

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Quetiapin Krka 25 mg filmuhúðaðar töflur.
Quetiapin Krka 100 mg filmuhúðaðar töflur.
Quetiapin Krka 150 mg filmuhúðaðar töflur.
Quetiapin Krka 200 mg filmuhúðaðar töflur.
Quetiapin Krka 300 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun

	25 mg	100 mg	150 mg	200 mg	300 mg
Laktósi	4,28 mg	17,10 mg	25,65 mg	34,20 mg	51,30 mg
Natríum	<23 mg	<23 mg	<23 mg	<23 mg	<23 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

25 mg töflurnar eru kringlóttar, ljósrauðar, filmuhúðaðar töflur með skásniðnum brúnum.
100 mg töflurnar eru kringlóttar, gulbrúnar, filmuhúðaðar töflur.
150 mg töflurnar eru kringlóttar, hvítar, filmuhúðaðar töflur með skásniðnum brúnum.
200 mg töflurnar eru kringlóttar, hvítar, filmuhúðaðar töflur.
300 mg töflurnar eru hylkislega, hvítar, filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Quetiapin Krka er ætlað til:

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Mismunandi skammtaleiðbeiningar eiga við fyrir 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 Krka tvisvar á dag. Heildardagskammtur 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 Krka tvisvar á dag. Heildardagskammtur 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 mest 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 Krka skal gefa einu sinni á dag, að kvöldi. Heildardagskammtur fyrstu fjóra daga meðferðar er 50 mg (dagur 1), 100 mg (dagur 2), 200 mg (dagur 3) og 300 mg (dagur 4). Ráðlagður dagskammtur er 300 mg. Í klínískum rannsóknum sást enginn ávinningur til viðbótar hjá hópnum sem fékk 600 mg samanborið við hjá hópnum sem fékk 300 mg (sjá kafla 5.1). Einstaka sjúklingar geta haft ávinning af 600 mg skammti. Einungis læknar með reynslu af meðferð geðhvarfasýki skulu hefja meðferð með stærri skammti en 300 mg. Klínískar rannsóknir benda til þess að íhuga megi að minnka skammt í allt að 200 mg hjá einstaka sjúklingi ef grunur um þolmyndun er til staðar.

Til að fyrirbyggja endurkomu geðhvarfasýki

Til að fyrirbyggja endurkomu oflætis-, þunglyndis- eða blandaðra lota í geðhvarfasýki eiga sjúklingar sem svarað hafa bráðameðferð með quetiapíni að halda áfram meðferð með sama skammti. Aðlaga má skammtinn eftir klínískri svörun og þoli hvers sjúklings, á skammtabilinu 300 til 800 mg/dag, gefið tvisvar á dag. Mikilvægt er að minnsti virki skammtur sé notaður í viðhaldsmeðferð.

Aldraðir

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

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

Börn

Quetiapín Krka er ekki ráðlagt fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára, vegna skorts á upplýsingum sem 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

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Quetiapín er mikið umbrotið í lifur. Því skal gæta varúðar við notkun Quetiapín Krka hjá sjúklingum með þekkta skerðingu á lifrastarfsemi, einkum í upphafi meðferðar. Hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi skal hefja meðferð með 25 mg/dag. Auka má skammtinn daglega um 25-50 mg/dag þar til virkum skammti er náð, háð klínískri svörun og einstaklingsbundnu þoli sjúklingsins.

Lyfjagjöf

Quetiapin Krka má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ekki má gefa cytochrom P450 3A4 hemla, s.s. HIV-próteasahemla, azól-sveppalyf, erythromycin, clarithromycin og nefazodon, samhliða quetiapini (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem nokkrar ábendingar eru fyrir notkun Quetiapin Krka skal meta öryggi lyfsins út frá sjúkdómsgreiningu hvers einstaklings og skammtinum sem gefinn er.

Börn

Quetiapin er ekki ráðlagt fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára, vegna skorts á upplýsingum sem styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Til viðbótar við þekktar upplýsingar um öryggi hjá fullorðnum, komu ákveðnar aukaverkanir (aukin matarlyst, aukning prolaktíns í sermi, uppköst, nefslímubólga og yfirlið) oftast fyrir í klínískum rannsóknum hjá börnum samanborið við hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8) eða birtust á mismunandi hátt hjá börnum og unglingum (utanstrýtueinkenni og píringur) og ein aukaverkun sem kom fyrir hafði ekki sést hjá fullorðnum (hækkaður blóðþrýstingur). Hjá börnum og unglingum hafa einnig sést breytingar á prófum á starfsemi skjaldkirtils.

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

Í klínískum rannsóknum, með samanburði við lyfleysu, hjá börnum og unglingum 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/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun

Þunglyndi er tengt aukningu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengd tilvik). 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 almenntri klínískri reynslu getur hættan á sjálfsvígum aukist við upphaf bata.

Að auki skulu lækningar hafa í huga hugsanlega hættu á sjálfsvígstengdum atvikum ef meðferð með quetiapini er hætt snögglega, m.t.t. þekktra áhættuþátta sjúkdómsins sem meðhöndlaður er.

Aðrir geðsjúkdómar, sem quetiapin 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 er hafin, eru líklegri til að hugsa um sjálfsvíg eða reyna sjálfsvíg og fylgjast skal vel með þeim á 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 náið eftirlit með sjúklingum, og sérstaklega sjúklingum í áhættuhópi, á meðan á meðferð stendur, einkum í upphafi meðferðar og eftir að skammti 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, sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsanir og óvenjulegar breytingar á hegðun, sem og nauðsyn þess að ráðfæra sig strax við lækni ef þessi einkenni koma fram.

Í klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu sem stóðu yfir í styttri tíma, hjá sjúklingum með geðhvarfasýki með alvarlegum þunglyndislotum, sást aukin hætta á sjálfsvígstengdum atburðum hjá ungum fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) sem meðhöndlaðir voru með quetiapíni (3%) samanborið við hjá þeim sem fengu lyfleysu (0%). Afturskyggn þýðisrannsókn á quetiapíni sem meðferð hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi sýndi aukna hættu á sjálfsskaða og sjálfsvígum hjá sjúklingum 25 til 64 ára án sögu um sjálfsskaða, á meðan á notkun quetiapíns ásamt öðrum þunglyndislyfjum stóð.

Áhrif á efnaskipti

Vegna hættu á versnun á efnaskiptum, þ.m.t. breytingar á þyngd, blóðsykri (sjá blóðsykurshækkun) og lípiðum, sem sást í klínískum rannsóknum skal meta efnaskiptaþætti sjúklings við upphaf meðferðar og mæla þá svo reglulega á meðan á meðferð stendur. Versnun á þessum þáttum skal meðhöndla klínískt eins og við á (sjá einnig kafla 4.8).

Utanstrýtueinkenni

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

Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia)

Ef vart verður teikna og einkenna um síðkomna hreyfitruflun skal íhuga að minnka skammtinn eða að hætta notkun quetiapíns. Einkenni um síðkomna hreyfitruflun geta versnað eða jafnvel komið fram eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.8).

