

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Quetiapine Alvogen 50 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg forðatöflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver 50 mg tafla innheldur 50 mg af quetiapini (quetiapinfúmarat).

Hver 200 mg tafla innheldur 200 mg af quetiapini (quetiapinfúmarat).

Hver 300 mg tafla innheldur 300 mg af quetiapini (quetiapinfúmarat).

Hver 400 mg tafla innheldur 400 mg af quetiapini (quetiapinfúmarat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

50 mg

Brún, tvíkúpt, aflöng filmuhúðuð tafla ígreipt með „Q50“ á annarri hliðinni.

200 mg

Gul, tvíkúpt, aflöng filmuhúðuð tafla ígreipt með „Q200“ á annarri hliðinni.

300 mg

Ljós gul, tvíkúpt, aflöng filmuhúðuð tafla ígreipt með „Q300“ á annarri hliðinni.

400 mg

Hvít, tvíkúpt, aflöng filmuhúðuð tafla ígreipt með „Q400“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Quetiapin er ætlað sem:

- meðferð við geðklofa.
- meðferð við geðhvarfasýki:
 - Meðferð við miðlungi miklum til alvarlegum oflætislotum í geðhvarfasýki.
 - Meðferð við alvarlegum þunglyndislotum í geðhvarfasýki.
 - Til að fyrirbyggja endurkomu oflætis- eða þunglyndislotu hjá sjúklingum með geðhvarfasýki sem hafa áður svarað meðferð með quetiapini.
- viðbótarmeðferð við alvarlegum þunglyndislotum hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (Major Depressive Disorder [MDD]) sem ekki hafa svarað nægilega vel meðferð við þunglyndi með einu lyfi (sjá kafla 5.1). Áður en meðferð hefst skulu lækningar hafa öryggi notkunar quetiapins í huga (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 viðeigandi skammt fyrir þeirra sjúkdóm.

Fullorðnir

Til meðferðar við geðklofa og miðlungi miklum til alvarlegum oflætislotum í geðhvarfasýki

Gefa á quetiapin a.m.k. einni klst. 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 skammt í 800 mg á dag þegar það er talið klínískt mikilvægt. Aðlaga skal skammt innan skammtabilsins 400-800 mg/dag, háð klínískri svörun og þoli sjúklings. Í viðhaldsmeðferð við geðklofa er ekki þörf á að stilla skammta.

Til meðferðar á alvarlegum þunglyndislotum í geðhvarfasýki

Gefa á quetiapin 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 dagsskammtur er 300 mg. Í klínískum rannsóknum sást enginn ávinningur til viðbótar hjá þeim sem fengu 600 mg á dag samanborið við þá sem fengu 300 mg (sjá kafla 5.1). Hjá einstaka sjúklingi getur komið fram ávinningur við 600 mg skammt. Einungis læknar með reynslu af meðferð geðhvarfasýki skulu hefja meðferð með stærri skömmtum 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 í geðhvarfasýki

Til að fyrirbyggja endurkomu oflætis-, þunglyndis- eða blandaðra lotna í geðhvarfasýki eiga sjúklingar sem svarað hafa bráðameðferð með quetiapini að halda áfram meðferð með sama skammti af quetiapini, teknum að kvöldi. Aðlaga má skammt quetiapins, byggt á klínískri svörun og þoli hvers sjúklings fyrir sig, á skammtabilinu 300 til 800 mg/dag. Mikilvægt er að minnsti virki skammtur sé notaður í viðhaldsmeðferð.

Viðbótarmeðferð við alvarlegum þunglyndislotum í alvarlegu þunglyndi

Gefa á quetiapin að kvöldi, fyrir svefn. Dagsskammtur 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/dag og 300 mg/dag í stuttum klínískum rannsóknum á viðbótarmeðferð (með amitriptylini, bupropioni, citaloprami, duloxetini, escitaloprami, fluoxetini, paroxetini, sertralini og venlafaxini – sjá kafla 5.1) og við 50 mg/dag í stuttum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð. Við stærri skammta er augin hættu á aukaverkunum. Því skulu læknar tryggja að minnsti virki skammtur sé notaður til meðferðar og skal byrja með 50 mg/dag. Meta skal þörf á að auka skammt úr 150 mg/dag í 300 mg/dag hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Skipt frá quetiapin töflum án forðaverkunar

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með fleiri en einum skammti af quetiapin töflum án forðaverkunar daglega má skipta yfir í meðferð með jafngildum skömmtum af Quetiapine Alvogen forðatöflum 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, á að gæta varúðar við notkun quetiapins hjá öldruðum, sérstaklega við upphaf meðferðar. Hugsanlega getur þurft að breyta skömmtun quetiapins hægar og daglegur lækningalegur skammtur 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/dag. Skammtinn má auka um 50 mg/dag þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörun og einstaklingsbundnu þoli sjúklingsins.

Hjá öldruðum sjúklingum, með alvarlegar þunglyndislotur í alvarlegu þunglyndi, skal hefja meðferð með 50 mg/dag á 1.-3. degi og auka skammt í 100 mg/dag á degi 4 og 150 mg/dag á degi 8.

Nota skal minnsta virka skammt, byrja skal á 50 mg/dag. Ef auka þarf skammt í 300 mg/dag, byggt á mati fyrir hvern sjúkling fyrir sig, á ekki að gera það fyrir en á 22. degi meðferðar.

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

Börn

Ekki er mælt með notkun quetiapins fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára, vegna þess að ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar 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 nauðsynlegt að aðlaga skammt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot quetiapins í lifur eru mikil. Því skal gæta varúðar við notkun quetiapins hjá sjúklingum með þekkta skerðingu á lifrarstarfsemi, sérstaklega í upphafi meðferðar. Upphafsskammtur á að vera 50 mg/dag hjá sjúklingum með þekkta skerðingu á lifrarstarfsemi. Auka má skammtinn daglega um 50 mg/dag þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörun og einstaklingsbundnu þoli sjúklingsins.

