

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Quetiapin Medical Valley 50 mg forðatöflur
Quetiapin Medical Valley 150 mg forðatöflur
Quetiapin Medical Valley 200 mg forðatöflur
Quetiapin Medical Valley 300 mg forðatöflur
Quetiapin Medical Valley 400 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Quetiapin Medical Valley 50 mg inniheldur 50 mg quetiapin (sem quetiapinfúmarat).
Quetiapin Medical Valley 150 mg inniheldur 150 mg quetiapin (sem quetiapinfúmarat).
Quetiapin Medical Valley 200 mg inniheldur 200 mg quetiapin (sem quetiapinfúmarat).
Quetiapin Medical Valley 300 mg inniheldur 300 mg quetiapin (sem quetiapinfúmarat).
Quetiapin Medical Valley 400 mg inniheldur 400 mg quetiapin (sem quetiapinfúmarat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Quetiapin Medical Valley 50 mg inniheldur 14 mg af laktósa (vatnsfríum) í hverri töflu.
Quetiapin Medical Valley 150 mg inniheldur 42 mg af laktósa (vatnsfríum) í hverri töflu.
Quetiapin Medical Valley 200 mg inniheldur 56 mg af laktósa (vatnsfríum) í hverri töflu.
Quetiapin Medical Valley 300 mg inniheldur 85 mg af laktósa (vatnsfríum) í hverri töflu.
Quetiapin Medical Valley 400 mg inniheldur 113 mg af laktósa (vatnsfríum) í hverri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla

50 mg: hvítar til beinhvítar, kringlóttar tvíkúptar töflur, 7,1 mm í þvermál og 3,2 mm á þykkt, merktar „50“ á annarri hliðinni.

150 mg: hvítar til beinhvítar, aflangar tvíkúptar töflur, 13,6 mm að lengd, 6,6 mm á breidd og 4,2 mm á þykkt, merktar „150“ á annarri hliðinni.

200 mg: hvítar til beinhvítar, aflangar tvíkúptar töflur, 15,2 mm að lengd, 7,7 mm á breidd og 4,8 mm á þykkt, merktar „200“ á annarri hliðinni.

300 mg: hvítar til beinhvítar, aflangar tvíkúptar töflur, 18,2 mm að lengd, 8,2 mm á breidd og 5,4 mm á þykkt, merktar „300“ á annarri hliðinni.

400 mg: hvítar til beinhvítar, egglega tvíkúptar töflur, 20,7 mm að lengd, 10,2 mm á breidd og 6,3 mm á þykkt, merktar „400“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Quetiapin Medical Valley er ætlað sem:

- meðferð við geðklofa
- meðferð við geðhvarfasjúkdómi
 - Sem meðferð við miðlungsalvarlegri til mjög alvarlegri geðhæð í geðhvarfasjúkdómi
 - Sem meðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi
 - Til að koma í veg fyrir endurkomu geðhæðar- eða geðlægðarlotna hjá sjúklingum sem hafa áður svarað meðferð með quetiapini.
- viðbótarmeðferð við alvarlegum geðlægðarlotum hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi sem hafa ekki svarað þunglyndismeðferð með einu lyfi nógu vel (sjá kafla 5.1). Læknar skulu hafa öryggi notkunar quetiapins í huga áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Mismunandi skammtaleiðbeiningar eiga við hverja ábendingu. Því þarf að tryggja að sjúklingar fái skýrar upplýsingar um rétta skammta fyrir sinn sjúkdóm.

Fullorðnir

Til meðferðar við geðklofa og miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarlotum í geðhvarfasjúkdómi

Quetiapin Medical Valley á að gefa að minnsta kosti einni klukkustundu fyrir máltíð. Dagsskammtur við upphaf meðferðar er 300 mg á fyrsta degi og 600 mg á öðrum degi. Ráðlagður dagsskammtur er 600 mg, hins vegar má auka skammtinn í 800 mg á dag ef það er klínískt réttlætanlegt. Breyta skal skammtinum innan virka skammtabilsins 400 – 800 mg/sólarhring, háð klínískri svörum og þoli sjúklings. Í viðhaldsmeðferð við geðklofa er ekki þörf á að stilla skammta.

Til meðferðar á alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi

Gefa á Quetiapin Medical Valley að kvöldi, fyrir svefn. Heildardagsskammtur fyrstu fjóra daga meðferðar er 50 mg (dagur 1), 100 mg (dagur 2), 200 mg (dagur 3) og 300 mg (dagur 4). Ráðlagður sólarhringsskammtur er 300 mg. Í klínískum rannsóknum sáust engin viðbótaráhrif hjá þeim sem fengu 600 mg á sólarhring samanborið við þá sem fengu 300 mg (sjá kafla 5.1). Ávinningur getur komið fram við 600 mg skammt hjá einstaka sjúklingi. Einungis læknar með reynslu af meðferð geðhvarfasjúkdóms skulu hefja meðferð með stærri skömmtum en 300 mg. Klínískar rannsóknir hafa gefið til kynna að íhuga megi að minnka skammt í allt að 200 mg í einstaka sjúklingi ef grunur um þolmyndun er til staðar.

Til að koma í veg fyrir endurkomu í geðhvarfasjúkdómi

Til að koma í veg fyrir endurkomu geðhæðar-, geðlægðar- eða blandaðra lotna í geðhvarfasjúkdómi eiga sjúklingar sem svarað hafa Quetiapin Medical Valley sem bráðameðferð að halda áfram meðferð með sama skammti af Quetiapin Medical Valley sem gefinn er fyrir svefn. Aðlaga má skammt Quetiapin Medical Valley eftir klínískum viðbrögðum og þoli hvers sjúklings fyrir sig, á skammtabilinu 300 til 800 mg/sólarhring. Mikilvægt er að lágsti virki skammtur sé notaður í viðhaldsmeðferð.

Viðbótarmeðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í alvarlegu þunglyndi

Gefa á Quetiapin Medical Valley að kvöldi, fyrir svefn. Sólarhringsskammtur við upphaf meðferðar er 50 mg á degi 1 og 2, og 150 mg á degi 3 og 4. Verkun gegn þunglyndi sást við 150 mg og 300 mg/sólarhring í stuttum klínískum rannsóknum á viðbótarmeðferð (með amitriptylíni, bupropíóni, citaloprami, duloxetíni, escitaloprami, fluoxetíni, paroxetíni, sertralíni og venlafaxíni – sjá kafla 5.1) og við 50 mg/sólarhring í stuttum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð.

Aukin hætta er á aukaverkunum við stærri skammta. Því þurfa læknar að tryggja að minnsti virki skammtur, byrja skal á 50 mg/sólarhring, sé notaður til meðferðar. Meta skal þörfina á að auka skammtinn úr 150 mg/sólarhring í 300 mg/sólarhring hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Skript úr quetiapintöflum með hraða losun (immediate-release tablets)

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með fleiri en einum skammti daglega af quetiapintöflum með hraða losun má skipta yfir í meðferð með jafngildum skömmtum af Quetiapin Medical Valley einu sinni á dag til að einfalda skömmtun. Nauðsynlegt getur verið að stilla skammta einstaklingsbundið.

Aldraðir

Eins og við á um önnur geðrofslyf og þunglyndislyf, skal gæta varúðar við notkun Quetiapin Medical Valley handa öldruðum, einkum í upphafi meðferðar. Verið getur að breyta þurfi skömmtum Quetiapin Medical Valley hægar og lækningalegur dagsskammtur getur verið minni en hjá yngri sjúklingum. Úthreinsun quetiapins úr plasma var að meðaltali 30-50% hægari hjá öldruðum en hjá yngri sjúklingum. Hefja á meðferð hjá öldruðum með 50 mg/sólarhring. Auka má skammtinn um 50 mg/sólarhring þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings. Hjá öldruðum sjúklingum með alvarlegar geðlæggðarlotur í alvarlegu þunglyndi, skal hefja meðferð með 50 mg/sólarhring á 1.-3. degi, og auka skammt í 100 mg/sólarhring á degi 4 og 150 mg/sólarhring á degi 8. Nota skal minnsta virka skammt, byrja skal á 50 mg/sólarhring. Ef auka þarf skammt í 300 mg/ sólarhring, en það skal byggt á mati fyrir hvern sjúkling fyrir sig, á ekki að gera það fyrr en á 22. degi meðferðar.

Verkun og öryggi hafa ekki verið metin hjá sjúklingum eldri en 65 ára með geðlæggðarlotur þegar um geðhvarfasjúkdóm er að ræða.

Börn

Ekki er mælt með notkun Quetiapin Medical Valley fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára vegna þess að ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Fyrirliggjandi gögn úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu má finna í köflum 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Quetiapin umbrotnar að miklu leyti í lifur. Því skal gæta varúðar við notkun Quetiapin Medical Valley hjá sjúklingum sem vitað er að eru með skerta lifrastarfsemi, sérstaklega í upphafi meðferðar. Upphafsskammtur á að vera 50 mg/sólarhring hjá sjúklingum sem vitað er að eru með skerta lifrastarfsemi. Skammtinn má auka daglega um 50 mg/sólarhring þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings.