Svefnhöfgi og sundl

Meðferð með quetiapíni 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, komu þessi einkenni venjulega fram á fyrstu þremur dögum meðferðar og voru aðallega væg eða miðlungi mikil. Sjúklingar sem finna fyrir miklum svefnhöfga geta þurft á tíðara eftirliti að halda í a.m.k. 2 vikur frá upphafi svefnhöfga, eða þar til einkenni ganga til baka og íhuga þarf hvort hætta þurfi meðferð.

Réttstöðuprýstingsfall

Meðferð með quetiapíni hefur verið tengd við réttstöðuprýstingsfall og sundl í tengslum við það (sjá kafla 4.8) sem, líkt og svefnhöfgi, hefst venjulega þegar verið er að stilla skammt í upphafi. Þetta getur aukið líkurnar á áverkum fyrir slysi (byltum), einkum hjá öldruðum. Því skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir þekkja hugsanleg áhrif lyfsins.

Gæta skal varúðar við notkun quetiapíns hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúkdóm í heilaæðum eða aðra sjúkdóma sem valda hættu á lágrýstingi. Íhuga skal minnkun skammts eða hægari skammtaaðlögun ef réttstöðuprýstingsfall kemur fram, einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi hjarta- eða æðasjúkdóm.

Kæfisvefnshéilkenni

Tilkynnt hefur verið um kæfisvefnshéilkenni hjá sjúklingum sem nota quetiapín. Gæta skal varúðar við notkun quetiapíns hjá sjúklingum sem eru samhliða á meðferð 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 eða eru karlkyns.

Krampar

Í klínískum samanburðarrannsóknum var enginn munur á tíðni krampa hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapíni eða lyfleysu. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um tíðni krampa hjá sjúklingum með sögu um flogaveiki. Eins og við á um önnur geðrofslyf, er ráðlagt 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 aukning á kreatínínásu. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun quetiapins og veita viðeigandi meðferð.

Serótónínheilkenni

Samhliða gjöf Quetiapin Krka 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 náð 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 kyrningaleysi

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 voru sum tilvikin banvæn. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir daufkyrningafæð eru m.a. undirliggjandi lítill fjöldi hvíttra blóðkorna og saga um daufkyrningafæð af völdum lyfja. Þó komu sum tilvik fyrir hjá sjúklingum sem ekki voru með undirliggjandi áhættuþætti.

Hætta skal meðferð með quetiapini hjá sjúklingum með fjölda daufkyrninga $<1,0 \times 10^9/l$. Fylgjast skal með teiknum og einkennum um sýkingu hjá sjúklingum og fylgjast með fjölda daufkyrninga (þar til þeir fara yfir $1,5 \times 10^9/l$) (sjá kafla 5.1).

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

Ráðleggja skal sjúklingum að láta vita um leið og þeir fá teikn/einkenni sem benda til kyrningaleysis eða sýkingar (t.d. hiti, máttleysi, svefnhöfði og særindi í hálsi) einhvern tíma á meðan á meðferð með quetiapini stendur. Gera skal talningu á hvítum blóðkornum og heildarfjölda daufkyrninga eins fljótt og hægt er hjá þessum sjúklingum, einkum þegar augljósir áhættuþættir eru ekki til staðar.

Andkólinvirk (múskarín) áhrif

Norquetiápin, virkt umbrotsefni quetiapins, hefur miðlungi mikla til mikla sækni í nokkra undirflokkka múskarínviðtaka. Þetta á þátt í aukaverkunum sem endurspegla andkólinvirk áhrif þegar quetiápin er notað í ráðlögðum skömmtum, samhliða öðrum lyfjum með andkólinvirk áhrif og í tilfellum ofskömmtunar. Gæta skal varúðar við notkun quetiapins hjá sjúklingum sem fá lyf með andkólinvirk (múskarín) áhrif. Gæta skal varúðar við notkun quetiapins hjá sjúklingum með staðfesta þvagteppu eða fyrri sögu um þvagteppu, klínískt marktækan ofvöxt í blöðruhálskirtli, þarmastíflu eða tengda sjúkdóma, aukinn þrýsting innan auga eða þrönghornsgláku (sjá kafla 4.5, 4.8, 5.1 og 4.9).

Milliverkanir

Sjá einnig kafla 4.5.

Þegar quetiápin er notað samhliða öflugum lifrarensímvirkjum, s.s. carbamazepini eða phenytoini, minnkar plasmabéttni quetiapins verulega og getur það haft áhrif á verkun meðferðar með quetiapini. Aðeins skal hefja meðferð með quetiapini hjá sjúklingum sem nota lifrarensímvirkja ef lækinnir telur að ávinningur af meðferð með quetiapini vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensímvirkjans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensímvirkjans séu gerðar hægt og, ef þörf krefur, að nota annað lyf sem ekki virkjar lifrarensím (t.d. natríumvalproat).

Þyngd

Tilkynnt hefur verið um þyngdaraukningu hjá sjúklingum á meðferð með quetiapini, og 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.

Viðeigandi eftirlit er ráðlagt í samræmi við leiðbeiningar sem notaðar eru fyrir geðrofslyf.

Fylgjast skal með teiknum og einkennum blóðsykurshækkunar (s.s. ofþorsta, tíðum þvaglátum, ofáti og þróttleysi) hjá sjúklingum sem fá geðrofslyf, þ.m.t. quetiapín, og fylgjast skal reglulega með hvort stjórn á glúkósa versnar hjá sjúklingum með sykursýki eða með áhættuþætti sykursýki. Fylgjast skal reglulega með þyngd.

Lípið

Tilkynnt hefur verið um aukningu á þriglýseríðum, LDL- og heildarkólesteróli og minnkun á HDL-kólesteróli í klínískum rannsóknum á quetiapíni (sjá kafla 4.8). Allar lípiðbreytingar skal meðhöndla með viðeigandi meðferð.

Lenging á QT-bili

Í klínískum rannsóknum og við notkun í samræmi við SmPC hefur quetiapín ekki verið tengt langvarandi lengingu á algildum (absolute) QT-bilum. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um lengingu á QT-bili við notkun quetiapíns í ráðlögðum skömmtum (sjá kafla 4.8) og við ofskömmtun (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 annaðhvort með lyfjum sem þekkt er að lengja QT-bil eða samhliða sefandi lyfjum (neuroleptics), einkum hjá öldruðum, sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT-bils, hjartabilun, hjartastækkun, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun (sjá kafla 4.5).

Hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólga

Greint hefur verið frá hjartavöðvakvilla 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 hjartavöðvakvilla eða hjartavöðvabólgu.

Alvarleg húðviðbrögð

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegum húðviðbrögðum (severe cutaneous adverse reactions, (SCARs)), þar með talið Stevens-Johnson heilkenni (SJS), eitrunardreplos húðþekju (TEN), bráðum útbreiddum graftarútbrotum (AGEP), regnbogaroða (EM), og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með quetiapíni. Alvarleg húðviðbrögð koma yfirleitt fram sem eitt eða fleiri eftirtalinna einkenna: útbreidd útbrot í húð sem getur klæjað í eða verið með graftarbólum, flagningshúðbólga, hiti, eitlakvilli og hugsanlega rauðkyrningafjöld eða dauðkyrningafjölgun. Flest þessara viðbragða komu fram innan 4 vikna frá því meðferð með quetiapíni hófst, sum DRESS viðbrögð komu fram innan 6 vikna frá því að meðferð með quetiapíni hófst. Ef teikn og einkenni koma fram sem benda til þessara alvarlegu húðviðbragða skal samstundis stöðva meðferð með quetiapíni og íhuga skal aðra meðferð.