Aðferð við gjöf

Quetiapin á að gefa einu sinni á dag, án matar. Töflurnar á að gefa heilar og ekki má skipta þeim, tyggja þær eða mylja.

Forðataflan heldur lögum sinni meðan á meltingu stendur og losar virka efnið og skilst að lokum út með hægðum.

4.3 Frábendingar

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vegna þess að quetiapin hefur nokkrar ábendingar, skal meta öryggi lyfsins út frá sjúkdómsgreiningu hvers einstaklings og skömmtum.

Öryggi og verkun hafa ekki verið metin við langtímanotkun hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi sem fá viðbótarmeðferð með quetiapini, en öryggi og verkun við langtímanotkun hefur verið metin hjá 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 nægilegar upplýsingar sem styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi.

Samkvæmt þekktum öryggisupplýsingum (safety profile) úr klínískum rannsóknum 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 yfirlíð) eða birtast á mismunandi hátt hjá börnum og unglungum (utanstrýtueinkenni og þirringur) og ein aukaverkun hafði ekki komið fram hjá fullorðnum (hækkaður blóðþrýstingur). Hjá börnum og unglungum hafa einnig komið fram breytingar á prófum á starfsemi skjaldkirtils.

Enn fremur hafa langtímaáhrif meðferðar á vöxt og þroska ekki verið rannsökuð lengur en í 26 vikur. Langtímaáhrif á vitsmunaproska og hegðun eru ekki þekkt.

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

Sjálfsvíg/hugsanir tengdar sjálfsvígi eða klínísk versnun

Þunglyndi er tengt aukningu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdir atburðir). Þessi áhætta 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 við upphaf bata.

Að auki skulu lækningar hafa í huga hugsanlega hættu á sjálfsvígstengdum atburðum eftir að notkun quetiapíns er hætt snögglega, með tillit til þekktra áhættuþátta sjúkdómsins sem meðhöndlaður er.

Aðrir geðsjúkdómar, sem quetiapíni er ávísað við, geta einnig tengst aukinni hættu á sjálfsvígstengdum hugsunum eða hegðun. Að auki geta þessir geðsjúkdómar verið samverkandi alvarlegum þunglyndislotum. Varúðarráðstafanir sem eiga við þegar sjúklingar með alvarlegar þunglyndislotur eru meðhöndlaðir eiga því einnig við þegar sjúklingar með aðra geðræna kvilla eru meðhöndlaðir.

Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengdar hugsanir eða hegðun, eða sjúklingar sem tjá verulega miklar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð hefst, eru líklegri til að hugsa um sjálfsvíg eða reyna sjálfsvíg og fylgjast skal vel með þeim á meðan á meðferð stendur. Safngreining á klínískum samanburðarrannsóknum með 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 náðið eftirlit með sjúklingum, og sérstaklega sjúklingum í áhættuhópi á 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, sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsanir og óvenjulegar breytingar á hegðun, sem og nauðsyn þess að ráðfæra sig strax við lækni ef þessi einkenni koma fram.

Í skammtíma klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, hjá sjúklingum með geðhvarfasýki með alvarlegum þunglyndislotum, kom fram aukin hættu á sjálfsvígstengdum atburðum hjá ungum fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) sem meðhöndlaðir voru með quetiapíni (3%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (0%). Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með alvarlegt þunglyndi var tíðni sjálfsvígstengdra hugsana/sjálfsvígshögðunar hjá ungum, fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) 2,1% (3/144) fyrir quetiapín og 1,3% (1/75) fyrir lyfleysu. 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 meðan á notkun quetiapíns ásamt öðrum þunglyndislyfjum stóð.

Áhrif á efnaskipti

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

Utanstrýtueinkenni

Í klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum, 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 skammta.

Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia)

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

Svefnhöfgi og sundl

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

Réttstöðuþrýstingsfall

Meðferð með quetiapini hefur verið tengd við réttstöðuþrýstingsfall og sundl í tengslum við það (sjá kafla 4.8) sem, líkt og svefnhöfgi, hefst vanalega á upprunalegu skammtastillingartímabili. Slíkt gæti aukið líkurnar á slysi (falli), sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar eiga því að sýna varúð þar til þeir þekkja hugsanleg áhrif lyfsins.

Gæta skal varúðar við notkun quetiapins hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúkdóm í heilaæðum eða aðra sjúkdóma sem valda hættu á lágþrýstingi. Íhuga skal minnkun skammts eða hægari skammtaádlögun ef réttstöðuþrýstingsfall kemur fram, sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi hjarta- eða æðasjúkdóm.

Kæfisvefnshéilkenni

Tilkynnt hefur verið um kæfisvefnshéilkenni hjá sjúklingum sem nota quetiapin. Nota skal quetiapin með varúð hjá sjúklingum sem eru á samhliðameðferð með lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið og eru með sögu um kæfisvefn eða 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 quetiapini eða lyfleysu. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um tíðni krampa hjá sjúklingum með sögu um flogaveiki. Eins og við á um önnur geðrofslyf, er mælt með að gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með sögu um krampa (sjá kafla 4.8).

Illkynja sefunarhéilkenni

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

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 komu fram nokkur banvæn tilvik. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir daufkyrningafæð eru meðal annars undirliggjandi lágur fjöldi hvítra blóðkorna (white blood cell count; WBC) og saga um daufkyrningafæð af völdum lyfja. Hins vegar komu sum tilvik fram hjá sjúklingum sem ekki höfðu undirliggjandi áhættuþætti. Hætta á meðferð með quetiapini hjá sjúklingum með fjölda daufkyrninga $< 1,0 \times 10^9/l$. Fylgjast skal með vísbendingum um sýkingu hjá sjúklingum og fylgjast með fjölda daufkyrninga (þar til þeir fara yfir $1,5 \times 10^9/l$) (sjá kafla 5.1).

