

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Quetiapin Mylan 25 mg filmuhúðaðar töflur
Quetiapin Mylan 100 mg filmuhúðaðar töflur
Quetiapin Mylan 200 mg filmuhúðaðar töflur
Quetiapin Mylan 300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Quetiapin 25 mg

Hver tafla inniheldur 25 mg af quetiapini sem quetiapinfúmarat.

Quetiapin 100 mg

Hver tafla inniheldur 100 mg af quetiapini sem quetiapinfúmarat.

Quetiapin 200 mg

Hver tafla inniheldur 200 mg af quetiapini sem quetiapinfúmarat.

Quetiapin 300 mg

Hver tafla inniheldur 300 mg af quetiapini sem quetiapinfúmarat.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Quetiapin 25 mg: 4,50 mg (sem laktósaeinhýdrat) í hverri töflu og u.þ.b. 0,22 mg af natríum

Quetiapin 100 mg: 18,00 mg (sem laktósaeinhýdrat) í hverri töflu og u.þ.b. 0,87 mg af natríum

Quetiapin 200 mg: 36,00 mg (sem laktósaeinhýdrat) í hverri töflu og u.þ.b. 1,74 mg af natríum

Quetiapin 300 mg: 54,0 mg (sem laktósaeinhýdrat) í hverri töflu og u.þ.b. 2,61 mg af natríum

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Quetiapin Mylan 25 mg filmuhúðaðar töflur

Ferskjulituð, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með áletruninni „Q“ á annarri hliðinni.

Quetiapin Mylan 100 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með áletruninni „Q“ ofan við „100“ á annarri hliðinni.

Quetiapin Mylan 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með áletruninni „Q“ ofan við „200“ á annarri hliðinni.

Quetiapin Mylan 300 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít, hylkisлага, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með áletruninni „Q“, deiliskoru, „300“ á annarri hliðinni. Töflunni má skipta í tvo jafna helminga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Quetiapín Mylan er ætlað sem:

- Meðferð við geðklofa.
- Meðferð við geðhvarfasjúkdómi:
 - Sem meðferð við í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum í geðhvarfasjúkdómi.
 - Sem meðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi.
 - til að koma í veg fyrir endurkomu (recurrence) hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm, hjá sjúklingum þar sem geðhæðar- eða geðlægðarlotur hafa svarað meðferð með quetiapíni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Mismunandi skammtaáætlanir eiga við hverja ábendingu. Því þarf að tryggja að sjúklingar fá skýrar upplýsingar um rétta skammta við þeirra sjúkdómi.

Fullorðnir

Til meðferðar við geðklofa

Til meðferðar við geðklofa, á að gefa quetiapín tvisvar á dag. Heildardagsskammtur fyrstu fjóra daga meðferðarinnar er 50 mg (dagur 1), 100 mg (dagur 2), 200 mg (dagur 3) og 300 mg (dagur 4). Frá fjórða degi á að breyta skammti smám saman í venjulegan virkan skammt sem er á bilinu 300 til 450 mg/dag. Skammta einstakra sjúklinga má stilla, í samræmi við klínísku svörun og þol, á bilinu 150 til 750 mg/dag.

Til meðferðar við í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum í geðhvarfasjúkdómi

Við meðferð á geðhæðarlotum í tengslum við geðhvarfasjúkdóm, á að gefa quetiapín tvisvar á dag. Heildardagsskammtur fyrstu fjóra daga meðferðarinnar 100 mg (dagur 1), 200 mg (dagur 2), 300 mg (dagur 3) og 400 mg (dagur 4). Frekari skammtaáðlögun í allt að 800 mg/dag á degi 6 á að gera með því að hækka skammta um að hámarki 200 mg/dag.

Skammta einstakra sjúklinga má stilla, í samræmi við klínísku svörun og þol, á bilinu 200 til 800 mg/dag. Virkur skammtur er venjulega á bilinu 400 til 800 mg/dag.

Sem meðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi

Gefa á quetiapín einu sinni á dag fyrir háttatíma. Heildardagsskammtur fyrir 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. 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 hjá 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-, blandaðra eða geðlægðarlota í geðhvarfasjúkdómi eiga sjúklingar sem svarað hafa quetiapín meðferð að halda áfram meðferð með sama skammti. Aðlaga má skammtinn eftir klínískri svörun og þoli hvers sjúklings fyrir sig, á skammtabilinu 300 til 800 mg/sólarhring gefið tvisvar á dag. Mikilvægt er að lægsti virki skammtur sé notaður í viðhaldsmeðferð.

Aldraðir

Eins og við á um önnur geðrofslyf, skal gæta varúðar við notkun quetiapins hjá öldruðum, einkum í upphafi meðferðar. Skammtaaðlögun gæti þurft að vera hægari og daglegur meðferðarskammtur minni en hjá yngri sjúklingum, í samræmi við klíniska svörun og þol viðkomandi sjúklings. Úthreinsun quetiapins úr plasma var að meðaltali um 30-50% minni hjá öldruðum en hjá yngri sjúklingum.

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 Mylan fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi.