Lyfjagjöf

Quetiapin Medical Valley á að gefa einu sinni á sólarhring, án matar. Töflurnar á að gleypa heilar, hvorki má skipta þeim, tyggja þær né mylja.

4.3 Frábendingar

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

Samhliðanotkun cýtókróm P450 3A4 hemla, eins og HIV-próteasahemla, azól-sveppalyfja, erytromycins, claritromycins og nefazodons er frábending (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vegna þess að ábendingar Quetiapin Medical Valley eru nokkrar skal hafa í huga öryggi lyfsins m.t.t. greiningar hvers sjúklings fyrir sig og skammtsins sem gefinn er.

Öryggi og verkun lyfsins í langtímaviðbótarmeðferð, hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi, hafa ekki verið metin en langtímaöryggi og verkun hafa verið metin hjá fullorðnum sjúklingum í einlyfjameðferð (sjá kafla 5.1).

Börn

Ekki er mælt með notkun quetiapins fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára vegna þess að ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Samkvæmt þekktum öryggisþáttum úr klínískum rannsóknum með quetiapini hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8), voru vissar aukaverkanir algengari hjá börnum og unglungum samanborið við fullorðna (aukin matarlyst, hækkun prólaktíns í sermi, uppköst, nefslímubólga og yfirlið), eða birtast á mismunandi hátt hjá börnum og unglungum (utanstrýtueinkenni og skapstyggð), og ein aukaverkun hafði ekki áður komið fram hjá fullorðnum (hækkaður blóðþrýstingur). Einnig hafa breytingar á niðurstöðum prófana á starfsemi skjaldkirtils komið fram hjá börnum og unglungum.

Enn fremur hafa langtímaáhrif meðferðar með quetiapini á vöxt og þroska ekki verið rannsökuð umfram 26 vikur. Langtímaáhrif á vitsmunapróska og hegðun eru ekki þekkt.

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá börnum og unglungum, var quetiapin tengt aukinni tíðni utanstrýtueinkenna samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð við geðklöfa, geðhæð í geðhvarfasjúkdómi og geðlægd í geðhvarfasjúkdómi (sjá kafla 4.8).

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun

Þunglyndi er tengt aukningu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdir atburðir). Áhættan er til staðar þar til merkjanlegum bata er náð. Vegna þess að 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 í upphafi bata.

Að auki skulu lækna hafa í huga hugsanlega hættu á sjálfsvígstengdum atburðum eftir að töku lyfsins er skyndilega hætt, vegna þekktra áhættuþátta sjúkdómsins sem meðhöndlaður er.

Aðrir geðsjúkdómar sem quetiapini er ávísað við geta einnig tengst aukinni hættu á sjálfsvígstengdum hugsunum eða hegðun. Auk þess geta þessir geðsjúkdómar verið samverkandi alvarlegum geðlægdarlotum. Varúðarráðstafanir sem eiga við þegar sjúklingar með alvarlegar geðlægdarlotur 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 og 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 samanburðarrannsóknum með lyfleysu á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma sýndi aukna hættu á sjálfsvígshæðun með þunglyndislyfjum samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Náið eftirlit með sjúklingum og sérstaklega sjúklingum í áhættuhópi skal viðhaft 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 eða óvenjulegar breytingar á hegðun sem og nauðsyn þess að ráðfæra sig strax við lækni ef þessi einkenni koma fram.

Í styttri klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með alvarlegar geðlægdarlotur í geðhvarfasjúkdómi kom fram aukin hættu á sjálfsvígstengdum hugsunum/hegðun hjá ungum, fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) sem meðhöndlaðir voru með quetiapini samanborið við þá sem fengu lyfleysu (3,0% á móti 0%, talið í sömu röð). Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með alvarlegt þunglyndi var tíðni sjálfsvígstengdra hugsana/hegðunar hjá ungum, fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) 2,1 % (3/144) fyrir quetiapin og 1,3% (1/75) fyrir lyfleysu.

Áhrif á efnaskipti

Vegna þess að merkjanleg hætta er á neikvæðum áhrifum á efnaskipti, þ.m.t. breytingar á þyngd, glúkósa í blóði (sjá blóðsykurshækkun) og lípíðum, sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum, skal meta efnaskiptaþætti sjúklings við upphaf meðferðar og bregðast reglulega við breytingum á þessum þáttum meðan á meðferð stendur. Neikvæð áhrif á þessa þætti skal meðhöndla klínískt eins og við á (sjá einnig kafla 4.8).

Utanstrýtueinkenni

Aukin tíðni utanstrýtueinkenna kom fram við notkun quetiapins í samanburði við lyfleysu í klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð við alvarlegum geðlægdarlotum í geðhvarfasjúkdómi og alvarlegu þunglyndi (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Notkun quetiapins hefur verið tengd við hvíldaróþol (akathisia), sem einkennist af eirðarleysi sem veldur huglægum óþægindum eða streitu, og þörf fyrir að vera á hreyfingu, sem oft veldur því að sjúklingur er ófær um að sitja eða standa kyrr. Líklegast er að þetta gerist á fyrstu vikum meðferðar. Skaðlegt getur verið að auka skammta hjá sjúklingum með þessi einkenni.

Síðkomin hreyfitruflun

Ef vart verður einkenna um síðkomna hreyfitruflun á að íhuga að hætta notkun quetiapins eða minnka skammta. Einkenni um síðkomna hreyfitruflun geta versnað eða jafnvel komið fram eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.8).

Svefnhöfgi og sundl

Meðferð með quetiapini hefur verið tengd við svefnhöfga og tengd einkenni, eins og sljóleika (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum á meðferð sjúklunga með geðlægd vegna geðhvarfasjúkdóms og alvarlegt þunglyndi, hófust þessi einkenni venjulega á fyrstu þremur dögum meðferðar og voru aðallega væg eða í meðallagi alvarleg. 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 einkennin ganga til baka og hafa verður í huga hvort hætta á meðferð.

Réttstöðulágþrýstingur

Meðferð með quetiapini hefur verið tengd réttstöðulágþrýstingi og sundli tengdu því (sjá kafla 4.8) sem líkt og svefnhöfgi, byrjar yfirleitt þegar verið er að auka skammta í upphafi meðferðar. Þetta gæti aukið tíðni slysa (byltur), sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum. Því skal brýna fyrir sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir þekkja hugsanleg áhrif meðferðarinnar.

Quetiapin á að nota með varúð hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúkdóm í heilaeðum eða aðra sjúkdóma þegar hætta er á lágþrýstingi. Minnka skal skammta eða auka skammta hægar ef réttstöðulágþrýstingur kemur fram, sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóma.

Kæfisvefnshéilkenni

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

Flog

Í klínískum samanburðarrannsóknum var enginn munur á tíðni floga hjá sjúklingum sem fengu quetiapin eða lyfleysu. Engin gögn liggja fyrir um tíðni floga hjá sjúklingum með sögu um flogasjúkdóm. Eins og á við um önnur geðrofslyf, er mælt með að gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með sögu um flog (sjá kafla 4.8).

Illkynja sefunarheilkenni

Illkynja sefunarheilkenni hefur verið tengt við meðferð með geðrofslyfjum, þ.m.t. quetiapín (sjá kafla 4.8). Klínísk einkenni eru t.d. ofhiti, breytt andlegt ástand, vöðvastífni, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu og hækkun á kreatínfosfókínasa. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun quetiapíns og veita viðeigandi lyfjameðferð.

Alvarleg daufkyrningafæð og kyrningahrap

Greint hefur verið frá alvarlegri daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga $<0,5 \times 10^9$ /l) í klínískum rannsóknum á quetiapíni. Flest tilvik alvarlegrar daufkyrningafæðar komu fram innan nokkurra mánaða eftir upphaf meðferðar með quetiapíni. Engin augljós tengsl voru við skammta. Banvæn tilfelli hafa komið fram eftir markaðssetningu. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir daufkyrningafæð eru meðal annars undirliggjandi lágur fjöldi hvítra blóðkorna og saga um daufkyrningafæð af völdum lyfja. Þó voru sum tilfelli hjá sjúklingum sem ekki voru með undirliggjandi áhættuþætti. Hætta á meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum með fjölda daufkyrninga $<1,0 \times 10^9$ /l. Fylgjast á með einkennum sýkinga hjá sjúklingum sem og fjölda daufkyrninga (þar til fjöldi þeirra fer yfir $1,5 \times 10^9$ /l) (sjá kafla 5.1).