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

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

Andkólínvirk (múskarín) áhrif

Norquetiapín, virkt umbrottefni quetiapíns, hefur miðlungs mikla til mikla sækni í nokkra undirflokká múskarínviðtaka. Þetta á þátt í aukaverkunum sem endurspeglá 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 auga eða þrönghornsgláku (sjá kafla 4.5, 4.8, 5.1 og 4.9).

Milliverkanir

Sjá kafla 4.5.

Þegar quetiapín er notað samhliða öflugum lifrarenímvirkjum, svo sem carbamazepíni eða phenytoíni, minnkar plasmabættni quetiapíns verulega og getur það haft áhrif á verkun quetiapínmeðferðar. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum sem nota lifrarenímvirkja ef læknirinn telur að ávinningur af meðferð með quetiapíni vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarenímvirkjans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensímhvatas séu gerðar hægt og, ef nauðsyn krefur, að nota annað lyf sem ekki virkjarlifrarením (t.d. natriumvalproat).

Þyngd

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

Blóðsykurshækkun

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

Lípíð

Tilkynnt hefur verið um aukningu á þríglýseríðum, LDL- og heildarkólesteróli og minnkun 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 SmPC hefur quetiapín ekki verið tengt þrálátri aukningu á algildum (absolute) QT-bilum. Eftir markaðssetningu hefur lenging á QT-bili komið fram við notkun quetiapíns í meðferðarskömmtum (sjá kafla 4.8) og við 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 auka QT-bilið eða samhliða sefandi lyfjum (neuroleptics), sérstaklega hjá öldruðum, sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT-bils, hjartabilun, hjartastækkun, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun (sjá kafla 4.5).

Hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólga

Tilkynnt hefur verið um hjartavöðvakvilla og hjartavöðvabólgu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að hætta meðferð með quetiapini hjá sjúklingum ef það er grunur um að hjartavöðvakvilli eða hjartavöðvabólga sé að koma fram.

Alvarleg húðviðbrögð

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegum húðviðbrögðum (severe cutaneous adverse reactions, (SCARs)), þar með talið Stevens-Johnson-heilkenni (SJS), eitrunardreplosi húðþekju (TEN), bráðum útbreiddum graftarútpotum (AGEP), regnbogaroða (EM) og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með quetiapini. 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 daufkyrningafjölgun. Flest þessara viðbragða komu fram innan 4 vikna frá því að meðferð með quetiapini hófst, sum DRESS viðbrögð komu fram innan 6 vikna frá því að meðferð með quetiapini hófst. Ef teikn og einkenni sem benda til þessara alvarlegu húðviðbragða koma fram skal samstundis stöðva meðferð með quetiapini og íhuga skal aðra meðferð.

Fráhvarf

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

Aldraðir sjúklingar með geðrof tengt elliglöpum

Notkun quetiapins til meðferðar hjá sjúklingum með geðrof tengt elliglöpum er ekki viðurkennd.

Með sumum óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur sést um 3-föld aukning áhættu hvað varðar aukaverkanir á heilaeðar í slembuðum samanburðarrannsóknum með 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 quetiapins hjá sjúklingum þegar áhættuþættir heilablóðfalls 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. Þó var dánartíðni sjúklinga í tveimur 10-vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu og quetiapini hjá sama sjúklingahópi (n=710, meðalaldur 83 ár, á bilinu 56-99 ára) 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 voru í samræmi við það sem búast má við fyrir hópinn.

Aldraðir sjúklingar með Parkinsonssjúkdóm/heilkenni lamariðu (parkinsonism)

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

Kyngingartregða

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

Hægðatregða og þarmateppa

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

Bláæðasegarek

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

Brisbólga

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Í tilkynningum eftir markaðssetningu reyndust margir sjúklingar hafa áhættuþætti tengda brisbólgu, eins og aukningu á þríglýseríðum (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; hins vegar þóldist samsett meðferð vel (sjá kafla 4.8 og 5.1). Niðurstöðurnar sýndu samlegðaráhrif í viku 3.

Misnotkun (abuse/misuse)

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

Hjálparefni

Natríum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

Í fjölskammtarannsókn, hjá sjúklingum til að meta lyfjahvörf quetiapins fyrir og á meðan á meðferð með carbamazepini (þekktum lifrarensímvirkja) stóð yfir, kom fram að samtímisgjöf carbamazepins eykur úthreinsun quetiapins marktækt. Þessi aukning á úthreinsun minnkaði altæka útsetningu fyrir quetiapini (mælt sem AUC) að meðaltali í um 13% af því sem var þegar quetiapin er notað eitt sér, þó að meiri áhrif hafi komið fram hjá sumum sjúklingum. Afleiðing þessarar milliverkunar getur verið minni plasmabéttni, sem getur haft áhrif á virkni quetiapinmeðferðarinnar. Samtímisnotkun quetiapins og phenytoins (annar frymisagnar-ensímvirki) jók úthreinsun quetiapins um það bil 450%. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapini hjá sjúklingum sem nota lifrarensímvirkja ef lækurinn metur það svo að ávinningur quetiapinmeðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensímvirkjans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun lifrarensímvirkjans séu gerðar hægt og, ef nauðsyn krefur, nota annað lyf sem ekki virkjar lifrarensím (t.d. natríumvalproat) (sjá einnig kafla 4.4).

Lyfjahvörf quetiapins breyttust ekki marktækt við samtímisnotkun 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 samtímisnotkun. Samhliðanotkun quetiapins og thioridazins olli um 70% aukningu á úthreinsun quetiapins.

Lyfjahlvörf quetiapins breyttust ekki við samtímisnotkun með cimetidini.

Lyfjahlvörf lithiums breyttust ekki við samtímisnotkun með quetiapini.

Í 6 vikna slembiraðaðri rannsókn þar sem lithium og quetiapin með forðaverkun var borið saman við lyfleysu og quetiapin með forðaverkun, hjá fullorðnum sjúklingum með æsigeð (acute mania), var hærri tíðni utanstrýtueinkenna (sérstaklega skjálfti), svefnhöfga og þyngdaraukningar í hópnun þar sem lithiumi var bætt við samanborið við hópinn þar sem lyfleysu var bætt við (sjá kafla 5.1).