Fráhvarf

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

Aldraðir sjúklingar með geðrof tengt elliglöpum

Quetiapín er ekki samþykkt sem meðferð við geðrofi tengdu elliglöpum. Með sumum óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur sést um 3-falt aukin hættu á aukaverkunum á heilaeðar, 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 slags 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 rannsóknum á quetiapini, með samanburði við lyfleysu, hjá sama sjúklingahópi (n=710, meðalaldur 83 ár, á bilinu 56-99 ára) var dánartíðni 5,5% hjá þeim sem fengu meðferð með quetiapini á móti 3,2% fyrir lyfleysuhópinn. Ýmsar orsakir voru fyrir dauða sjúklinganna í þessum rannsóknum, sem var í samræmi við það sem búast má við fyrir þennan sjúklingahóp.

Aldraðir sjúklingar með Parkinsonsveiki/heilkenni lamariðu (parkinsonism)

Afturskyggn þýðisrannsókn á quetiapini sem meðferð hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi sýndi aukna hættu á dauðsföllum á meðan á notkun quetiapins stóð hjá sjúklingum >65 ára. Þessi tenging var ekki til staðar þegar sjúklingar með Parkinsonsveiki voru teknir úr greiningunni. Gæta skal varúðar ef quetiapini er ávísað handa öldruðum sjúklingum með Parkinsonsveiki.

Kyngingartregða

Tilkynnt hefur verið um kyngingartregðu (sjá kafla 4.8) í tengslum við notkun quetiapins. Gæta skal varúðar við notkun quetiapins hjá sjúklingum með hættu á lungnabólgu af völdum ásvelgingar.

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 banvæn tilfelli hjá sjúklingum sem eru í meiri hættu á að fá þarmateppu, þetta á við um þá sem nota samhliða mörg lyf sem minnka þarmahreyfingar og/eða hafa ekki tilkynnt um einkenni hægðatregðu. Fylgjast skal náið með sjúklingum með þarmateppu/garnastíflu og veita bráðabjónustu.

Bláæðasegarek

Tilkynnt hefur verið um tilfelli bláæðasegareks við notkun geðrofslyfja. Þar sem sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með geðrofslyfjum eru í meiri áhættu á að fá bláæðasegarek, skal greina alla áhættuþætti bláæðasegareks áður en meðferð með quetiapini er hafin og á meðan á henni 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 þriglýseríðum (sjá kafla 4.4.), gallsteina og áfengisneyslu, en það átti þó ekki við um allar tilkynningar.

Frekari upplýsingar

Upplýsingar um notkun quetiapins ásamt divalproexi eða lithiumi við miðlungi miklum til alvarlegum oflætislotum eru takmarkaðar; samsett meðferð þoldist þó 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.

Laktósi:

Lyfið inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum:

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem áhrif quetiapins eru fyrst og fremst á miðtaugakerfið skal gæta varúðar við samhliða notkun 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 sjúklinga sem fá önnur lyf með andkólinvirka (múskarín) verkun (sjá kafla 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 er það ensím sem að mestu leyti sér um cytochrom P450 miðluð umbrot quetiapíns. Samhliða gjöf quetiapíns (25 mg) og ketoconazols, CYP3A4 hemill, olli 5- til 8-faldri aukningu á AUC quetiapíns í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Byggt á þessu má ekki nota quetiapín samhliða CYP3A4 hemlum. Að auki er neysla greipaldinsafa ekki ráðlögð á meðan á meðferð með quetiapíni stendur.

Í fjölskammtarannsókn hjá sjúklingum, til að meta lyfjahvörf quetiapíns fyrir meðferð og á meðan á meðferð með carbamazepíni (þekktum lifrarendím-virkja) stóð, olli samhliða gjöf carbamazepíns marktækri aukningu á úthreinsun quetiapíns. Þessi aukning á úthreinsun minnkaði altæka útsetningu fyrir quetiapíni (mælt sem AUC) að meðaltali í um 13% af útsetningu sem næst þegar quetiapín er notað eitt sér, þó að meiri áhrif hafi sést hjá sumum sjúklingum. Afleiðing þessarar milliverkunar getur verið minni plasmabéttni, sem getur haft áhrif á virkni meðferðar með quetiapíni. Samhliða gjöf quetiapíns og phenytoíns (annar virkir frymisagnarensíma) jók úthreinsun quetiapíns um u.þ.b. 450%. Aðeins skal hefja meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum sem nota lifrarendím-virkja ef læknirinn telur að ávinningur af meðferð með quetiapíni vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarendím-virkjans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensím-virkjans séu gerðar hægt og, ef þörf krefur, að nota annað lyf sem ekki virkjar lifrarendím (t.d. natríumvalproat) (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvörf quetiapíns breyttust ekki marktækt við samhliða gjöf þunglyndislyfjanna imipramíns (þekktur CYP2D6 hemill) eða fluoxetíns (þekktur CYP3A4 og CYP2D6 hemill).

Lyfjahvörf quetiapíns breyttust ekki marktækt við samhliða gjöf geðrofslyfjanna risperidóns og haloperidóls. Samhliða notkun quetiapíns og thioridazíns olli um 70% aukningu á úthreinsun quetiapíns.

Lyfjahvörf quetiapíns breyttust ekki við samhliða gjöf með cimetidíni.

Lyfjahvörf lithíums breyttust ekki við samhliða gjöf með quetiapíni.

Í 6 vikna, slembiraðaðri rannsókn þar sem lithíum og langverkandi quetiapín var borið saman við lyfleysu og langverkandi quetiapín, hjá fullorðnum sjúklingum með æsigeð (acute mania), sást hærri tíðni utanstrýtueinkenna (einkum skjálfti), svefnhöfða og þyngdaraukningar hjá hópnum þar sem lithíumi var bætt við samanborið við hópinn þar sem lyfleysu var bætt við (sjá kafla 5.1).

Við samhliða gjöf natríumvalproats og quetiapíns breyttust lyfjahvörf þeirra ekki að því marki að það hefði klínísku þýðingu. Í afturvirkri rannsókn hjá börnum og unglingum sem fengu valproat, quetiapín eða bæði, var tíðni hvítfrumnafæðar og dauftykningafæðar 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 quetiapín er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að valda ójafnvægi í blóðsaltabúskap eða lengingu á QT-bili.