Hafa skal daufkyrningafæð í huga hjá sjúklingum með sýkingu eða hita, sérstaklega ef ekki eru til staðar augljósir áhættuþættir, og meðhöndla skal hana klínískt eins og við á.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina strax frá tilkomu einkenna sem eru í samræmi við kyrningahrap eða sýkingu (t.d. hita, þróttleysi, svefndrunga, eða hálsæringum) meðan á meðferð með quetiapíni stendur. Mæla skal strax gildi hvítra blóðkorna og daufkyrninga, sérstaklega ef áhættuþættir eru ekki til staðar.

Andkólínvirk (múskarín) áhrif

Norquetiapín, virkt umbrotsefni quetiapíns, hefur meðalmikla til mikla sækni í nokkra undirflokkka múskarínviðtaka. Þetta á þátt í aukaverkunum sem endurspeglar andkólínvirk áhrif þegar quetiapín er notað í ráðlögðum skömmtum, samhliða öðrum lyfjum með andkólínvirk áhrif og í tilfellum ofskömmtunar. Nota skal quetiapín með varúð hjá sjúklingum sem fá lyf með andkólínvirk (múskarín) áhrif. Nota skal quetiapín 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 lifrarensvirkjum s.s. carbamazepíni eða fenýtóíni lækkar plasmabætti quetiapíns verulega og getur það haft áhrif á verkun quetiapínmeðferðar. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum sem nota lifrarensvirkja ef lækinn metur að ávinningur quetiapínmeðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensvirkjans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensímvirkjans gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki virkjar lifrarensvím (t.d. natríumvalproat).

Þyngd

Skýrt hefur verið frá þyngdaraukningu hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með quetiapíni, fylgjast skal með og meðhöndla þyngdaraukningu eins og við á í samræmi við þær leiðbeiningar fyrir geðrofslyf sem notaðar eru (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Blóðsykurshækkun

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

Lípíðar

Greint hefur verið frá hækkun þríglýseríða, LDL- og heildarkólesteróls og lækkun HDL-kólesteróls í klínískum rannsóknum á quetiapíni (sjá kafla 4.8). Allar lípíðbreytingar skal meðhöndla með viðeigandi meðferð.

Lenging á QT-bili

Í klínískum rannsóknum og við notkun í samræmi við SPC hefur quetiapín ekki verið tengt þrálátri aukningu á algildum QT-bilum. Eftir markaðssetningu hefur lenging á QT komið fram við notkun quetiapíns í meðferðarskömmtum (sjá kafla 4.8) og í 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. Einnig skal gæta varúðar þegar quetiapín er ávísað annaðhvort með lyfjum sem þekkt er að auka QT-bilið eða samhliða sefandi lyfjum (neuroleptics), sérstaklega hjá öldruðum, sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT, hjartabilun (congestive heart failure), hjartastækkun, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun (sjá kafla 4.5).

Hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólga

Greint hefur verið frá 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 hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólgu.

Fráhvarf

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

Aldraðir sjúklingar með geðrof tengd elligliðpum

Notkun quetiapíns til meðferðar hjá sjúklingum með geðrof tengd elligliðpum er ekki viðurkennd.

Um það bil 3-falt aukin hætta á aukaverkunum á heilaeðar hefur komið fram í slembuðum lyfleysusamanburðarrannsóknum á sumum ódæmigerðum geðrofslyfjum hjá þýði með elliglið. Ekki er þekkt af hverju þessi aukna áhætta stafar. Ekki er hægt að útiloka aukna áhættu fyrir önnur geðrofslyf eða önnur sjúklingaþýði. Gæta skal varúðar við notkun quetiapíns hjá sjúklingum þegar áhættuþættir heilaslags eru til staðar.

Í safngreiningu á óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur verið greint frá aukinni hættu á dauða hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengd elligliðpum samanborið við lyfleysu. Dánartíðni sjúklinga í tveimur 10-vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu og quetiapíni hjá sama sjúklingaþýði (n=710, meðalaldur 83 ár, á bilinu 56-99 ára) var 5,5% á móti 3,2% fyrir lyfleysuhópin. Ýmsar orsakir voru fyrir dauða sjúklinganna í þessum rannsóknum en þær voru í samræmi við það sem búast má við fyrir þýðið.

Kyngingartregða

Greint hefur verið frá kyngingartregðu (sjá kafla 4.8) við notkun quetiapíns. Nota skal quetiapín með varúð hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá ásvellingarlungnabólgu (aspiration pneumonia).

Hægðatregða og stífla í þörmum

Hægðatregða er áhættuþáttur stíflu í þörmum. Greint hefur verið frá hægðatregðu og stíflu í þörmum í tengslum við quetiapín (sjá kafla 4.8). Meðal annars hefur verið greint frá banvænum tilvikum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá stíflu í þörmum, þ.m.t. þeir sem nota fleiri en eitt lyf samhliða sem draga úr þarmahreyfingum og/eða greina hugsanlega ekki frá einkennum hægðatregðu. Meðhöndla skal sjúklinga með stíflu í þörmum/garnastíflu með nánu eftirliti og tafarlausrí umönnun.

Bláæðasegarek (venous thromboembolism, VTE)

Greint hefur verið frá bláæðasegareki í tengslum við notkun geðrofslyfja. Vegna þess að sjúklingar sem fá geðrofslyf eru oft með áunna áhættuþætti fyrir bláæðasegareki, skal bera kennsl á alla hugsanlega áhættuþætti fyrir bláæðasegareki áður en og meðan á meðferð með quetiapíni stendur og grípa til fyrirbyggjandi ráðstafana.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Í tilfellum sem komu fram eftir markaðssetningu, en ekki voru áhættuþættir til staðar í öllum tilfellum, voru áhættuþættir, sem vitað er að tengjast brisbólgu, eins og hækkun þriglýseríða (sjá kafla 4.4), gallsteinar og áfengisneysla, til staðar hjá mörgum sjúklinganna.

Viðbótarupplýsingar

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun quetiapíns samhliða divalproexi eða litíum við bráðum, miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarlotum; hins vegar þóldist samsetningin vel (sjá kafla 4.8 og 5.1). Niðurstöður sýndu viðbótaráhrif á þriðju viku.

Misnotkun og röng notkun (misuse and abuse)

Greint hefur verið frá tilfellum misnotkunar og rangrar notkunar. Gæta skal varúðar þegar quetiapín er ávísað sjúklingum með sögu um áfengissýki eða misnotkun lyfja.

Laktósi

Quetiapín Medical Valley töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem eru mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna þess að áhrif quetiapíns beinast að mestu að miðtaugakerfinu ber að gæta varúðar við samhliðanotkun quetiapíns og annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið sem og alkóhóls.

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga sem fá önnur lyf með andkólnvirk (múskarín) áhrif (sjá kafla 4.4).

Cýtókróm P450 (CYP) 3A4 er það ensím sem að mestu leyti sér um cýtókróm P450 miðluð umbrot quetiapíns. Samhliðanotkun quetiapíns (25 mg) og ketoconazols, CYP 3A4 hemils, í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, olli 5- til 8-faldri aukningu á AUC quetiapíns. Með þetta til hliðsjónar er samhliðanotkun quetiapíns og CYP3A4 hemla frábending. Auk þess er ekki mælt með neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með quetiapíni stendur.

Í fjölskammtarannsókn á sjúklingum til að meta lyfjahvörf quetiapíns fyrir og meðan á meðferð með carbamazepíni (þekktum lifrarensímvirkja) stóð yfir kom fram að carbamazepín eykur úthreinsun quetiapíns marktækt. Þessi aukning á úthreinsun minnkaði altæka útsetningu fyrir quetiapíni (mælt sem AUC) að meðaltali í um 13% af því sem var þegar quetiapín 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 verkun quetiapínmeðferðarinnar. Samhliðanotkun quetiapíns og fenýtóíns (annar frymisagnarensímvirkir) jók úthreinsun quetiapíns um það bil 450%. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum sem nota lifrarensímvirkja ef lækningin metur að ávinningur quetiapínmeðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensímvirkjans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun lifrarensímvirkjans gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki virkjar lifrarensím (t.d. natríumvalpróat) (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 litíums breyttust ekki við samhliðanotkun með quetiapini.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og quetiapin voru borin saman við lyfleysu og quetiapin hjá fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð, var tíðni utanstrýtutengdra aukaverkana (sérstaklega skjálfta), svefnhöfga, og þyngdaraukningar hærrí hjá hópnum sem fékk litíum til viðbótar samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu til viðbótar (sjá kafla 5.1).

Við samhliðanotkun natríumvalproats og quetiapins breyttust lyfjahvörf þeirra ekki að því marki að það hefði klíníská þýðingu. Í aftursærrí rannsókn á börnum og unglíngum sem fengu valproat, quetiapín eða bæði, var tíðni hvítfrumnafeðar og dauþkyrningafeðar hærrí 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 notað samhliða lyfjum sem þekkt eru að valda ójafnvægi blóðsalta eða auka QT-bilið.