Við samtímisnotkun natriumvalproats og quetiapins breyttust lyfjahlvörf þeirra ekki að því marki að það hefði klíníská þýðingu. Í afturvirkri rannsókn hjá börnum og unglíngum sem fengu valproat, quetiapin eða bæði var tíðni hvítfrumnafeðar og daufkyrningafeðar hærri hjá þeim sem fengu samsetta meðferð samanborið við þá sem fengu meðferð með einu lyfi.

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Fyrsti þriðjungur

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

Síðasti þriðjungur

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vegna þess að áhrif quetiapins eru aðallega á miðtaugakerfið, getur quetiapin haft áhrif á athafnir sem krefjast árvekni. Því skal ráðleggja sjúklingum að aka ekki eða stjórna tækjum fyrir en áhrifin á viðkomandi eru þekkt.

4.8 Aukaverkanir

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

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með quetiapini er talin upp hér á eftir, 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæra-kerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>	Lækkun á hemóglóbíni ²²	Hvítfrumna-fæð ^{1, 28} , fjölgun rauðkyrninga ²⁷	Dauf kyrningafæð ¹ Blóðflagna-fæð, blóðleysi, fækkun blóðflagna ¹³	Kyrningaleysi ²⁶		
<i>Ónæmis-kerfi</i>			Ofnæmi (þ.m.t. húðútbrot)		Bráða-ofnæmi ⁵	
<i>Innkirtlar</i>		Hækkað prólaktín í blóði ¹⁵ , fækkun á heildar T ₄ ²⁴ , fækkun á óbundnu T ₄ ²⁴ , fækkun á heildar T ₃ ²⁴ , aukning á TSH ²⁴	Fækkun á óbundnu T ₃ ²⁴ , vanvirkni skjaldkirtils ²¹		Óeðlileg seyting þvagstemmu-vaka	

<i>Efnaskipti og næring</i>	Aukning á þríglýseríðum í sermi ^{10,30} , aukning á heildar-kólesteróli (aðallega LDL-kólesteróli) ^{11,30} , minnkað HDL-kólesteról ^{17,30} , þyngdaraukning ^{8,30}	Aukin matarlyst, blóðsykurs-hækkun ^{6,30}	Lágt natríum í blóði ¹⁹ , sykursýki ^{1,5} , versnun sykursýki	Efnaskiptaheilkenni ²⁹		
<i>Geðræn vandamál</i>		Óeðlilegir draumar og martraðir, sjálfsvígs-hugsanir og sjálfsvígs-hegðun ²⁰		Svefnganga og tengdir atburðir, eins og að tala í svefni og svefntengd átröskun		
<i>Taugakerfi</i>	Sundl ^{4,16} , svefnhöfgi ^{2,16} , höfuðverkur, utanstrýtu-einkenni ^{1, 21}	Tormæli	Krampar ¹ , fótaóeirð, síðkomin hreyftruflun ^{1,5} , yfirlið ^{4, 16}			
<i>Hjarta</i>		Hjartsláttar-ónot ²³ , hraðtaktur ⁴	Lenging á QT-bili ^{1,12,18} , hægtaktur ³²			Hjartavöðva kvilli, hjartavöðva-bólga
<i>Augu</i>		Þokusýn				
<i>Æðar</i>		Réttstöðu-þrýstingsfall ^{4,1} ₆		Bláæðasegarek ¹		Slag ³³
<i>Öndunar-færi, brjósthol og miðmæti</i>		Andþrengsli ²³	Nefslímubólga			
<i>Meltingar-færi</i>	Munnþurrkur	Hægðatregða, meltingartruflanir, uppköst ²⁵	Kyngingar-tregða ⁷	Brisbólga ¹ , þarma-/garnateppa		
<i>Lifur og gall</i>		Aukning alanín amínó-transferasa (ALT) í sermi ³ , hækkun á gamma-GT-gildum ³	Hækkun á aspartat transamínasa (AST) í sermi ³	Gula ⁵ , lifrabólga		
<i>Húð og undirhúð</i>					Ofsabjúgur ⁵ , Stevens-Johnson heilkenni ⁵	Eitrunardrep í húðþekju, regnbogaroði, lyfja-

						viðbrögð með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS), húðæðabólga
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>					Rákvöðvalýsa	
<i>Nýru og þvagfæri</i>			Þvagteppa			
<i>Meðganga, sængurlega og burðarmál</i>						Fráhvarfs-einkenni hjá nýbura ³¹
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Kynlífsörðugleikar	Standpína, mjólkurflæði, þroti í brjóstum, tíðatruflanir		
<i>Almennar auka-verkanir og auka-verkanir á íkomustað</i>	Fráhvarfs-einkenni ^{1,9}	Vægt þróttleysi, bjúgur á útlimum, pírringur, sóthiti		Illkynja sefunarheilkenni ¹ , ofkæling		
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>				Aukning 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 >3x efri eðlileg mörk (ULN) á hvaða tímamarki sem var) transamínasa (ALT, AST) í sermi eða gamma-GT-gilda hefur komið fram hjá sumum sjúklingum sem fengið hafa quetiapin. Þessar hækkningar gengu yfirleitt til baka við áframhaldandi meðferð með quetiapini.

(4) Eins og við á um önnur sefandi lyf með alfa-1-adrenvirka hamlandi verkun getur quetiapin almennt valdið réttstöðuþrýstingsfalli, ásamt sundli, hraðtakti og hjá sumum sjúklingum yfirliði, sérstaklega í upphafi þegar verið er að stækka 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 ($\geq 7,0$ mml/l) eða glúkósi í blóði, ekki fastandi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mml/l), í að minnsta kosti eitt skipti.

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

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

(9) Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi fráhvarfseinkenni, aðallega í bráðum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu, þar sem mat var lagt á fráhvarfseinkenni: svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgang, uppköst, sundl og óróleika. Tíðni þessara aukaverkana minnkaði marktækt einni viku eftir að meðferð var hætt.