Tilkynnt hefur verið um falskt jákvæðar niðurstöður úr ensím-ónæmismælingum á methadóni og þríhringlaga þunglyndislyfjum hjá sjúklingum sem notað hafa quetiapín. Ráðlagt er að vafasamar niðurstöður úr ónæmismælingum séu staðfestar með viðeigandi litskiljuaðferð (chromatographic technique).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Fyrsti þriðjungur

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

Síðasti þriðjungur

Nýburar sem útsettir eru fyrir geðrofslyfjum (þ.m.t. quetiapíni) á síðasta þriðjungi meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir eftir fæðingu, eins og utanstrýtueinkenni og/eða fráhrarfseinkenni, sem geta verið breytileg hvað varðar alvarleika og tímalengd. Tilkynnt hefur verið um óróleika, aukna vöðvaspennu, minnkaða vöðvaspennu, skjálfta, svefnhöfða, andnað og erfiðleika við fæðuinntöku. Því skal hafa náið eftirlit með nýburum.

Brjóstagjöf

Byggt á mjög takmörkuðum upplýsingum, úr birtum gögnum um útskilnað quetiapíns í brjóstamjólk, virðist útskilnaður quetiapíns við ráðlagða skammta ekki alltaf vera 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 hækkuðum gildum prólaktíns 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 áhrif á viðkomandi einstakling eru þekkt.

4.8 Aukaverkanir

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

Í tengslum við meðferð með quetiapíni hefur verið tilkynnt um alvarleg húðviðbrögð (SCAR), þar með talið Stevens-Johnson heilkenni (SJS), eitrunardreplos húðþekju (TEN) og útbrot af völdum lyfja ásamt fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS).

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með quetiapíni er talin upp í töflunni hér á eftir (Tafla 1), í samræmi við þá uppsetningu sem Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995) ráðleggur.

Tafla 1 Aukaverkanir í tengslum við meðferð með quetiapíni

Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: 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 fyrirbyggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Aukaverkun
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	minnkun á hemóglóbíni ²²

Algengar:	hvítfrumnafæð ^{1,28} , fækkun daufkyrninga, fjölgun rauðkyrninga ²⁷
Sjaldgæfar:	blóðflagnafæð, blóðleysi, fækkun blóðflagna ¹³ , daufkyrningafæð ¹
Mjög sjaldgæfar:	kyrningaleysi ²⁶
<i>Ónæmiskerfi</i>	
Sjaldgæfar:	ofnæmi (þ.m.t. ofnæmisviðbrögð í húð)
Koma örsjaldan fyrir:	bráðaofnæmi ⁵
<i>Innkirtlar</i>	
Algengar:	blóðprólaktínhækkun ¹⁵ , lækkun á heildar T ₄ ²⁴ , lækkun á óbundnu T ₄ ²⁴ , lækkun á heildar T ₃ ²⁴ , hækkun á TSH ²⁴
Sjaldgæfar:	lækkun á óbundnu T ₃ ²⁴ , vanvirkni skjaldkirtils ²¹
Koma örsjaldan fyrir:	óviðeigandi seyting þvagstemma
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Mjög algengar:	hækkun gildi þríglýseríða í sermi ^{10,30} , aukning á heildarkólesteróli (aðallega LDL-kólesteróli) ^{11,30} , lækkun á HDL-kólesteróli ^{17,30} , þyngdaraukning ^{8,30}
Algengar:	aukin matarlyst, aukning á blóðsykri yfir normalgildi ^{6,30}
Sjaldgæfar:	blóðnatríumlækkun ¹⁹ , sykursýki ^{1,5} , versnun á sykursýki sem fyrir er
Mjög sjaldgæfar:	efnaskiptaheilkenni ²⁹
<i>Geðræn vandamál</i>	
Algengar:	óeðlilegir draumar, sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun ²⁰
Mjög sjaldgæfar:	svefnganga og tengdir atburðir eins og að tala í svefni og svefntengd átröskun
<i>Taugakerfi</i>	
Mjög algengar:	sundl ^{4,16} , höfuðverkur, svefnhöfði ^{2,16} , utanstrýmueinkenni ^{1,21}
Algengar:	tormæli
Sjaldgæfar:	flog ¹ , fótaóeirð, síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia) ^{1,5} , yfirlið ^{4,16} , ringlun
<i>Hjarta</i>	
Algengar:	hraðtaktur ⁴ , hjartsláttarónot ²³
Sjaldgæfar:	lenging á QT-bili ^{1,12,18} , hægtaktur ³²
Tíðni ekki þekkt:	hjärtavöðvakvilli, hjartavöðvabólga
<i>Augu</i>	
Algengar:	þokusýn
<i>Æðar</i>	
Algengar:	réttstöðuprýstingsfall ^{4,16}
Mjög sjaldgæfar:	bláæðasegarek ¹
Tíðni ekki þekkt:	slag ³³
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	
Algengar:	mæði ²³
Sjaldgæfar:	nefslímubólga
<i>Meltingarfæri</i>	
Mjög algengar:	munþurrkur
Algengar:	meltingartuflanir, hægðatregða, uppköst ²⁵
Sjaldgæfar:	kyngingartregða ⁷
Mjög sjaldgæfar:	brísbólga ¹ , þarmateppa/garnastífla
<i>Lifur og gall</i>	
Algengar:	hækkun á gildi alanín aminótransferasa (ALAT) í sermi ³ , hækkun á gildum gamma-GT ³
Sjaldgæfar:	hækkun á gildi aspartat transamínasa (ASAT) í sermi ³
Mjög sjaldgæfar:	gula ⁵ , lifrabólga
<i>Húð og undirhúð</i>	
Koma örsjaldan fyrir:	ofnæmisbjúgur ⁵ , Stevens-Johnson heilkenni ⁵
Tíðni ekki þekkt:	eitrunardreplos húðþekju, regnbogaroði, bráð útbreidd graftarútþot (AGEP), lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), húðæðabólga

<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Koma örsjaldan fyrir:	rákvöðvalýsa
<i>Nýru og þvagfæri</i>	
Sjaldgæfar:	þvagteppa
<i>Meðganga, sængurlega og burðarmál</i>	
Tíðni ekki þekkt:	fráhvarfsheilkenni hjá nýbura ³¹
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	
Sjaldgæfar:	kynlífsörðugleikar
Mjög sjaldgæfar:	sístaða reðurs, mjólkurflæði, bólga í brjóstum, tíðatruflanir
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Mjög algengar:	fráhvarfseinkenni ^{1,9}
Algengar:	vægt þröttleysi, bjúgur á útlimum, skapstygð, sótthiti
Mjög sjaldgæfar:	illkynja sefunarheilkenni ¹ , ofkæling
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	
Mjög sjaldgæfar:	hækkun á gildi kreatínínásas í blóði ¹⁴