Greint hefur verið frá fölskum jákvæðum niðurstöðum úr ensímónæmismælingum á methadóni og þríhrínglaga þunglyndislyfjum hjá sjúklingum sem hafa tekið quetiapín. Mælt er með að vafasamar niðurstöður úr ónæmismælingum verði staðfestar með viðeigandi litskiljuaðferð.

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 eiturveðanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Því skal einungis nota quetiapín á meðgöngu ef ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu.

Síðasti þriðjungur

Nýburar sem eru útsettir fyrir geðrofslyfjum (þar með talið quetiapíni) á síðasta þriðjungi meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir, þ.m.t. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og staðið yfir í mislangan tíma eftir fæðingu. Greint hefur verið frá æsingi, ofspennu vöðva, vanspennu vöðva, skjálfta, svefnhöfga, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal hafa náði eftirlit með nýburum.

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Að því gefnu að aðalverkun quetiapins er á miðtaugakerfið, getur það haft áhrif á athafnir sem krefjast árvekni. Því skal ráðleggja sjúklingum að hvorki aka né stjórna tækjum fyrir en áhrifin á viðkomandi liggja fyrir.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir quetiapins sem greint hefur verið frá ($\geq 10\%$) eru svefnhöfgi, sundl, munnþurrkur, höfuðverkur, fráhrarfseinkenni, hækkun á gildum þriglýseríða í sermi, hækkun á heildarkólesteróli (aðallega LDL-kólesteróli), lækkun á HDL-kólesteróli, þyngdaraukning, lækkun hemóglóbíns og utanstrýtueinkenni.

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

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með quetiapini, er talin upp hér að neðan (Tafla 1) 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 quetiapini

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

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Lækkun hemóglóbíns ²²	Hvítfrumnafæð ^{1,28} , fækkun daufkyrninga, fjölgun eósínfíkla ²⁷	Daufkyrningafæð ¹ , blóðkyrningafæð, blóðleysi, fækkun blóðflagna ¹³	Kyrningahrap ²⁶		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi (þ.m.t. ofnæmisviðbrögð í húð)		Bráðaofnæmi ⁵	
Innkirtlar		Prólaktín-hækkun í blóði ¹⁵ , lækkað heildar T ₄ ²⁴ , lækkað óbundið T ₄ ²⁴ , lækkað heildar T ₃ ²⁴ , lækkað TSH ²⁴	Lækkað óbundið T ₃ ²⁴ , vanstarfsemi skjaldkirtils ²¹		Óviðeigandi seyting þvagtemprandi hormóns	

<i>Efnaskipti og næring</i>	Hækkun á gildum þríglýseríða í sermi ^{10,30} , hækkun á heildar-kólesteróli (aðallega LDL-kólesteróli) ^{11,30} , lækkun á HDL-kólesteróli ^{17,30} , þyngdaraukning ^{8,30}	Aukin matarlyst, hækkun glúkósa í blóði að gildum fyrir of háan blóðsykur ^{6,30}	Blóðnatríum-lækkun ¹⁹ , sykursýki ^{1,5} , versnun sykursýki	Efnaskiptaheilkenni ²⁹		
<i>Geðræn vandamál</i>		Óeðlilegir draumar og martraðir, sjálfsvígshegðun og sjálfsvíghugsanir ²⁰		Svefnganga og tengd viðbrögð, eins og að tala í svefni og svefntengd átröskun		
<i>Taugakerfi</i>	Sundl ^{4,16} , svefnhöfgi ^{2,16} , höfuðverkur, utanstrýtu-einkenni	Tormæli	Flog ¹ , fótaóeirð, síðkomin hreyfitruflun ^{1,5} , yfirlið ^{4,16}			
<i>Hjarta</i>		Hraðtaktur ⁴ , hjartsláttarónot ²³	Lenging QT-bils ^{1,12,18} , hægsláttur ³²			Hjartavöðvakvilli, hjartavöðvabólga
<i>Augu</i>		Þokusýn				
<i>Æðar</i>		Réttstöðuþrýstingsfall ^{4,16}		Bláæðasegarek ¹		
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>		Mæði ²³	Nefslímubólga			
<i>Meltingarfæri</i>	Munnþurrkur	Hægðatregða, meltingartruflanir, uppköst ²⁵	Kyngingar-tregða ⁷	Brisbólga ¹ , stífla í þörmum/garna-stífla		
<i>Lifur og gall</i>		Hækkun á alanín-amínótransferasa (ALT) ³ , hækkun á gamma-GT gildum ³	Hækkun á aspartat-amínótransferasa (AST) ³	Gula ⁵ , lifrabólga		
<i>Húð og undirhúð</i>					Ofnæmisjúgur ⁵ , Stevens-Johnson	Eitrunardreplós húðþekju, regnbogaröða-

					heilkenni ⁵	sótt, lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), húðæðabólga
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>					Rákvöðvalýsa	
<i>Nýru og þvagfæri</i>			Þvagteppa			
<i>Meðganga, sængurlega og burðarmál</i>						Fráhvarfs-einkenni hjá nýbura ³¹
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Kynlífsvanstarf semi	Standpína, mjólkurmyndun, þroti í brjóstum, truflanir á tíðahring		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Fráhvarfs-einkenni ^{1,9}	Vægt þróttleysi, bjúgur á útlimum, skapstyggi, hiti		Illkynja sefunarheilkenni ¹ , lágur líkamshiti		
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>				Hækkun á kreatínínfosfókínasa 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 (breyting frá eðlilegu gildi í > þreföld efri mörk eðlilegs gildis á einhverjum tímapunkti) á transamínösum (ALT, AST) í sermi eða á gamma-GT-gildum hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem fengið hafa quetiapin. Þessar hækkningar gengu yfirleitt til baka við áframhaldandi meðferð með quetiapini.

(4) Eins og á við um önnur sefandi lyf með alfa 1 adrenergri hamlandi verkun getur quetiapin almennt valdið réttstöðuþrýstingsfalli, ásamt sundli, hraðtakti og hjá sumum sjúklingum yfirliði, sérstaklega í upphafi þegar verið er að auka skammtinn (sjá kafla 4.4).

(5) Útreikningar á tíðni þessara aukaverkana eru eingöngu byggðir á upplýsingum sem fengnar eru eftir markaðssetningu quetiapinlyfjaforma með hraða losun.

(6) Blóðsykur, fastandi ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmól/l) eða ekki fastandi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmól/l) í að minnsta kosti einu tilviki.

(7) Fjölgun tilvika af kyngingartregðu við meðferð með quetiapini í samanburði við lyfleysu kom einungis fram í klínískum rannsóknum á geðlægi í geðhvarfasjúkdómi.

(8) Byggt á >7% aukinni líkamspyngd frá grunnildi. Kemur aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar hjá fullorðnum.

(9) Greint hefur verið frá eftirfarandi fráhvarfseinkennum aðallega í bráðum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu, þar sem mat var lagt á fráhvarfseinkenni: svefnleysi, ógleði, höfuðverkur, niðurgangur, uppköst, sundl og óróleiki. 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 mjög 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 aukaverkanatilkynningum um kreatínínfosfókínasa í blóði úr klínískum rannsóknum sem tengist ekki illkynja sefunarheilkenni.
- (15) Prólaktíngildi (sjúklingar > 18 ára): > 20 míkrog/l ($> 869,56$ pmól/l) karlar; > 30 míkrog/l ($> 1304,34$ pmól/l) konur hvenær sem er.
- (16) Getur valdið falli.
- (17) HDL-kólesteról: < 40 mg/dl (1,025 mmól/l) karlar; < 50 mg/dl (1,282 mmól/l) konur hvenær sem er.
- (18) Tilfelli sjúklinga þar sem tilfærsla QT er frá < 450 msek. til ≥ 450 msek. með ≥ 30 msek. aukningu. Í klínískum rannsóknum með lyfleysu og quetiapín er meðal breyting og tilfelli sjúklinga sem sýna klínískt marktæk gildi svipuð hjá quetiapín og lyfleysu.
- (19) Breyting úr > 132 mmól/l í ≤ 132 mmól/l í að minnsta kosti eitt skipti.
- (20) Greint hefur verið frá tilvikum um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun meðan á meðferð með quetiapíni stendur eða stuttu eftir að henni er hætt (sjá kafla 4.4 og 5.1).
- (21) Sjá kafla 5.1.
- (22) Lækkun 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 rannsóknum, þ.m.t. opnum framlengdum rannsóknum. Hámarks-lækkun hemóglóbíns var að meðaltali -1,5 g/dl hjá þessum sjúklingum.
- (23) Þessi tilvik áttu sér oft stað þar sem fyrir var hraðtaktur, sundl, réttstöðuprýstingsfall, og/eða undirliggjandi hjarta- eða öndunarfarasjúkdómur.
- (24) Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á heildar T 4 , óbundnu T 4 , heildar T 3 , óbundnu T 3 eru skilgreindar sem $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmól/l) og breyting á TSH er > 5 ma.e./l á hvaða tímapunkti sem er.
- (25) Byggt á aukinni tíðni uppkasta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).
- (26) Byggt á breytingu á fjölda daufkyrninga frá $\geq 1,5 \times 10^9 /l$ við upphaf í $< 0,5 \times 10^9 /l$ á hvaða tímapunkti sem er meðan á meðferð stendur og byggt á sjúklingum með alvarlega daufkyrningafæð ($< 0,5 \times 10^9 /l$) 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 tímapunkti sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á eósínfríklum eru skilgreindar sem $> 1 \times 10^9$ frumur/l á einhverjum tímapunkti.
- (28) Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á fjölda hvíttra blóðfrumna eru skilgreindar sem $\leq 3 \times 10^9$ frumur/l á einhverjum tímapunkti.
- (29) Byggt á aukaverkanatilkynningum um efnaskiptaheilkenni úr öllum klínískum rannsóknum með quetiapíni.
- (30) Hjá sumum sjúklinganna versnaði fleiri en einn efnaskiptaþáttur, þ.e. þyngd, blóðsykur og blóðfita, í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4).
- (31) Sjá kafla 4.6.
- (32) Getur komið við upphaf eða fljótlega eftir upphaf meðferðar og getur verið tengt lágþrýstingi og/eða yfirlíði. Tíðni er byggð á aukaverkanatilkynningum um hæglátt og tengdar verkanir í öllum klínískum rannsóknum með quetiapíni.