(10) Þríglyseríð ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mml/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mml/l) (sjúklingar <18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki.

- (11) Kólesteról ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmól/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmól/l) (sjúklingar < 18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki. Aukning á LDL kólesteróli um ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmól/l) er algeng. Meðalbreyting hjá sjúklingum þar sem aukning sást var $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmól/l).
- (12) Sjá texta hér fyrir neðan.
- (13) Blóðflögur $\leq 100 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti.
- (14) Byggt á tilkynningum um aukaverkanir úr klínískum rannsóknum um kreatínín fosfókínasa í blóði sem ekki tengdust illkynja sefunarheilkenni.
- (15) Prólaktíngildi (sjúklingar > 18 ára): > 20 mÍkróg/l ($> 859,65$ pmól/l) karlar; > 30 mÍkróg/l ($> 1304,34$ pmól/l) konur alltaf.
- (16) Getur valdið falli.
- (17) HDL kólesteról: < 40 mg/dl ($1,025$ mmól/l) karlar; < 50 mg/dl ($1,282$ mmól/l) konur óháð því hvenær.
- (18) Tíðni tilvika þar sem breyting varð á QT-bili hjá sjúklingum frá < 450 msek. til ≥ 450 msek. með ≥ 30 msek. lengingu. Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og quetiapini var meðalbreyting og tíðni þess að sjúklingar fengu klínískt marktæka breytingu 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 sjálfsvígshögðun á meðan á meðferð með quetiapini stendur eða stuttu eftir að henni er hætt (sjá kafla 4.4 og 4.5).
- (21) Sjá kafla 5.1.
- (22) Minnkun á hemóglóbíni í ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmól/l) hjá körlum, ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmól/l) hjá konum, í að minnsta kosti eitt skipti, kom fram hjá 11% sjúklinga sem tóku 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, sund, réttstöðuprýstingsfall, og/eða undirliggjandi hjarta- eða öndunarsjúkdómur var til staðar.
- (24) Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klíníkt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem var 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 var.
- (25) Byggt á aukinni tíðni uppkasta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).
- (26) Byggt á breytingu á fjölda daufkýrninga úr $\geq 1,5 \times 10^9/l$ grunnildi í $< 0,5 \times 10^9/l$ á hvaða tímapunkti meðferðar sem var og byggt á sjúklingum með alvarlega daufkýrningafæð ($< 0,5 \times 10^9/l$) og sýkingu á meðan allar klínískar rannsóknir með quetiapini stóðu yfir (sjá kafla 4.4).
- (27) Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem var eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breyting á fjölda rauðkýrninga er skilgreind sem $> 1 \times 10^9$ frumur á hvaða tímapunkti sem er.
- (28) Byggt á breytingu frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímapunkti sem er eftir upphaf 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 quetiapini.
- (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 við upphaf eða fljótlega eftir upphaf meðferðar og getur verið tengt lágprýstingi og/eða yfirliði. Tíðni er byggð á aukaverkanatilkynningum um hæglátt og tengdum tilkynningum í öllum klínískum rannsóknum með quetiapini.
- (33) Byggt á einni afturskyggni óslembaðri faraldsfræðirannsókn.

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

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

Börn

Sömu aukaverkanir og taldar eru upp hér að framan fyrir fullorðna á að hafa í huga fyrir börn og unglunga. Eftirfarandi tafla sýnir þær aukaverkanir sem eru algengari hjá börnum og unglungum (10-17 ára) en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem hafa ekki komið fram hjá fullorðnum.

Tafla 2 Aukaverkanir hjá börnum og unglungum í tengslum við meðferð með quetiapini sem eru algengari en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem hafa ekki komið fram hjá fullorðnum.

Tíðni aukaverkana er flokkuð samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar (>1/10), algengar (>1/100, <1/10), sjaldgæfar (>1/1.000, <1/100), mjög sjaldgæfar (>1/10.000, <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000).

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar
Innkirtlar	Hækkun prólaktíns ¹	
Efnaskipti og næring	Aukin matarlyst	
Taugakerfi	Utanstrýtueinkenni ^{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 µg/l (>869,56 pmól/l) karlar; >26 µg/l (>1130,428 pmól/l) konur hvenær sem er. Hjá minna en 1% sjúklinga voru prólaktíngildin hærri en 100 µg/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 unglungum.
3. Athugið: Tíðnin er sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum en tengist hugsanlega mismunandi klínískum áhrifum á börn og unglunga 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 til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Almennt voru einkennin sem tilkynnt var um afleiðing af ýktum þekktum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins, s.s. svefnhöfgi og róandi áhrif, hraðtaktur, lágþrýstingur og andkólínvirk áhrif.

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

Meðhöndlun ofskömmtnunar

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

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

Í tilfalli ofskömmunar quetiapins skal meðhöndla þrálátan lágþrýsting (refractory hypotension) með viðeigandi úrræðum, eins og t.d. vökvagjöf í æð og/eða adrenvirkum lyfjum. Forðast skal notkun epinephrins og dopamins, vegna þess að beta-örvun getur lækkað blóðþrýsting enn frekar þegar um er að ræða quetiapin virkjaða alfa-blokkun.

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

Við ofskömmun quetiapins með forðaverkun kemur fram seinkun á hámarki sefunar og hámarkshjartsláttartíðni og lengri batatími samanborið við ofskömmun quetiapins með venjulegri verkun.

Við ofskömmun quetiapins með forðaverkun hefur verið tilkynnt um myndun gorphnykla í maga (benzoar steina) og viðeigandi myndgreining er ráðlögð til sjúkdómsgreiningar til að leiðbeina um frekari meðhöndlun sjúklings. Ekki er víst að hefðbundin magaskolun sé áhrifarík við að fjarlægja gorphnykla vegna tyggjólíkra klísturkenndra eiginleika massans.