1. Sjá kafla 4.4.
2. Svefnhöfði getur komið fram, venjulega á fyrstu tveimur vikum meðferðar og hverfur yfirleitt við áframhaldandi meðferð með quetiapini.
3. Einkennalaus hækkun á gildum (breyting frá eðlilegu gildi í $>3\times$ eðlileg efri mörk (ULN) á hvaða tímapunkti sem var) transamínasa (ALAT, ASAT) í sermi eða gamma-GT-gildum hefur sést hjá sumum sjúklingum sem fengið hafa quetiapin. Þessar hækkunir á gildum gengu yfirleitt til baka við áframhaldandi meðferð með quetiapini.
4. Eins og við á um önnur geðrofslyf með alfa-1-adrenvirka hamlandi verkun er algengt að quetiapin valdi réttstöðuprýstingsfalli, ásamt sundli, hraðtakti, og hjá sumum sjúklingum yfirliði, einkum 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 ($\geq 7,0$ mmol/l) eða glúkósi í blóði, ekki fastandi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), í að minnsta kosti eitt skipti.
7. Fjölgun tilvika kyngingartregðu við meðferð með quetiapini samanborið við lyfleysu sást einungis í klínískum rannsóknum á þunglyndi í geðhvarfasýki.
8. Byggt á $>7\%$ aukningu á líkamsþyngd frá upphafsgildi. Kemur aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar hjá fullorðnum.
9. Eftirfarandi fráhvarfseinkenni hafa sést, oftast í bráðum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu, þar sem mat var lagt á fráhvarfseinkenni: svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgang, uppköst, sundl og pírting. Tíðni þessara aukaverkana hafði minnkað marktækt einni viku eftir að meðferð var hætt.
10. Þríglýseríð ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (sjúklingar <18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki.
11. Kólesteról ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (sjúklingar <18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki. Aukning á LDL kólesteróli um ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) er algeng. Meðalbreyting hjá sjúklingum þar sem aukning sást var $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Sjá texta hér aftar.
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 kreatínínásas í blóði sem ekki tengdist illkynja sefunarheilkenni.
15. Prólaktíngildi (sjúklingar >18 ára): >20 mikróg/l ($>859,65$ pmól/l) karlar; >30 mikróg/l ($>1304,34$ pmól/l) konur, á hvaða tímapunkti sem var.
16. Getur valdið byltum.
17. HDL-kólesteról: <40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) karlar; <50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) konur, á hvaða tímapunkti sem var.
18. Tíðni tilvika þar sem breyting varð á QT-bili hjá sjúklingum frá <450 msek. til ≥ 450 msek. með ≥ 30 msek. lengingu. Í klínískum rannsóknum á quetiapini, með samanburði við lyfleysu, var meðalbreyting og tíðni þess að klínískt marktæk breyting kom fram hjá sjúklingum svipuð hjá þeim sem fengu quetiapin 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 sjálfsvígshæðun á meðan á meðferð með quetiapini stóð eða stuttu eftir að henni var 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 fengu quetiapin í öllum rannsóknum, þ.m.t. opnum framlengdum rannsóknum. Hjá þessum sjúklingum var hámarksminnkun hemóglóbíns, á hvaða tímapunkti sem var, að meðaltali $-1,50$ g/dl.
23. Þessi tilvik áttu sér oft stað þegar hraðtaktur, sundl, réttstöðuprýstingsfall og/eða undirliggjandi hjarta- eða öndunarsjúkdómur var til staðar.
24. Byggt á breytingu frá eðlilegu upphafsgildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem var eftir upphaf rannsóknar, í öllum rannsóknum. Breyting á heildar T_4 , óbundnu T_4 , heildar T_3 , óbundnu T_3 er skilgreind sem $<0,8 \times LLN$ (pmól/l) og breyting á TSH er >5 ma.e/l á hvaða tímapunkti sem var.
25. Byggt á aukinni tíðni uppkasta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).
26. Byggt á breytingu á fjölda dauðfyrninga frá $\geq 1,5 \times 10^9/l$ upphafsgildi í $<0,5 \times 10^9/l$ á hvaða tímapunkti meðferðar sem var

og byggt á sjúklingum með alvarlega daufkyrningafæð ($<0,5 \times 10^9/l$) og sýkingu á meðan allar klínískar rannsóknir með quetiapíni stóðu yfir (sjá kafla 4.4).

27. Byggt á breytingu frá eðlilegu upphafsgildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem var eftir upphaf rannsóknar, í öllum rannsóknum. Breyting á fjölda rauðkyrninga er skilgreind sem $>1 \times 10^9$ frumur á hvaða tímapunkti sem er.

28. Byggt á breytingu frá eðlilegu upphafsgildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem er eftir upphaf rannsóknar, í öllum rannsóknum. Breyting á fjölda hvíttra blóðkorna er skilgreind sem $\leq 3 \times 10^9$ frumur/l á hvaða tímapunkti 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 meðferðar eða fljótlega eftir að meðferð er hafin og getur verið tengt lágþrýstingi og/eða yfirliði. Tíðni er byggð á tilkynningum um aukaverkanir sem tilkynntu um hægslátt og tengdum tilkynningum í öllum klínískum rannsóknum með quetiapíni.

33. Byggt á einni afturskyggni faraldsfræðirannsókn án slembiröðunar.

Tilkynnt hefur verið um tilfelli lengingar á QT-bili, sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmia), skyndilegt óútskýrt dauðsfall, 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 skal hafa í huga hjá börnum og unglingum. Eftirfarandi tafla sýnir þær aukaverkanir sem eru algengari hjá börnum og unglingum (10-17 ára) en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem hafa ekki komið fram hjá fullorðnum.

Tafla 2: Aukaverkanir hjá börnum og unglingum í tengslum við meðferð með quetiapíni, sem eru algengari en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem hafa ekki komið fram hjá fullorðnum.

Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: 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 $<1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$).

<i>Innkirtlar</i>	
Mjög algengar	hækkað gildi prólaktíns ¹
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Mjög algengar:	aukin matarlyst
<i>Taugakerfi</i>	
Mjög algengar:	utanstrýtueinkenni ^{3,4}
Algengar:	yfirlið
<i>Æðar</i>	
Mjög algengar:	hækkaður blóðþrýstingur ²
<i>Öndunarferi, brjósthól og miðmæti</i>	
Algengar:	nefslímubólga
<i>Meltingarferi</i>	
Mjög algengar:	uppköst
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Algengar:	skapstyggð ³

1. Prólaktíngildi (sjúklingar <18 ára): >20 mikróg/l ($>869,56$ pmól/l) karlar; >26 mikróg/l ($>1130,428$ pmól/l) konur, á hvaða tímapunkti sem var. Hjá minna en 1% sjúklinga voru prólaktíngildin >100 mikróg/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 (3-6 vikur) rannsóknum með samantorði 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 hjá fullorðnum.

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 til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Almennt voru þau teikn og einkenni sem tilkynnt var um afleiðing af ýktum þekktum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins, s.s. svefnhöfði og róandi áhrif, hraðtaktur, lágþrýstingur og andkólnvirk áhrif.

Ofskömmtnun getur valdið lengingu á QT-bili, flogum, síflogum, rákvöðvalýsu, öndunarbælingu, þvagteppu, ringlun, óráði og/eða æsingi, dái og dauða. Sjúklingar með undirliggjandi, alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm geta verið í aukinni hættu vegna áhrifa ofskömmtnunar. (Sjá kafla 4.4, Réttstöðuþrýstingsfall).