Greint hefur verið frá tilfellum um lengingu á QT, sleglasláttarglöp, skyndilegum óútskýrðum dauða, hjartastoppi og „torsades de pointes“ við notkun sefandi lyfja sem eru talin tengjast þessum lyfjaflokki.

Börn

Sömu aukaverkanir og taldar eru upp hér að ofan fyrir fullorðna á að hafa í huga fyrir börn og unglinga. 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 sem tengjast meðferð með quetiapini 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar
Innkirtlar	Hækkun prólaktíns ¹	
Efnaskipti og næring	Aukin matarlyst	
Taugakerfi	Utanstrýtuheilkenni ^{3,4}	Yfirlið
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 míkróg/l (>869,56 pmól/l) karlar; >26 míkróg/l (>1130,428 pmól/l) konur hvenær sem er. Hjá minna en 1% sjúklinga voru prólaktíngildin hærri en 100 míkróg/l.

(2) Byggt á tilfærslu yfir klínískt marktæk viðmið (aðlagð úr mælikvarða National Institute of Health) eða meira en 20mmHg hækkun slagbilsþrýstings eða meira en 10mmHg hækkun þanbilsþrýstings óháð tímasetningu í tveimur bráðum (3-6 vikur) samanburðarrannsóknnum með 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 séð voru einkennin sem greint var frá afleiðing af ýktum lyfjafræðilegum áhrifum virka efnisins sem eru þekkt, 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 dauðsföllum.

Sjúklingar með undirliggjandi, alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm geta verið í aukinni hættu vegna áhrifa ofskömmunar (sjá kafla 4.4: Réttstöðulágþrýstingur).

Meðhöndlun ofskömmunar

Ekkert sérstakt móteitur er til gegn quetiapini. 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 physostigmin, 1-2 mg (undir stöðugu eftirliti með hjartalínuriti) sjúklingum með óráð og æsing og skýrt andkólnvirkt heilkenni. Þetta er ekki ráðlagt sem stöðluð meðferð vegna hugsanlegra neikvæðra áhrifa physostigmíns á leiðni í hjarta. Physostigmin má nota ef ekkert óeðlilegt kemur fram á hjartalínuriti. Ekki nota physostigmin ef taktruflanir, gáttasleglarof eða breikkun QRS er til staðar.

Þó svo að hindrun á frásogi eftir ofskömmun hafi ekki verið rannsökuð má íhuga magaskolun í alvarlegum tilfellum eitrunar og ef mögulegt er að framkvæma hana innan einnar klukkustundar frá inntöku. Íhuga skal gjöf lyfjakola.

Í tilfalli ofskömmunar quetiapíns, skal meðhöndla óviðráðanlegan lágþrýsting (refractory hypotension) með viðeigandi úrræðum eins og t.d. vökvagjöf í æð og/eða adrenvirkum efnum. Forðast skal notkun adrenalíns og dópamíns, vegna þess að beta örvun getur lækkað blóðþrýstinginn enn frekar þegar um er að ræða quetiapín örvaða alfa-hömlun.

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

Við ofskömmun quetiapíns með forðaverkun kemur fram seinkun á hámarki sefunar og hámarks hjartsláttartíðni og lengri batatími samanborið við ofskömmun quetiapíns með venjulegri verkun.

Við ofskömmun quetiapíns með forðaverkun hefur verið tilkynnt um myndun gorphnykkla í maga (benzoar steina) og viðeigandi myndgreining er ráðlögð til sjúkdómsgreiningar til að leiðbeina um frekari meðhöndlun sjúklings.

Gorphnykkjar af völdum lyfja hafa í sumum tilvikum verið fjarlægðir með magasjá með góðum árangri.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðrofslyf; Díazepín-, oxazepín-, tíazepín- og oxepínsambönd, ATC-flokkur: N05AH04.

Verkunarháttur

Quetiapín er óhefðbundið geðrofslyf. Quetiapín og virka umbrotsefnið í plasma hjá mönnum, norquetiapín, milliverka við fjölda taugaboðefnaviðtaka. Quetiapín og norquetiapín hafa sækni í serótónínviðtaka (5HT₂) og dópamín D₁ og D₂ viðtaka í heila. Það er þessi samsetning á viðtakablokkun, með hlutfallslega meiri sækni í 5HT₂ en D₂ viðtaka, sem talin er eiga þátt í klínískt sefandi eiginleikum quetiapíns og lágrí tíðni utanstrýtu aukaverkana samanborið við hefðbundin geðrofslyf. Quetiapín og norquetiapín hafa ekki merkjanlega sækni í benzódíazepínviðtaka en mikla sækni í histamínviðtaka og alfa₁-adrenvirkaviðtaka og miðlungsmikla sækni í alfa₂-adrenvirkaviðtaka. Quetiapín hefur einnig litla eða enga sækni í múskarínviðtaka en norquetiapín hefur miðlungsmikla til mikla sækni í nokkra múskarínviðtaka, sem gæti útskýrt andkólnvirk (múskarín) áhrif. Hömlun á NET og örvandi verkun norquetiapíns að hluta til á 5HT_{1A} set geta átt þátt í lyfjafraðilegum áhrifum quetiapíns sem þunglyndislyfs.

Lyfhrif

Quetiapín er virkt í prófunum sem gerðar eru til að kanna sefandi virkni, s.s. skilyrta hliðrun. Einnig hindrar það áhrif dópamín viðtakaörva, hvort sem mælt er atferlislega eða raflífeðlisfræðilega, og eykur þéttni dópamínumbrotsefna sem er taugaefnafræðileg vísbending um blokkun á D₂-viðtökum. Í forklínískum prófunum sem geta spáð fyrir um tilhneingingu lyfs til að valda utanstrýtu-aukaverkunum (EPS), er quetiapín frábrugðið hefðbundnum geðrofslyfjum og hefur óvenjulega eiginleika (atypical profile). Quetiapín veldur ekki ofurnæmi dópamín D₂-viðtaka við langtímanotkun. Quetiapín veldur aðeins vægum dástjarfa (catalepsy) í skömmum sem blokkar dópamín D₂-viðtaka. Sértekni quetiapíns á limbíska kerfið sést á því, að við langtímanotkun veldur það afskautandi

blokkun á mesólimbískum en ekki á nigrostriatal taugafrumum sem innihalda dópamín. Við bráða- og langtímanotkun quetiapins hjá haloperidolnæmum cebusöpum og cebus- öpum sem ekki höfðu fengið lyfið áður, hefur quetiapin lágmarkstillhneigingu til að valda truflun í vöðvaspennu (sjá kafla 4.8).

Verkun

Geðklofi

Sýnt var fram á verkun quetiapins í meðferð við geðklofa í einni 6 vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá sjúklingum sem uppfylltu greiningarviðmið DSM-IV fyrir geðklofa, og einni víxlrannsókn með virku efni (switching study) þar sem borin voru saman quetiapin lyfjaform með hraðri losun og quetiapin forðatöflum hjá klínískt stöðugum göngudeildarsjúklingum með geðklofa.

Aðalniðurstaða í samanburðarrannsókninni við lyfleysu var breyting frá grunnlínu að lokamati í PANSS-heildarskori. Quetiapin 400 mg/sólarhring, 600 mg/sólarhring og 800 mg/sólarhring tengdust tölfraðilega marktækri minnkun geðrænna einkenna samanborið við lyfleysu. Áhrif 600 mg og 800 mg skammta voru meiri en 400 mg skammts.