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðrofslyf; Diazepín, oxazepín, tiazepín og oxepín, ATC-flokkur: N05A H04

Verkunarháttur

Quetiapín er óhefðbundið geðrofslyf. Quetiapín og virka umbrotsefnið í plasma hjá mönnum, norquetiapín, milliverka við ýmsa viðtaka taugaboðefna. Quetiapín og norquetiapín hafa sækni í serótónínviðtaka ($5HT_2$) og dópamín D_1 og D_2 viðtaka í heila. Þessi samsetning á viðtakablokkun með meiri sækni í $5HT_2$ en D_2 viðtaka er talin eiga þátt í klínískt sefandi eiginleikum quetiapins og lágrí tíðni utanstrýtu (extrapyramidal) aukaverkana samanborið við dæmigerð geðrofslyf. Quetiapín og norquetiapín hafa ekki merkjanlega sækni í benzodíazepín viðtaka en mikla sækni í histamín viðtaka og α_1 -adrenvirka viðtaka en miðlungs mikla sækni í α_2 -adrenvirka viðtaka og miðlungs mikla sækni í α_2 -adrenvirkaviðtaka. Quetiapín hefur einnig litla eða enga sækni í múskarínviðtaka en norquetiapín hefur miðlungs mikla til mikla sækni í nokkra múskarínviðtaka, sem gæti útskýrt andkólnvirk (múskarín) áhrif. Hömlun á NET og örvandi verkun norquetiapins að hluta til á $5HT_1A$ staði geta átt þátt í lyfjafræðilegum áhrifum quetiapins sem þunglyndislyfs.

Lyfhrif

Quetiapín er virkt í prófum sem gerð eru til að kanna sefandi virkni, s.s. skilyrta hliðrun (conditioned avoidance). Einnig vegur það upp áhrif dópamínviðtakaörva, hvort sem mælt er atferlislega eða raflífeðlisfræðilega, og eykur þétni dópamínumbrotsefna, sem er taugaefnafræðileg vísbending um blokkun á D_2 viðtökum.

Í forklínískum prófum sem geta spáð fyrir um tilhneigingu lyfs til að valda utanstrýtuaukaverkunum, er quetiapín frábrugðið dæmigerðum geðrofslyfjum og hefur óhefðbundna eiginleika. Quetiapín veldur ekki ofurnæmi í dópamín D2 viðtökum við langtímanotkun. Quetiapín veldur aðeins vægum dástjarfa (catalepsy) í skömmtum sem blokkja dópamín D2 viðtaka. Sértekni quetiapíns á limbískakerfið sést á því að við langtímanotkun veldur það afskautandi blokkun á mesólimbískum en ekki á nigrostriatal taugafrumum sem innihalda dópamín. Við bráða og langtímanotkun 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

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

Aðalniðurstaða samanburðarrannsóknarinnar við lyfleysu var breyting frá grunnlínu að lokamati í PANSS heildarskori. Quetiapín forðatöflur 400 mg/dag, 600 mg/dag og 800 mg/dag 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 var aðalniðurstaðan 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 quetiapíni með hraðri losun, 400 mg eða 800 mg, viðhélst verkunin þegar sjúklingum var skipt yfir á jafngilda dagsskammta af quetiapín forðatöflum, sem gefnir voru einu sinni á dag.

Í langtímarannsókn hjá geðklofasjúklingum í stöðugu ástandi, sem höfðu verið stöðugt á meðferð með quetiapín forðatöflum í 16 vikur, verkuðu quetiapín forðatöflurnar betur en lyfleysa til að hindra bakslag. Áætluð áhætta á bakslagi eftir 6 mánaða meðferð var 14,3% hjá meðferðarhópnum sem fékk quetiapín forðatöflur samanborið við 68,2% hjá lyfleysuhópnum. Meðalskammtur var 669 mg. Engir frekari öryggisþættir komu í ljós í tengslum við meðferð með quetiapín forðatöflum í allt að 9 mánuði (að meðaltali í 7 mánuði). Sérstaklega má nefna að ekki varð aukning í tilkynningum aukaverkana tengdum utanstrýtuaukaverkunum og þyngdaraukningu við langtímameðferð með quetiapín forðatöflum.

Geðhvarfasýki

Í tveimur rannsóknum á einlyfjameðferð, sýndi quetiapín yfirburði hvað varðar áhrif til minnkunar á einkennum oflætis eftir 3 og 12 vikur samanborið við lyfleysu við meðferð á miðlungi miklum til alvarlegum oflætislotum. Enn frekar var sýnt fram á marktæk áhrif quetiapín forðataflna samanborið við lyfleysu í þriggja vikna viðbótarannsókn. Quetiapín forðatöflur voru gefnar í skömmtum á bilinu 400 mg til 800 mg/dag og meðalskammtur var um það bil 600 mg/dag. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hvað varðar samhliðanotkun quetiapíns og divalproex eða lithiums við bráðum miðlungi miklum til alvarlegum oflætislotum 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 þunglyndislotur í geðhvarfasýki af gerð I eða II, sýndi meðferð með 300 mg quetiapín forðatöflum á dag yfirburði samanborið við meðferð með lyfleysu hvað varðarði lækkun á heildarskori MADRS þunglyndiskvarðans.

Í fjórum klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í 8 vikur, hjá sjúklingum með miðlungi alvarlegar til alvarlegar þunglyndislotur í geðhvarfasýki af tegund I eða II, hafði quetiapín 300 mg og 600 mg yfirburði í samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum varðandi útkomu gilda sem máli skipta, annars

vegar meðalbreytingu til batnaðar á MADRS mælikvarða á þunglyndi og hins vegar svörun sem var skilgreind sem a.m.k. 50% breyting til batnaðar frá grunnlínu á heildarskori MADRS mælikvarða á þunglyndi. Enginn munur var á því hve mikil áhrifin voru á milli þeirra sjúklinga sem fengu 300 mg skammt af quetiapini og þeirra sem fengu 600 mg skammt.

