluta (average molar dose fraction) óbundins quetiapins og umbrotsefnisins norquetiapins, sem er virkt í plasma manna, skiljast út með þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Ekki er munur á lyfjahvörfum quetiapins á milli karla og kvenna.

Aldraðir

Meðalúthreinsun quetiapins hjá öldruðum er u.þ.b. 30 til 50% minni en hjá einstaklingum 18 til 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Meðalúthreinsun quetiapins úr plasma minnkaði um u.þ.b. 25% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín./1,73m²), en einstök úthreinsunargildi voru innan eðlilegra marka.

Skert lifrarstarfsemi

Meðalúthreinsun quetiapins úr plasma minnkar um u.þ.b. 25% hjá einstaklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarstarfsemi (stöðuga skorpulifur eftir ofdrykkju). Þar sem quetiapin er að mestu leyti umbrotið í lifur er gert ráð fyrir meiri plasmaþéttni hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Skammtaaðlögun gæti verið nauðsynleg hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Börn

Upplýsingum um lyfjahvörf var safnað saman hjá 9 börnum á aldrinum 10-12 ára og 12 unglíngum í meðferð, sem búin voru að ná stöðugu ástandi, með 400 mg af quetiapini tvisvar sinnum á dag. Við stöðugt ástand var plasmagildi upphafsefnisins (quetiapins), þegar búíð var að leiðrétta fyrir skammtastærð, hjá börnum og unglíngum (10-17 ára) yfirleitt svipað og hjá fullorðnum, þó var C_{max} hjá börnum í efri mörkum þess sem sést hefur hjá fullorðnum. AUC var stærra og C_{max} var hærri fyrir virka efnið, norquetiapin, eða samsvarandi um það bil 62% og 49% hjá börnum (10-12 ára), og samsvarandi 28% og 14% hjá unglíngum (13-17 ára), samanborið við fullorðna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður úr röð *in vitro* og *in vivo* rannsókna á eituráhrif á erfðaefni benda ekki til slíkra eituráhrifa. Eftirfarandi frávik komu fram í niðurstöðum rannsókna á tilraunadýrum sem fengu lækningalega skammta (clinically relevant exposure), en ekki hefur verið hægt að staðfesta niðurstöðurnar í langtíma rannsóknum:

Í rottum hefur komið fram litarútfelling á skjaldkirtli; í Cynomolgus öpum kom fram stækkun á skjaldkirtli (thyroid follicular cell hypertrophy), minnkuð þéttni T3 í plasma, minnkuð þéttni hemóglóbíns og fækkun rauðra og hvítra blóðkorna; og í hundum kom fram ógegnsæi augasteins (lens opacity) og starblindu (cataract) (sjá Drer (cataract)/ógegnsæi augasteins (lens opacity) í kafla 5.1).

Í rannsókn á eiturverkun á fósturþroska hjá kanínum jókst tíðni úlnliðs-/ristarsveigju hjá fósturum. Þessi áhrif komu fram samhliða sýnilegum einkennum hjá móður, s.s. skertri þyngdaraukningu. Þessi áhrif komu fram við útsetningu hjá móður svipaðri eða örlítið hærri en sést hjá mönnum við hámarksskammta. Þýðing þessa fyrir menn er ekki þekkt.

Í frjósemisrannsókn hjá rottum kom fram örlítið minni frjósemi hjá karldýrum og gerviþunganir, lengri eftirgangmál (diestrus), lengra bil milli samfara (precoital interval) og lækkað hlutfall þungana.

Þessi áhrif tengjast hækkunni prólaktíns og ekki hægt að yfirfæra þau beint yfir á menn vegna mismunar milli tegunda hvað varðar hormónastýringu á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kalsíumhýdrógenfosfat, tvíhýdrat

Laktósaeinhýdrat

Póvidón K-25

Örkristallaður sellulósi

Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnésíumsterat

Filmuhúð:

Allir styrkleikar:

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Tríacetín

25, 100:

Laktósaeinhýdrat

Gult járnnoxíð (E172)

Sunset Yellow FCF (E110)

150, 300 mg:

Laktósaeinhýdrat

Gult járnnoxíð (E172)

200 mg:

Pólýdextrósi (E1200)

Makrógól 8000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítar gegnsæjar PVC/PE/Aclar-ál eða hvítar gegnsæjar PVC/PCdC-álþynnupakkningar.

25 mg: pakkningar með 1, 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 (10 x 10) filmuhúðuðum töflum, sjúkrahúspakkning með 50 filmuhúðuðum töflum

100 mg: pakkningar með 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 (10 x 10) filmuhúðuðum töflum, sjúkrahúspakkning með 50 filmuhúðuðum töflum

150 mg: pakkningar með 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 (10 x 10) filmuhúðuðum töflum, sjúkrahúspakkningar með 50, 120, 180 og 240 filmuhúðuðum töflum

200 mg: pakkningar með 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 (10 x 10) filmuhúðuðum töflum, sjúkrahúspakkning með 50 filmuhúðuðum töflum

300 mg: pakkningar með 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 (10 x 10) filmuhúðuðum töflum, sjúkrahúspakkningar með 50, 120, 180 og 240 filmuhúðuðum töflum

HDPE glös með hvítu barnaöryggisloki ásamt þurrkhylli: Fyrir alla styrkleika eru pakkningastærðir með 100 og 250 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Alvogen ehf.
Smáratorgi 3
201 Kópavogur
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/14/046/01-05

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. maí 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. júlí 2024.