Í 6 vikna víxlrannsókninni með samanburði á virku efni voru aðalniðurstöður hlutfall sjúklinga sem ekki fengu næg áhrif, þ.e. sem hættu meðferð í rannsókninni vegna verkunarbrests eða þeirra sem fengu hækkun á PANSS-heildarskori um 20% eða meira frá upphafi rannsóknar að einhverri heimsókn. Hjá sjúklingum sem voru stöðugir á meðferð með quetiapin með hraðri losun, 400 mg eða 800 mg, viðhélst verkunin þegar sjúklingum var skipt yfir á jafngilda sólarhringskammta af quetiapin forðatöflum, sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

Í langtímarannsókn hjá geðklofasjúklingum í stöðugu ástandi, sem höfðu verið stöðugt á meðferð með quetiapin forðatöflum í 16 vikur, verkuðu quetiapin forðatöflur betur en lyfleysa til að hindra bakslag. Áætluð áhætta á bakslagi eftir 6 mánaða meðferð var 14,3% hjá meðferðarhópnum sem fékk quetiapin forðatöflur samanborið við 68,2% hjá lyfleysuhópnum. Meðalskammtur var 669 mg.

Engir frekari öryggisþættir komu í ljós í tengslum við meðferð með quetiapin forðatöflum í allt að 9 mánuði (að meðaltali í 7 mánuði). Sérstaklega má nefna að ekki varð aukning í tilkynningum um aukaverkanir tengdar utanstrýtu aukaverkunum og þyngdaraukningu við langtímameðferð með quetiapin forðatöflum.

Geðhvarfasjúkdómur

Við meðferð á miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarlotum, í tveimur rannsóknum á einlyfjameðferð, sýndi quetiapin yfirburði hvað varðar áhrif til minnkunar á geðhæðareinkennum eftir 3 og 12 vikur samanborið við lyfleysu. Sýnt var enn frekar fram á marktæk áhrif quetiapin forðataflna samanborið við lyfleysu í þriggja vikna viðbótarannsókn.

Quetiapin forðatöflur voru gefnar í skömmtum á bilinu 400 mg til 800mg/dag og meðalskammtur var um það bil 600 mg/dag. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um samhliðanotkun quetiapins og divalproex eða litíums við bráðum miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarlotum eftir 3 og 6 vikur; hins vegar þoldist samsetningin vel. Niðurstöður sýndu viðbótaráhrif á þriðju viku. Önnur rannsókn sýndi ekki fram á viðbótaráhrif á sjöttu viku.

Í klínískri rannsókn, hjá sjúklingum með geðlæðarlotur í geðhvarfasjúkdómi af gerð I eða II, sýndi meðferð með 300 mg quetiapin forðatöflum á sólarhring yfirburði samanborið við meðferð með lyfleysu varðandi lækkun á heildarskori MADRS-þunglyndiskvarðans.

Í fjórum viðbótar klínískum rannsóknum á quetiapini, sem stóðu í 8 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlegar geðlæðarlotur í geðhvarfasjúkdómi af tegund I eða II, hafði quetiapin 300 mg og 600 mg yfirburði í samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum varðandi útkomu gilda sem máli skipta: meðaltalsbati á MADRS þunglyndiskvarðanum og fyrir svörum sem er skilgreind sem að minnsta kosti 50% bati á heildarskori MADRS þunglyndiskvarðans frá grunnlínu. Enginn munur var á því hve mikil áhrifin voru á milli þeirra sjúklinga sem fengu 300 mg skammt af quetiapin 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 geðlæðareinkenni, en ekki hvað varðar geðhæðareinkenni.

Í tveimur rannsóknum á fyrirbyggjandi áhrifum á endurkomu þar sem mat var lagt á quetiapín í samsetningu með skapstillandi lyfjum, hjá sjúklingum með geðhæðar-, geðlæðgar- eða blönduð skapbreytingarköst, reyndist samsetningin með quetiapíni vera mun áhrifaríkari en einlyfjameðferð með skapstillandi lyfjum til að lengja tímann að endurkomu allra skapbreytinga (geðhæðar, blandaðar eða geðlæðgar). Quetiapín var gefið tvisvar sinnum á dag, samtals 400 mg til 800 mg á dag samhliða litíum eða valpróati.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og quetiapín forðatöflur voru borin saman við lyfleysu og quetiapín forðatöflur hjá fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð, var mismunur á meðalhækkun á YMRS-kvarða hjá þeim sem fengu litíum 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 langtímarannsókn (allt að 2 ára meðferð) sem mat hindrun á endurkomu hjá sjúklingum með geðhæðar-, geðlæðgar- eða blandaðar skapbreytingarlotur reyndist quetiapín vera áhrifaríkara en lyfleysa til að lengja tímann að endurkomu allra skapbreytinga (geðhæðar, blandaðar eða geðlæðgar), hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm af flokki I. Fjöldi sjúklinga með skapbreytingu var 91 (22,5%) í quetiapínhópnum, 208 (51,5%) í lyfleysuhópnum og 95 (26,1%) í litíumhópnum. Þegar bornar eru saman áframhaldandi meðferðir með quetiapíni eða skipti yfir í litíum hjá sjúklingum sem svöruðu quetiapíni, gáfu niðurstöðurnar til kynna að skipti yfir í litíum virtust ekki vera tengd lengri tíma fram að endurkomu skapbreytingar.

Alvarlegar geðlæðgarlotur í alvarlegu þunglyndi

Tvær stuttar (6- vikna) klínískar rannsóknir tóku til sjúklinga sem sýndu ófullnægjandi svörun við að minnsta kosti einu þunglyndislyfi. Quetiapín forðatöflur, 150 mg og 300 mg/sólarhring, gefið sem viðbótarmedferð með annarri meðferð (amitriptylín, bupropíon, citalopram, duloxetín, escitalopram, fluoxetín, paroxetín, sertralín eða venlafaxín) sýndu yfirburði umfram þunglyndislyfjameðferð eina sér að því leyti að það dró úr einkennum þunglyndis, en það var mælt sem framför á heildarskori á MADRS-mælikvarða (meðalbreyting minnstu kvaðrata á móti lyfleysu var 2-3,3 stig).

Öryggi og verkun til langs tíma í viðbótarmedferð hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi hafa ekki verið metin í viðbótarmedferð. Hins vegar hafa öryggi og verkun til langs tíma verið metin hjá fullorðnum sjúklingum í einlyfjameðferð (sjá fyrir neðan).

Eftirfarandi rannsóknir voru gerðar með quetiapín forðatöflum sem einlyfjameðferð, en quetiapín forðatöflur eru hins vegar einungis ætlaðar til viðbótarmedferðar.

Í þremur af fjórum stuttum (allt að 8- vikna) rannsóknum á einlyfjameðferð hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi, sýndu quetiapín forðatöflur, 50 mg, 150 mg og 300 mg/sólarhring, yfirburði í verkun samanborið við lyfleysu í því að draga úr einkennum þunglyndis, en það var mælt sem framför á heildarskori á Montgomery-Åsberg mælikvarðanum á þunglyndi (Montgomery-Åsberg Depression Rate Scale, MADRS) (meðalbreyting minnstu kvaðrata (LS) á móti lyfleysu var 2-4 stig).

Í rannsókn á fyrirbyggingu bakslags með einlyfjameðferð fengu sjúklingar með geðlæðgarlotur sem höfðu náð jafnvægi á opinni meðferð með quetiapín forðatöflum í að minnsta kosti 12 vikur annað hvort quetiapín forðatöflur einu sinni á sólarhring eða lyfleysu í allt að 52 vikur, skv. slembiröðun. Meðalskammtur quetiapín forðataflna var 177 mg/sólarhring. Tíðni bakslags var 14,2% í hópnum sem fékk quetiapín forðatöflur og 34,4% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Í stuttri (9 vikna) rannsókn hjá öldruðum sjúklingum (á aldrinum 66 til 89 ára), sem voru ekki með elliglöp, með alvarlegt þunglyndi sýndu quetiapín forðatöflur yfirburðverkun, í skömmtum á bilinu 50 mg til 300 mg/sólarhring, samanborið við lyfleysu í því að draga úr einkennum þunglyndis, en það var mælt sem framför á heildarskori á MADRS-mælikvarða (meðalbreyting minnstu kvaðrata á móti lyfleysu -7,54). Í þessari rannsókn fengu sjúklingar sem var slembiraðað í quetiapín forðatöflu hópinn 50 mg/sólarhring á degi 1-3, hægt var að auka skammtinn í 100 mg/sólarhring á degi 4,

150 mg/sólarhring á degi 8 og í allt að 300 mg/sólarhring, en það var háð klínískri svörun og þoli. Meðalskammtur quetiapín forðatafla var 160 mg/sólarhring. Fyrir utan tíðni utanstrýtueinkenna (sjá kafla 4.8 og „Klínískt öryggi“ hér fyrir neðan) var þol fyrir quetiapín forðatöflum einu sinni á sólarhring hjá öldruðum sjúklingum sambærilegt við það sem sést hjá fullorðnum (á aldrinum 18-65 ára). Hlutfalla slembiraðaðra sjúklinga sem voru eldri en 75 ára var 19%.