Meðhöndlun ofskömmtnunar

Ekkert sértækt mótefni er til við quetiapini. Ef fram koma alvarleg teikn skal hafa í huga að sjúklingur kann að hafa tekið fleiri lyf og meðhöndlun á gjörgæsludeild er ráðlögð, þ.m.t. að tryggja og viðhalda opnum öndunarvegi, tryggja fullnægjandi súrefnismettun og loftskipti og fylgjast með og styðja hjarta- og æðakerfi.

Samkvæmt birtum vísindagreinum má gefa sjúklingum með óráð og æsing og greinilegt andkólnvirkt 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.

Nota má physostigmin ef ekkert óeðlilegt kemur fram á hjartalínuriti. Ekki má nota physostigmin ef takttruflanir, gáttasleglarof eða QRS-breikkun er til staðar.

Þó svo hindrun á frásogi eftir ofskömmtnun hafi ekki verið rannsökuð, getur magaskolun átt við þegar um er að ræða verulega eitrun og hægt er að gera hana innan klukkustundar frá inntöku. Íhuga á gjöf á lyfjakolum.

Í tilfelli ofskömmtnunar quetiapins skal meðhöndla þrálátan lágþrýsting (refractory hypotension) með viðeigandi úrræðum, eins og t.d. vökvagjöf í æð og/eða adrenvirkum lyfjum. Forðast skal notkun adrenalíns og dópamíns, þar sem beta-örvun getur lækkað blóðþrýsting enn frekar þegar um er að ræða quetiapinvirkjaða alfa-blokkun.

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðrofslyf, díazepín-, oxazepín-, tíazepín- og oxepínsambönd
ATC-flokkur: N05A H04

Verkunarháttur:

Quetiapín er óhefðbundið geðrofslyf. Quetiapín og virka umbrotsefnið í plasma hjá mönnum, norquetiápin, milliverka við ýmsa taugaboðefna viðtaka. Quetiapín og norquetiápin hafa sækni í serótónínviðtaka (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 quetiapins og lágrí tíðni utanstrýtu (extrapyramidal) aukaverkana samanborið við dæmigerð geðrofslyf.

Quetiapín og norquetiápin hafa ekki merkjanlega sækni í benzódíazepínviðtaka en mikla sækni í histamínviðtaka og α₁-adrenvirka viðtaka og miðlungs mikla sækni í α₂-adrenvirka viðtaka.

Quetiapín hefur einnig litla eða enga sækni í múskarínviðtaka en norquetiápin hefur miðlungs mikla til mikla sækni í nokkra múskarínviðtaka, sem gæti útskýrt andkólnvirk (múskarín) áhrif. Hömlun á NET og sú örvandi verkun sem norquetiápin hefur að hluta til á 5HT_{1A} bindiset geta átt þátt í lyfjafræðilegum áhrifum quetiapins sem þunglyndislyfs.

Lyfhrif:

Quetiapín er virkt í prófum sem gerð eru til að kanna sefandi verkun, s.s. skilyrta hliðrun (conditioned avoidance). Einnig hamlar það áhrif dópamínviðtakaörva, hvort sem það er mælt atferlislega eða

raflífeðlisfræðilega, og eykur þéttni umbrotsefna dópamíns, sem er taugaefnafræðileg vísbending um hömlun á D₂ viðtökum.

Í forklinískum prófum sem geta spáð fyrir um tilhneigingu lyfs til að valda utanstrýtu-einkennum, 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 hamla dópamín D₂ viðtaka. Sértekni quetiapíns á randkerfið (limbic system) sést á því að við langtíma notkun veldur það afskautandi hömlun á mesolimbic taugafrumum en ekki á nigrostriatal taugafrumum sem innihalda dópamín. Við bráða og langtíma notkun quetiapíns hjá Cebusöpum, sem gerðir hafa verið næmir með halóperidóli, og Cebusöpum sem ekki höfðu fengið meðferð áður hefur quetiapín aðeins lágmarks tilhneigingu 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 hópunum hvað varðar tíðni utanstrýtuaukaverkana eða samhliða notkunar andkólínvirkra lyfja. Í rannsókn á quetiapíni með samanburði við lyfleysu, þar sem notaðir voru fastir skammtar af quetiapíni á bilinu frá 75 til 750 mg/dag, benti ekkert til aukinnar tíðni utanstrýtuaukaverkana eða aukningar á samhliða notkun andkólínvirkra lyfja. Langvarandi verkun quetiapíns til að fyrirbyggja bakslag (relapses) í geðklofa hefur ekki verið staðfest í blindum klínískum rannsóknum.

Í opnum klínískum rannsóknum (open label) hjá sjúklingum með geðklofa hélst 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 quetiapín í skömmtum allt að 800 mg/dag til meðferðar við miðlungi alvarlegum til alvarlegum oflætislotum. Í tveimur af rannsóknunum var lyfið gefið eitt sér og í hinum tveimur var lyfið gefið í samsettri meðferð með lithíumi eða divalproexi. Enginn munur var á milli hópanna sem fengu meðferð með quetiapíni og lyfleysu hvað varðar tíðni utanstrýtuaukaverkana eða samhliða notkunar andkólínvirkra lyfja.

Í tveimur rannsóknum á einlyfjameðferð sýndi quetiapín betri verkun hvað varðar áhrif til minnkunar á einkennum oflætis eftir 3 og 12 vikur samanborið við lyfleysu, við meðferð á miðlungi miklum til alvarlegum oflætislotum. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi úr langtíma rannsóknum sem sýna verkun quetiapíns til að koma í veg fyrir síðari oflætis- eða þunglyndislotur. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun quetiapíns í samsetningu með divalproexi eða lithíumi við bráðum, miðlungi miklum til alvarlegum oflætislotum eftir 3 og 6 vikur, hins vegar þoldist samsetningin vel. Niðurstöður sýndu viðbótarverkun á þriðju viku. Önnur rannsókn sýndi ekki fram á viðbótarverkun á sjöttu viku.

Miðgildi meðaltalsskammts af quetiapíni í síðustu vikunni 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 gerð I eða II, sýndu 300 mg og 600 mg af quetiapíni með tafarlausa losun, betri verkun samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum hvað varðar útkomu gilda sem máli skipta, annars vegar meðalbreyting til batnaðar á MADRS mælikvarða á þunglyndi og hins vegar svörun sem var skilgreind sem a.m.k. 50% breyting til batnaðar frá upphafsgildi á heildarskori MADRS mælikvarða á þunglyndi. Enginn munur var á umfangi verkunar á milli þeirra sjúklinga sem fengu 300 mg skammt af quetiapíni og þeirra sem fengu 600 mg skammt.

Í framhaldsfasa tveggja þessara rannsókna var sýnt fram á að langtíma meðferð sjúklinga, sem svöruðu meðferð með 300 mg eða 600 mg af quetiapíni, var áhrifarík samanborið 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 quetiapín í

samsetningu með geðsveiflulyfjum (mood stabilizers) hjá sjúklingum með oflætislotur, þunglyndislotur eða blandaðar lotur, 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, í samsetningu með lithíumi eða valproati.