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

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

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

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

Alvarlegar þunglyndislotur í alvarlegu þunglyndi

Tvær stuttar (6 vikna) klínískar rannsóknir tóku til sjúklinga sem sýndu ófullnægjandi svörun við að minnsta kosti einu þunglyndislyfi. Quetiapin 150 mg og 300 mg/dag, gefið sem viðbótarmeðferð með annarri meðferð (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin eða venlafaxin) sýndi yfirburði umfram meðferð með þunglyndislyfjum einum sér að því leyti að það dró úr einkennum þunglyndis, en það var mælt sem framför á heildarskori á MADRS mælikvarða (meðalbreyting minnstu kvaðrata (LS) á móti lyfleysu var 2-3,3 stig).

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

Eftirfarandi rannsóknir voru gerðar með quetiapin sem einlyfjameðferð, en quetiapin er hins vegar einungis ætlað til viðbótarmeðferðar:

Í þremur af fjórum stuttum (allt að 8 vikna) rannsóknum á einlyfjameðferð hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi, sýndi quetiapin 50 mg, 150 mg og 300 mg/dag 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 (relapse prevention study) með einlyfjameðferð fengu sjúklingar með þunglyndislotur, sem náð höfðu jafnvægi á opinni meðferð með quetiapini, í að minnsta kosti 12 vikur með annaðhvort quetiapini einu sinni á dag eða lyfleysu í allt að 52 vikur, skv. slembiröðun.

Meðalskammtur quetiapins var 177 mg/dag. Tíðni bakslags var 14,2% í hópnum sem fékk quetiapín og 34,4% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Í stuttri (9 vikna) rannsókn hjá öldruðum sjúklingum (á aldrinum 66 til 89 ára), sem ekki voru með elligliöp, með alvarlegt þunglyndi sýndi quetiapín yfirburðaverkun, í skömmtum á bilinu 50 mg til 300 mg/dag, samanborið við lyfleysu í því að draga úr einkennum þunglyndis, en það var mælt sem framför á heildarskori á MADRS mælikvarða (meðalbreyting minnstu kvaðrata (LS) á móti lyfleysu - 7,54). Í þessari rannsókn fengu þeir sjúklingar sem var slembiraðað í quetiapín hópinn, 50 mg/dag á degi 1-3. Hægt var að auka skammtinn í 100 mg/dag á degi 4, 150 mg/dag á degi 8 og í allt að 300 mg/dag, en það var háð klíniskri svörum og þoli. Meðalskammtur quetiapins var 160 mg/dag. Fyrir utan tíðni utanstrýtueinkenna (sjá kafla 4.8 og „Klínískt öryggi“ hér á eftir) var þol fyrir quetiapíni einu sinni á dag hjá öldruðum sjúklingum sambærilegt við það sem sést hjá fullorðnum (á aldrinum 18-65 ára). Hlutfall slembiraðaðra sjúklinga sem voru eldri en 75 ára var 19%.

Klínískt öryggi

Í skammtíma, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, á geðklofa og oflæti í geðhvarfasýki, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna svipuð og við notkun lyfleysu (geðklofi: 7,8% fyrir quetiapín og 8,0% fyrir lyfleysu; oflæti í geðhvarfasýki: 11,2% fyrir quetiapín og 11,4% fyrir lyfleysu).

Utanstrýtueinkenni komu oftast fram hjá sjúklingum sem fengu quetiapín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í skammtíma, klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu á alvarlegu þunglyndi og þunglyndi í geðhvarfasýki.

Í skammtímarannsóknum með samanburði lyfleysu, á þunglyndi í geðhvarfasýki, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 8,9% fyrir quetiapín 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 quetiapín forðalyf og 3,2% fyrir lyfleysu.

Í skammtímarannsókni á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með alvarlegt þunglyndi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 9,0% fyrir quetiapín forðalyf og 2,3% fyrir lyfleysu. Bæði í oflæti í geðhvarfasýki og alvarlegu þunglyndi fór tíðni einstakra aukaverkana (t.d. hvíldaróþols (akathisia), utanstrýtukvilla, skjálfta, hreyfingatregðu, truflaðrar vöðvaspennu, óróleika, ósjálfráðra vöðvasamdráttá, skynhreyfiofþvirkni og vöðvastífni) ekki yfir 4% í neinum meðferðarhópnum.

Í skammtíma (á bilinu 3 til 8 vikur) rannsóknum með samanburði við lyfleysu, og föstum skömmtum (50 mg/dag til 800 mg/dag), var meðal þyngdaraukning hjá sjúklingum sem fengu quetiapín á bilinu 0,8 kg hjá þeim sem fengu 50 mg dagsskammt til 1,4 kg hjá þeim sem fengu 600 mg dagsskammt (aukningin var minni hjá sjúklingum sem fengu 800 mg á dag), samanborið við 0,2 kg hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hlutfall sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með quetiapíni og sem þyngdust um 7% eða meira af líkamsþyngd var á bilinu 5,3% hjá þeim sem fengu 50 mg dagsskammt til 15,5% hjá þeim sem fengu 400 mg dagsskammt (aukningin var minni hjá sjúklingum sem fengu 600 og 800 mg á dag), samanborið við 3,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

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

Í langtímarannsóknum 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 fráhrarfs tímabili 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 upphafsþyngd á opna tímabilinu. 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 í upphafi opna tímabilsins.

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu, hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengt elligliöpum, var tíðni aukaverkana á heilaæðar á hver 100 sjúklingaár ekki hærrí hjá sjúklingum sem fengu quetiapín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í öllum skammtímarannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði lyfleysu, hjá sjúklingum með grunnildi daufkyrningafjölda $1,5 \times 10^9/l$, var tíðni tilvika þar sem daufkyrningafjöldi 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 grunnildi daufkyrningafjölda $1,5 \times 10^9/l$, var tíðni tilvika þar sem daufkyrningafjöldi 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.