Öryggi

Í skammtímasamanburðarrannsóknum með lyfleysu, á geðklofa og geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna svipuð og með lyfleysu (geðklofi: 7,8% fyrir quetiapín og 8% fyrir lyfleysu; geðhæð í geðhvarfasjúkdómi: 11,2% fyrir quetiapín og 11,4% fyrir lyfleysu). Hærri tíðni utanstrýtueinkenna sást hjá sjúklingum sem fengu quetiapín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í stuttum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á alvarlegu þunglyndi og geðlægd í geðhvarfasjúkdómi. Í stuttum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 8,9% fyrir quetiapín samanborið við 3,8% fyrir lyfleysu. Í stuttum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á einlyfjameðferð við alvarlegu þunglyndi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 5,4% fyrir quetiapín forðatöflur og 3,2% fyrir lyfleysu. Í stuttri samanburðarrannsókn með lyfleysu á einlyfjameðferð hjá öldruðum sjúklingum með alvarlegt þunglyndi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 9,0% fyrir quetiapín forðatöflur og 2,3% fyrir lyfleysu. Í bæði geðhvarfasjúkdómi og alvarlegu þunglyndi var tíðni einstakra aukaverkana (t.d. óeirð (akathisia), utanstrýtukvilla, skjálfta, hreyfingatregðu, truflaðrar vöðvaspennu, óróleika, ósjálfráðra vöðvasamdráttu, skynhreyfiofþvirkni og vöðvastífni) ekki yfir 4% í neinum meðferðarhöpnum.

Í stuttum (á bilinu 3 til 8 vikna) samanburðarrannsóknum með lyfleysu og föstum skömmtum (50 mg/sólarhring til 800 mg/sólarhring) var meðalþyngdaraukning sjúklinga sem fengu quetiapín á bilinu 0,8 kg fyrir 50 mg sólarhringsskammtinn til 1,4 kg fyrir 600 mg sólarhringsskammtinn (minni aukning varð hjá þeim sem fengu 800 mg á sólarhring), samanborið við 0,2 kg fyrir þá sem fengu lyfleysu. Hlutfall quetiapín meðhöndlaðra sjúklinga sem þyngdust um 7% eða meira af líkamspýngd var á bilinu 5,3% fyrir 50 mg sólarhringsskammtinn til 15,5% fyrir 400 mg sólarhringsskammtinn (minni aukning varð hjá þeim sem fengu 600 mg og 800 mg á sólarhring), samanborið við 3,7% fyrir lyfleysuhópinn.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og quetiapín forðatöflur voru bornar saman við lyfleysu og quetiapín forðatöflur hjá fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð komu fram vísbendingar um að samhliðanotkun quetiapín forðataflna og litíums valdi fleiri aukaverkunum (63% á móti 48% hjá þeim sem fengu quetiapín forðatöflur ásamt lyfleysu). Í niðurstöðum varðandi öryggi kom fram hærri tíðni utanstrýtueinkenna, 16,8% sjúklinga sem fengu litíum 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 litíum til viðbótar og hjá 4,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu til viðbótar. Tíðni svefnhöfga var hærri hjá þeim sem fengu quetiapín forðatöflur og litíum til viðbótar (12,7%) samanborið við þá sem fengu quetiapín forðatöflur og lyfleysu til viðbótar (5,5%). Að auki var þyngdaraukning ($\geq 7\%$) við lok meðferðar algengari hjá þeim sem fengu litíum til viðbótar (8,0%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu til viðbótar (4,7%).

Í rannsóknum á fyrirbyggingu bakslags til lengri tíma var opið tímabil (4 til 36 vikur) þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með quetiapíni sem síðan var svo fylgt eftir með slembiröðuðu fráhrarfstímabili þar sem sjúklingum var slembiraðað og fengu annað hvort quetiapín eða lyfleysu. Hjá sjúklingunum sem fengu quetiapín var meðalþyngdaraukning á opna tímabilinu 2,56 kg og eftir 48 vikur á slembiraðaða tímabilinu var meðalþyngdaraukning 3,22 kg miðað við upphafspýngd á opna tímabilinu. Hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu var meðalþyngdaraukning á opna tímabilinu 2,39 kg og eftir 48 vikur á slembiraðaða tímabilinu var meðalþyngdaraukning 0,89 kg miðað við upphafspýngd á opna tímabilinu.

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengt elligliðum var tíðni aukaverkana á heilaeðar á hver 100 sjúklingaár ekki hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með quetiapíni en sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu.

Í öllum skammtímasamanburðarránsóknum einlyfjameðferðar við lyfleysu hjá sjúklingum með upphafs fjölda daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9$ /l, var tíðni þar sem daufkyrningafjöldi breyttist í $< 1,5 \times 10^9$ /l í að minnsta kosti einu tilviki, 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapini en 1,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðnin þar sem fjöldinn breyttist 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 ránsóknum (samanburður við lyfleysu, opnar, samanburður við virkt efni) hjá sjúklingum með upphafs fjölda daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9$ /l, var tíðni þar sem daufkyrningafjöldi breyttist í $< 0,5 \times 10^9$ /l í að minnsta kosti einu tilviki, 2,9% , og í $< 0,5 \times 10^9$ /l 0,21% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapini.

Quetiapinmeðferð hefur tengst skammtaháðri lækkun á skjaldkirtilshormónum. Tíðni breytinga á TSH var 3,2% fyrir quetiapin á móti 2,7% fyrir lyfleysu. Tíðni afturkræfra, hugsanlegra klínískt marktækra breytinga á bæði T_3 eða T_4 og TSH í þessum ránsóknum var mjög sjaldgæf og breytingarnar sem sáust á þéttni skjaldkirtilshormóna voru ekki tengdar klínískri vanstarfsemi skjaldkirtils með einkennum.

Lækkunin á heildar T_4 og óbundnu T_4 náði hámarki á fyrstu 6 vikum quetiapinmeðferðar, en við langvarandi notkun varð ekki frekari lækkun. Hjá um það bil 2/3 tilfellanna gengu áhrifin á heildar og óbundið T_4 til baka, óháð því hve lengi meðferðin stóð.

Starblinda/ógegnsæi augasteins

Í klínískum ránsóknum þar sem áhrif quetiapin (200-800 mg/sólarhring) á starblindu, samanborið við risperidon (2-8 mg), voru rannsökuð hjá sjúklingum með geðklofa eða geðklofalík einkenni, var hlutfall sjúklinga með aukið ógegnsæi augasteins ekki hærra hjá quetiapin (4%) samanborið við risperidon (10%), þar sem útsetning fyrir lyfinu varði í að minnsta kosti 21 mánuð.

Börn

Verkun

Í 3-vikna samanburðarránsókn með lyfleysu voru verkun og öryggi quetiapin, sem meðferð við geðhæð, 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 samanburðarránsókn með lyfleysu á meðferð við geðklofa (n=222 sjúklingar, á aldrinum 13-17 ára). Í báðum ránsóknum voru sjúklingar, sem vitað var að svöruðu ekki quetiapin, útilokaðir. Meðferð með quetiapin hófst á 50 mg/sólarhring og á degi 2 var skammturinn aukinn í 100 mg/sólarhring; eftir það var skammturinn smám saman aukinn upp í markskammt (geðhæð 400-600 mg/sólarhring; geðklofi 400-800 mg/sólarhring) þar sem skammturinn var aukinn um 100 mg/sólarhring, gefinn í tveimur til þremur skömmtum á sólarhring.

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

Í geðklofaránsókninni var mismunurinn á meðalbreytingu minnstu kvaðrata frá grunnlínu 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/sólarhring og -9,29 fyrir quetiapin 800 mg/sólarhring. Hvorki litlir skammtar af quetiapini (400 mg/sólarhring) né stórir skammtar (800 mg/sólarhring) 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 geðhæð og geðklofa.

Í þriðju skammtímasamanburðarránsókninni með lyfleysu og quetiapin forðatöflum hjá börnum og unglingum (10-17 ára) með geðlægd í geðhvarfasjúkdómi, var ekki sýnt fram á verkun.