Í 6 vikna slembiraðaðri rannsókn þar sem lithíum og langverkandi quetiapin var borið saman við lyfleysu og langverkandi quetiapin hjá fullorðnum sjúklingum með æsigeð (acute mania) var mismunur á meðalbætingu 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 bæting á YMRS skala um 50% frá upphafsgildi) var 11% (79% hjá þeim sem fengu lithíum 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 með oflætislotur, þunglyndislotur eða blandaðrar lotur, 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 gerð I. Fjöldi sjúklinga sem fékk lyndisröskun var 91 (22,5%) í hópnum sem fékk quetiapin, 208 (51,5%) í lyfleysuhópnum og 95 (26,1%) í hópnum sem fékk lithíum. Hjá sjúklingum sem svöruðu quetiapini, þegar samfelld meðferð með quetiapini var borin saman við skipti yfir í lithíum, gáfu niðurstöðurnar til kynna að skipti yfir í meðferð með lithíumi virðist ekki vera tengd lengri tíma fram að bakslagi lyndisröskunar.

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að quetiapin er árangursríkt þegar það er gefið tvisvar 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 quetiapins 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 quetiapin og 8,0% fyrir lyfleysu; oflæti í geðhvarfasýki: 11,2% fyrir quetiapin og 11,4% fyrir lyfleysu). Utanstrýtueinkenni komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu quetiapin 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 quetiapin samanborið við 3,8% fyrir lyfleysu. Í skammtíma, klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð við alvarlegu þunglyndi, með samanburði við lyfleysu, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 5,4% fyrir langverkandi quetiapin og 3,2% fyrir lyfleysu. Í skammtímarannsókn á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með alvarlegt þunglyndi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 9,0% fyrir langverkandi quetiapin og 2,3% fyrir lyfleysu. Við bæði oflæti í geðhvarfasýki og alvarlegt þunglyndi fór tíðni einstakra aukaverkana (t.d. hvíldaróþols, utanstrýtukvilla, skjálfta, hreyfingatrengdu, truflaðrar vöðvaspennu, óróleika, ósjálfráðra vöðvasamdrátta, skynhreyfiofþvirkni og vöðvastífni) ekki yfir 4% í neinum meðferðarhópnum.

Í skammtímarannsóknum með föstum skömmtum (50 mg/dag til 800 mg/dag) og samanburði við lyfleysu (stóðu yfir í 3 til 8 vikur), var meðal þyngdaraukning hjá sjúklingum sem fengu quetiapin á bilinu 0,8 kg hjá þeim sem fengu 50 mg dagskammt til 1,4 kg hjá þeim sem fengu 600 mg dagskammt (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 quetiapini og sem þyngdust um 7% eða meira af líkamsþyngd var á bilinu 5,3% hjá þeim sem fengu 50 mg dagskammt til 15,5% hjá þeim sem fengu 400 mg dagskammt (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 lithíum og langverkandi quetiapin var borið saman við lyfleysu og langverkandi quetiapin hjá fullorðnum sjúklingum með æsigeð (acute mania), komu fram vísbendingar um að langverkandi quetiapin í samsetningu með lithíumi valdi meiri aukaverkunum

(63% á móti 48% hjá þeim sem fengu langverkandi quetiapín ásamt lyfleysu). Niðurstöður varðandi öryggi sýndu hærri tíðni utanstrýtueinkenna, 16,8% sjúklinga sem fengu lithíum til viðbótar og 6,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu til viðbótar tilkynntu um utanstrýtueinkenni, í meirihluta tilvika var tilkynnt um skjálfta, eða hjá 15,6% sjúklinga sem fengu lithíum til viðbótar og hjá 4,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu til viðbótar. Tíðni svefnhöfða var hærri hjá þeim sem fengu langverkandi quetiapín og lithíum til viðbótar (12,7%) samanborið við hjá þeim sem fengu langverkandi quetiapín og lyfleysu til viðbótar (5,5%). Að auki var þyngdaraukning ($\geq 7\%$) við lok meðferðar algengari hjá þeim sem fengu lithíum til viðbótar (8,0%) samanborið við hjá þeim 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 quetiapíni, sem síðan var fylgt eftir með slembiröðuðu fráhvarfstímabili þar sem sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort quetiapín eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu quetiapín var meðal þyngdaraukning á opna tímabilinu 2,56 kg og eftir 48 vikur á slembiraðaða tímabilinu var meðal þyngdaraukning 3,22 kg, samanborið við þyngd við upphaf opna tímabilsins. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu var meðal þyngdaraukning á opna tímabilinu 2,39 kg og eftir 48 vikur á slembiraðaða tímabilinu var meðal þyngdaraukning 0,89 kg, samanborið við þyngd við upphaf opna tímabilsins.

Í rannsóknum með samanburði við lyfleysu, hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengt vitglöpum, var tíðni aukaverkana á heilaæðar á hver 100 sjúklingaár ekki hærri hjá sjúklingum sem fengu quetiapín samanborið við hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Í öllum skammtímarannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu, hjá sjúklingum með fjölda daufkýrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$ við upphaf rannsóknar, var tíðni tilvika þar sem fjöldi daufkýrninga lækkaði í $< 1,5 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti, 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapíni samanborið við 1,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðnin þar sem fjöldinn lækkaði í $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ var sú sama (0,2%) hjá sjúklingum sem fengu quetiapín 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 fjölda daufkýrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$ við upphaf rannsóknar, var tíðni tilvika þar sem fjöldi daufkýrninga lækkaði í $< 0,5 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti, 2,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapíni 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 quetiapíni.

Meðferð með quetiapíni hefur tengst skammtaháðri lækkun á gildum skjaldkirtilshormóna. Tíðni breytinga á TSH var 3,2% fyrir quetiapín samanborið við 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 sem sáust á gildum skjaldkirtilshormóna voru ekki tengdar klínískum einkennum um vanvirkni skjaldkirtils.

Lækkunin á heildar T_4 og óbundnu T_4 náði hámarki á fyrstu 6 vikum meðferðar með quetiapíni, en ekki varð frekari lækkun við langtíma meðferð. Í um það bil 2/3 tilfellanna gengu áhrifin á heildar og óbundið T_4 til baka þegar meðferð með quetiapín var stöðvuð, óháð meðferðarlengd.

Drer (cataract)/ógegnisæi augasteins (lens opacity)

Í klínískum rannsóknum til þess að meta áhrif quetiapíns (200-800 mg/dag) á drermyndun, samanborið við risperidon (2-8 mg á dag), hjá sjúklingum með geðklofa eða hvarfageðklofa (schizoaffective disorder), var hlutfall sjúklinga með aukið ógegnisæi augasteins ekki hærri hjá þeim sem fengu quetiapín (4%) samanborið við þá sem fengu risperidon (10%), hjá sjúklingum sem voru á meðferð í a.m.k. 21 mánuð.

Börn

Klínísk verkun

Í 3 vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu voru verkun og öryggi quetiapíns, sem meðferð við oflæti, rannsökuð ($n=284$ sjúklingar í Bandaríkjunum, á aldrinum 10-17 ára). Um 45% sjúklinganna höfðu einnig verið greindir með ADHD. Að auki var gerð 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 var hafin með 50 mg/dag og á degi 2 var skammturinn aukinn í 100 mg/dag, og síðan aukinn um 100 mg/dag þar til marksskammti var náð (oflæti 400-600 mg/dag, geðklofi 400-800 mg/dag), gefinn í tveimur til þremur skömmtum á dag.