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

Drer (cataract)/ógegnsæi 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 geðhvarfaklofa, var hlutfall sjúklinga með aukið ógegnsæi augasteins ekki hærrí hjá þeim sem fengu quetiapín (4%) samanborið við þá sem fengu risperidon (10%), hjá sjúklingum sem voru á meðferð í að minnsta kosti 21 mánuð.

Börn

Klínísk virkni

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

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

Í geðklofarannsókninni var mismunurinn á meðalbreytingu minnstu kvaðrata (LS) frá grunnlínu í PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) heildarstigum (heildarstig hjá þeim sem fengu virkt

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

Ekki var sýnt fram á verkun í þriðju skammtíma rannsókninni með samanburði við lyfleysu og quetiapín forðatöflum hjá börnum og unglingum (10-17 ára) með þunglyndi í geðhvarfasýki.

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

Klínískt öryggi

Í skammtímarannsóknum á quetiapíni hjá börnum, sem lýst er hér á undan, 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 grunnlínu 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 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 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 sjálfsvígstengda atburði hjá tveimur sjúklingum til viðbótar, annar þessara sjúklinga var að nota quetiapín þegar atburðurinn átti sér stað.

Langtímaöryggi

Frekari gögn um öryggi fengust úr 26-vikna opninni framlengdri bráðarannsókn (n=380 sjúklingar) þar sem skammtar quetiapíns voru á bilinu 400 til 800 mg/dag. Tilkynnt var um hækkaðan blóðþrýsting hjá börnum og unglingum, aukna matarlyst, utanstrýtueinkenni og hækkun á prólaktín 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 að minnsta kosti 0,5 staðalfrávik frá grunnlínu líkamsþyngdarstuðuls (BMI) 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 og umbrotnar verulega eftir inntöku. Hámarksþétni quetiapíns og norquetiapíns næst u.þ.b. 6 klst. eftir gjöf (T_{max}) quetiapín forðataflna. Hámarksbólþétni (peak molar concentrations) 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 skammt allt að 800 mg, sem gefnir eru einu sinni á dag. Þegar quetiapín forðatöflur, gefnar einu sinni á dag, eru bornar saman við saman heildardagsskammt af quetiapín fúmarati með hraðri losun (quetiapín filmuhúðaðar töflur), sem gefnar eru tvisvar á dag, er flatarmál undir blóðþétni tímaferli (AUC) jafngilt, en hámarksstyrkur í plasma (C_{max}) er 13% lægri við jafnvægi. Þegar quetiapín forðatöflur eru bornar saman við quetiapín filmuhúðaðar töflur 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 C_{max} tölfræðilega marktækt 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 því að quetiapín forðatöflur séu teknar einu sinni á dag án matar.

Dreifing

Próteinbinding quetiapins í plasma er um 83%.

Umbrot

Umbrot quetiapins í lifur eru veruleg og aðeins um 5% af lyfinu er skilið út óbreytt í þvagi eða hægðum, eftir gjöf geislamerkts quetiapins.

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

Quetiapin og nokkur af umbrotsefnum þess (þ. á m. norquetiapin) reyndust vægir hemlar gegn virkni cytochrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 hjá mönnum *in vitro*. Hömlun á CYP *in vitro* sást aðeins við þéttni sem var um 5 til 50 falt meiri en sú þéttni sem sást við skammta á bilinu 300 til 800 mg/sólarhring hjá mönnum. Samkvæmt þessum *in vitro* niðurstöðum er ólíklegt að samhliðanotkun quetiapins og annarra lyfja leiði til marktækrar hindrunar á cytochrom P450 tengdum umbrotum hins lyfsins. Samkvæmt dýraránskum virðist quetiapin geta örvað 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. Um það bil 73% geislavirkinnar skilst út með þvagi og 21% með hægðum. Minna en 5% af meðaltals mólskammtshluta (average molar dose fraction) óbundins quetiapins og umbrotsefnisins norquetiapins, sem er virkt í plasma manna, skiljast út með þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

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

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarárfsemi

Meðalplasmaúthreinsun quetiapins minnkar um u.þ.b. 25% hjá einstaklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarárfsemi (stöðuga skorpulifur eftir ofdrykkju). Vegna þess að umbrot quetiapins í lifur eru veruleg er gert ráð fyrir meiri plasmabéttni hjá sjúklingum með skerta lifrarárfsemi. Skammtaaðlögun gæti verið nauðsynleg hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Börn

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

Í frjósemisrannsókn hjá rottum kom fram örlítið minni frjósemi hjá karldýrum og gerviþunganir, lengri eftirgangmál (diestrus), lengra bil milli samfara (precoital interval) og lækkað hlutfall þungana. Þessi áhrif tengjast hækkun prólaktíns og ekki hægt að yfirfæra þau beint yfir á menn vegna mismunar milli tegunda hvað varðar hormónastýringu á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýprómellósi

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrítt natríumsítrat

Magnesiumsterat

Töfluhúð

Títantvíoxíð (E171)

Hýprómellósi

Makrógól/PEG 400

Pólýsorbat 80

Gult járnnoxíð (E172) (aðeins 50 mg, 200 mg og 300 mg)

Rautt járnnoxíð (E172) (aðeins 50 mg, 200 mg og 300 mg)

Svart járnnoxíð(E172) (aðeins 50 mg og 300 mg)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Álþynnur

3 ár.

HDPE glas

2 ár.

Notist innan 60 daga frá því að glasið hefur fyrst verið opnað.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/Aclar – Álþynnur og 50 ml eða 75 ml hvít, ógagnsæ HDPE glös með hvítu ógagnsæu PP loki ásamt þurrkhyli.

PVC/Aclar – Álþynnur í öskjum með 10, 20, 30, 50, 50x1 (götuð stakskammta þynna) (sjúkrahúspakkning), 56 (pakkning með dagatali), 60, 90 eða 100 töflum.

HDPE glös sem innihalda 60 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Alvogen ehf.,
Smáratorgi 3,
201 Kópavogur,
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/14/003/01-04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. janúar 2014.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. september 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

21. febrúar 2022.