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

Öryggi

Í skammtímarannsóknum á quetiapini hjá börnum sem lýst er hér að ofan, 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 geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, og 1,1% á móti 0% í rannsókninni á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi. Tíðni þyngdaraukningar $\geq 7\%$ frá grunnlínu hjá þeim sem fengu virkt efni samanborið við lyfleysu var 17% á móti 2,5% í rannsóknunum á geðklofa og geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, og 13,7% á móti 6,8% í rannsókninni á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi. Tíðni sjálfsvígstengdra atburða 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 0% í rannsókninni á geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, og 1,1% á móti 0% í rannsókninni á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi. Á framlengdu eftirfylgnitímabili rannsóknarinnar á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi, var greint frá sjálfsvígstengdum atburðum hjá tveimur sjúklingum til viðbótar: annar þessara sjúklinga var að taka quetiapín þegar atburðurinn átti sér stað.

Langtímaöryggi

Frekari öryggisupplýsingar fengust úr 26 vikna opinni framlengingu á bráðarannsóknunum ($n=380$ sjúklingar), þar sem quetiapín var gefið í breytilegum skömmtum á bilinu 400-800 mg/sólarhring. Greint var frá hækkuðum blóðþrýstingi hjá börnum og unglíngum og greint var frá aukinni matarlyst, utanstrýtueinkennum og hækkuðum á prólaktíni í sermi í hærri tíðni hjá börnum og unglíngum en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hvað varðar þyngdaraukningu, þegar aðlagð var fyrir eðlilegum vexti yfir langan tíma, var aukning upp á að minnsta kosti 0,5 staðalfrávik frá grunnlínu líkamsþyngdarstuðuls (BMS) notuð sem mælieining á klínískt marktæka breytingu; 18,3% sjúklinga sem fengu quetiapín í að minnsta kosti 26 vikur féllu undir þessa skilgreiningu.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Quetiapín frásogast vel eftir inntöku. Quetiapín forðatöflur ná hámarksplasmaþéttni fyrir quetiapín og norquetiapín um það bil 6 klst. eftir gjöf (T_{max}). Hámarksbólþéttni virka umbrotsefnisins norquetiapíns við jafnvægi er 35% af því sem sést fyrir quetiapín.

Lyfjahlvörf quetiapíns og norquetiapíns eru línuleg og í hlutfalli við skammt fyrir skammta allt að 800 mg, gefnir einu sinni á sólarhring. Þegar quetiapín forðatöflur, gefnar einu sinni á sólarhring, eru bornar saman við sama heildarsólarhringsskammt af quetiapínfúmarati með hraðri losun, sem gefið er tvisvar á sólarhring, er flatarmál undir blóðþéttni tímaferli (AUC) jafngilt, en hámarksþéttni í plasma (C_{max}) er 13% lægri við jafnvægi. Þegar quetiapín forðatöflur eru bornar saman við quetiapín lyfjaform með hraðri losun, er AUC fyrir norquetiapín umbrotsefnið 18% minna.

Í rannsókn þar sem áhrif fæðu á aðgengi quetiapíns voru skoðuð, kom í ljós að fiturík máltíð jók tölfraðilega marktækt C_{max} um u.þ.b. 50% og AUC um u.þ.b. 20% fyrir quetiapín forðatöflur. Ekki er hægt að útiloka að áhrif fituríkrar máltíðar á lyfjaformið geti verið meiri. Til samanburðar hafði létt máltíð engin marktæk áhrif á C_{max} eða AUC quetiapíns. Mælt er með að Quetiapín Medical Valley sé tekið einu sinni á sólarhring án matar.

Dreifing

Próteinbinding quetiapíns í plasma er um 83%.

Umbrot

Quetiapín er að miklu leyti umbrotið í lifur og minna en 5% útskilst óbreytt með þvagi eða hægðum eftir gjöf geislamerks quetiapíns.

In vitro rannsóknir staðfesta að ensímið CYP3A4 hefur mest áhrif í cýtókróm P450 miðluðum umbrotum quetiapíns. Myndun og brotthvarf norquetiapíns verður að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A4.

Quetiapín og nokkur af umbrotsefnum þess (þ.m.t. norquetiapín) eru lítilvirkir hemlar á virkni cýtókróm 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 hærri en sú þéttni sem sást við skammta á bilinu 300 til 800

mg/sólarhring hjá mönnum. Af þessum *in vitro* niðurstöðum að dæma er ólíklegt að quetiapín hafi klínískt marktæk áhrif á cýtókróm P450 tengd umbrot annarra lyfja sem gefin eru samhliða. Dýraránnsóknir sýna að quetiapín virðist geta virkjað cýtókróm P450 ensím. Í sérstakri rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með geðtruflun (psychotic) kom hins vegar ekki fram aukning á verkun cýtókróm P450 eftir gjöf quetiapíns.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs quetiapíns er 7 klst. og 12 klst. fyrir norquetiapín. Um það bil 73% geislamerktis lyfs skilst út með þvagi og 21% með hægðum með minna en 5% af heildargeislavirkni sem sýnir óbreytt lyfjaefni. Af meðaltalsmólskammtshluta (the average molar dose fraction) óbundins quetiapíns og umbrotsefnisins norquetiapíns, sem er virkt í plásma manna, skiljast <5% út í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Ekki er munur á lyfjahvörfum quetiapíns milli karla og kvenna.

Aldraðir

Meðalúthreinsun quetiapíns hjá öldruðum er u.þ.b. 30 til 50% hægari en hjá einstaklingum á aldrinum 18 til 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifr starfsemi

Meðalplasmaúthreinsun quetiapíns minnkar um 25% hjá einstaklingum sem vitað er að eru með skerta lifr starfsemi (stöðuga skorpulifur vegna ofdrykkju). Vegna þess að quetiapín umbrotnar að mestu leyti í lifur er gert ráð fyrir hærri plasmabéttni hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi. Vera má að breyta þurfi skömmtum 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 var að ná stöðugu ástandi, með 400 mg af quetiapíni tvisvar sinnum á sólarhring. Við stöðugt ástand var plasmagildi upphafsefnisins (quetiapín), 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 hærri enda þess sem sést hefur hjá fullorðnum. AUC var stærra og C_{max} hærra fyrir virka efnið, norquetiapín, um það bil 62% og 49% hjá börnum (10-12 ára), talið í sömu röð, og 28% og 14% hjá unglíngum (13-17 ára), talið í sömu röð, samanborið við fullorðna.

Engar upplýsingar liggja fyrir um quetiapín forðatöflur hjá börnum og unglíngum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður úr röð *in vitro* og *in vivo* rannsókna á erfðafræðilegum eitrunaráhrifum benda ekki til eitiráhrifa á erfðaeefni. Eftirfarandi frávik komu fram í niðurstöðum rannsókna á tilraunadýrum sem fengu lækningalega skammta, en ekki hefur verið hægt að staðfesta niðurstöðurnar í langtímarannsóknum:

Í rottum hefur komið fram litarútfelling í skjaldkirtli. Í cynomolgusöpum varð stækkun á skjaldkirtli, lækkun á T₃ gildum í plásma, lækkun á hemóglóbíni og fækkun rauðra og hvítra blóðkorna hefur sést; og í hundum kom fram ógegnsæi augasteins og starblinda. (Sjá kafla 5.1 varðandi starblindu/ógegnsæi augasteins).

Í rannsókn á eiturverkunum á fósturþroska hjá kanínum jókst tíðni úlnliðs-/ristarsveigju hjá fóstrum. 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 komu fram örlítið minni frjósemi hjá karldýrum og gervipunganir, lengri eftirgangmál, lengri aðdragandi samfara og lækkað hlutfall þungana. Þessi áhrif tengjast hækkuðum prólaktíngildum 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

Metakrýlsýra – etýl-akrýlatfjölliða

Laktósa, vatnsfrí

Magnesiumsterat

Maltósi

Talkúm

Töfluhúð

Metakrýlsýra – etýl-akrýlatfjölliða

Þríetýlsítrat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

PVC/PCTFE/álþynnupakkningar: 3 ár

HDPE-glas með PP-skrúfloki: 3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pappaaskja sem inniheldur viðeigandi fjölda hvítra ógegensærra PVC/PCTFE-álþynnupakkninga eða hvítt ógegensætt HDPE-glas með pólýprópýlen skrúfloki með barnalæsingu og innsigli ásamt fylgiseðli.

Pakkningastærðir eru:

Þynnur:

Quetiapin Medical Valley 50 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 töflur

Quetiapin Medical Valley 150 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 töflur

Quetiapin Medical Valley 200 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 töflur

Quetiapin Medical Valley 300 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 töflur

Quetiapin Medical Valley 400 mg: 10, 30, 50, 60, 100 og 180 töflur

Glas:

Quetiapin Medical Valley 50 mg: 60 töflur

Quetiapin Medical Valley 150 mg: 60 töflur

Quetiapin Medical Valley 200 mg: 60 töflur

Quetiapin Medical Valley 300 mg: 60 töflur

Quetiapin Medical Valley 400 mg: 60 töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/18/049/01-05

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. apríl 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. október 2021.