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

Ekki var sýnt fram á verkun í þriðju skammtímarannsókninni á einlyfjameðferð með langverkandi quetiapini með samanburði við lyfleysu, hjá börnum og unglingum (10-17 ára) með þunglyndi í geðhvarfasýki.

Engin gögn eru fyrirbyggjandi um hversu lengi áhrifin vara eða hver fyrirbyggjandi áhrifin eru hjá þessum aldurshópi.

Klínískt öryggi

Í skammtíma rannsóknunum á quetiapini hjá börnum, sem lýst er hér frammar, var tíðni utanstrýtueinkenna hjá þeim sem fengu virkt efni samanborið við þá sem fengu lyfleysu, 12,9% á móti 5,3% í rannsókninni á geðklofa, 3,6% á móti 1,1% í rannsókninni á oflæti í geðhvarfasýki, og 1,1% á móti 0% í rannsókninni á þunglyndi í geðhvarfasýki. Tíðni þyngdaraukningar sem var $\geq 7\%$ frá upphafsþyngd hjá þeim sem fengu virkt efni samanborið við lyfleysu var 17% á móti 2,5% í rannsóknunum á geðklofa og oflæti í geðhvarfasýki, og 13,7% á móti 6,8% í rannsókninni á þunglyndi í geðhvarfasýki. Tíðni sjálfsvígstengdra tilvika hjá þeim sem fengu virkt efni samanborið við þá sem fengu lyfleysu var 1,4% á móti 1,3% í rannsókninni á geðklofa, 1,0% á móti 9% í rannsókninni á oflæti í geðhvarfasýki, og 1,1% á móti 0% í rannsókninni á þunglyndi í geðhvarfasýki. Við eftirfylgni rannsóknarinnar á þunglyndi í geðhvarfasýki var tilkynnt um sjálfsvígstengd tilvik hjá tveimur sjúklingum til viðbótar, annar þessara sjúklinga var að nota quetiapin þegar tilvikið átti sér stað.

Langtíma öryggi

Frekari gögn um öryggi voru fengin úr 26 vikna opinni, framlengdri bráðarannsókn ($n=380$ sjúklingar) þar sem skammtar quetiapins voru á bilinu 400 til 800 mg/dag. Tilkynnt var um hækkun á blóðþrýstingi hjá börnum og unglingum, aukna matarlyst, utanstrýtueinkenni og hækkun á prolaktíni í sermi, sem var algengara hjá börnum og unglingum en hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hvað varðar þyngdaraukningu, þegar aðlagð hafði verið fyrir eðlilegum vexti yfir langan tíma, var aukning upp á a.m.k. 0,5 staðalfrávik frá líkamsþyngdarstuðuli (BMI) við upphaf rannsóknar, notuð sem mælieining á klínískt marktæka breytingu; 18,3% sjúklinga sem fengu quetiapin í a.m.k. 26 vikur féllu undir þessa skilgreiningu.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Quetiapin frásogast vel og er umbrotið að verulegu leyti eftir inntöku. Inntaka ásamt fæðu hefur ekki marktæk áhrif á aðgengi quetiapins. Hámarksbólþétni (peak molar concentrations) virka umbrotsefnisins norquetiapins við jafnvægi er 35% af því sem sést fyrir quetiapin. Lyfjahlvörf quetiapins og norquetiapins eru línuleg á ráðlögðu skammtabili.

Dreifing

Quetiapin er u.þ.b. 83% bundið við plasmaprótein.

Umbrot

Quetiapin er að verulegu leyti umbrotið í lifur og aðeins um 5% af lyfinu eru skilin út óbreytt í þvagi eða hægðum, eftir gjöf geislamerktis quetiapins. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt fram á að cytochrom P450 miðluð umbrot quetiapins eru að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. Myndun og brotthvarf norquetiapins verður að miklu leyti fyrir tilstilli CYP3A4.

Um það bil 73% af geislamerktu lyfi er skilið út með þvagi og 21% með hægðum.

Quetiapin og nokkur af umbrotsefnum þess (þ.m.t. norquetiapin) reyndust vægir hemlar á 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. Byggt á 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 dýrarrannsóknum 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, eru skilin 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 18 til 65 ára einstaklingum.

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 lifrastarfsemi

Meðalúthreinsun quetiapins úr plasma minnkar um u.þ.b. 25% hjá einstaklingum sem vítað er að eru með skerta lifrastarfsemi (stöðuga skorpulífur eftir ofdrykkju). Þar sem umbrot quetiapins í lifur eru veruleg er gert ráð fyrir meiri plasmabéttni hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. 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 unglingum á meðferð, í jafnvægi, með 400 mg af quetiapini tvisvar á dag. Þegar búið var að leiðrétta fyrir skammtastærð voru plasmagildi upphafsefnisins, quetiapins, við jafnvægi, yfirleitt svipuð hjá börnum og unglingum (10-17 ára) og hjá fullorðnum, þó var C_{max} hjá börnum í efri hluta þess bils sem sést hefur hjá fullorðnum. AUC var stærra og C_{max} var meiri fyrir virka umbrotsefnið, norquetiapin, eða um það bil 62% stærra og 49% meiri hjá börnum (10-12 ára), og 28% stærra og 14% meiri hjá unglingum (13-17 ára), samanborið við hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar vísbendingar sáust um eituráhrif á erfðaeefni í röð *in vitro* og *in vivo* rannsókna á eituráhrif á erfðaeefni. Eftirfarandi frávík sáust í rannsóknum á tilraunadýrum við útsetningu af klínískri þýðingu, niðurstöðurnar hafa ekki verið staðfestar í langtíma rannsóknum:

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

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

Í rannsókn á frjósemi hjá rottum sást örlítill minnkun frjósemi hjá karldýrum og sýndarþunganir (pseudopregnancy), lengri eftirgangmál (diestrus), lengra bil milli mökunar (precoital interval) og minnkuð tíðni þungana. Þessi áhrif tengjast hækkun prólaktín-gildi en ekki er hægt að yfirfæra þau beint yfir á menn vegna mismunar milli tegunda hvað varðar hormónastýringu á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósaeinhýdrat

Kalsíumhýdrógenfosfat, tvíhýdrat

Örkristallaður sellulósi

Póvidón

Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)

Magnesiumsterat

Filmuhúð:

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 4000

Gult járnnoxíð (E172) – einungis í 25 mg og 100 mg töflum

Rautt járnnoxíð (E172) – einungis í 25 mg töflum

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

HDPE-töfluilát:

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 3 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynna (PVC/Ál): 6 (einungis 25 mg töflur), 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 120 (einungis 150 mg og 300 mg töflur), 180 (einungis 150 mg og 300 mg töflur) eða 240 (einungis 150 mg og 300 mg töflur) töflur; í öskju.

Pólýetýlen (HDPE) plastilát: 250 töflur (einungis 100 mg og 200 mg); í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slóvenía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/19/038/01-05

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. apríl 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26. september 2025.