Fyrirliggjandi gögn úr klínískum samanburðarránnsóknnum með lyfleysu má finna í köflum 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

Quetiapin umbrotnar að verulegu leyti í lifur. Því skal gæta varúðar við notkun quetiapins hjá sjúklingum sem vitað er að hafa skerta lifrarstarfsemi, einkum í upphafi meðferðar.

Upphafsskammtur á að vera 25 mg/dag hjá sjúklingum sem vitað er að hafa skerta lifrarstarfsemi. Skammtinn skal auka daglega um 25 – 50 mg/dag þar til virkum skammti er náð, í samræmi við klíniska svörun og þol viðkomandi sjúklings.

Lyfjagjöf

Quetiapin Mylan má gefa með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

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

Samhliðanotkun cytókróm P450 3A4 hemla, s.s HIV-próteasahemla, azólsveppalyfja, erytrómýcíns, klaritromýcíns og nefazodóns er frábending (sjá einnig kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem ábendingar fyrir quetiapin eru margar skal meta öryggisþætti (safety profile) miðað við sjúkdómsgreiningu hvers og eins og lyfjaskammta.

Börn

Ekki er mælt með notkun quetiapins fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Samkvæmt þekktum öryggisþáttum (safety profile) úr klínískum rannsóknum með quetiapin hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8), voru vissar aukaverkanir algengari hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna (aukin matarlyst, hækkun prolaktíns í sermi, uppköst, nefslímubólga og yfirlið), eða birtast á mismunandi hátt hjá börnum og unglingum (utanstrýtueinkenni og skapstygð) og ein aukaverkun hafði ekki áður komið fram hjá fullorðnum (hækkaður blóðþrýstingur). Hjá börnum og unglingum hafa einnig sést breyttar niðurstöður prófana á starfsemi skjaldkirtils.

Að auki hafa ekki verið rannsökuð áhrif á langvarandi notkun quetiapins á vöxt og þroska nema því sem um nemur 26 vikum. Langtímaáhrif á vitsmunáþroska og hegðun eru óþekkt.

Í klínískum rannsóknum með lyfleysu hjá börnum og unglingum tengdist quetiapin auknum utanstrýtueinkennum miðað við lyfleysu hjá sjúklingum sem voru í meðferð vegna geðklofa, geðhæðar í geðhvarfasjúkdómi og geðlæggðar í geðhvarfasjúkdómi (sjá kafla 4.8).

Sjálfsvíg/hugsanir tengdar sjálfsvíg

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

Að auki skulu 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 geðlæggðarlotum. Varúðarráðstafanir sem eiga við þegar sjúklingar með alvarlegar geðlæggðarlotur eru meðhöndlaðir eiga því einnig við þegar sjúklingar með aðra geðræna kvilla eru meðhöndlaðir.

Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengdar hugsanir eða hegðun, eða sjúklingar sem tjá verulega miklar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð hefst, eru líklegri til að hugsa um sjálfsvíg eða reyna sjálfsvíg, og fylgjast skal vel með þeim meðan á meðferð stendur.

Safngreining á klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma, sýndi aukna hættu á sjálfsvígshægðun 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, sjálfsvígshægðun eða sjálfsvígshugsanir og óvenjulegar breytingar á hegðun sem og nauðsyn þess að ráðfæra sig strax við lækni ef þessi einkenni koma fram.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm með alvarlegum geðlæggðarlotum kom fram aukin hættu á sjálfsvígstengdum atburðum hjá sjúklingum yngri en 25 ára sem meðhöndlaðir voru með quetiapini (3%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (0%). Afturskyggn þýðisrannsókn á notkun quetiapins til meðferðar hjá sjúklingum með alvarlega geðlæggðarkvilla sýndi aukna hættu á sjálfskaða og sjálfsvíg hjá sjúklingum á aldrinum 25 til 64 ára, án sögu um sjálfskaða, meðan á notkun quetiapins ásamt öðrum þunglyndislyfjum stóð.

Áhrif á efnaskipti

Ef hafðar eru í huga hætturnar á versnun efnaskipta, þ.m.t. breytingar á þyngd, glúkósa í blóði (sjá blóðsykurshækkun) og lípíðum sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum, skal leggja mat á efnaskipti sjúklings við upphaf meðferðar og hafa skal stjórn á þessum þáttum meðan á meðferð stendur. Versnun á þessum þáttum skal meðhöndla klínískt eins og við á (sjá einnig kafla 4.8).

Útanstrýtueinkenni

Aukin tíðni utanstrýtueinkenna kom fram við notkun quetiapins í samanburði við lyfleysu í klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð við alvarlegum geðlæggðarlotum í geðhvarfasjúkdómi (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 stækka skammta hjá sjúklingum með þessi einkenni.

Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia)

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

Svefnhöfgi (somnolence) og svimi

Meðferð með quetiapini hefur verið tengd við svefnhöfga og tengd einkenni, eins og sljóleika (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum á meðferð sjúklinga með geðlægd vegna geðhvarfasjúkdóms, 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.

Réttstöðubrýstingsfall

Meðferð með quetiapini hefur verið tengd við réttstöðubrýstingsfall og tengdan svima (sjá kafla 4.8) sem, líkt og svefnhöfgi, hefst vanalega á hinu upprunalega skammtabreytingatímabili. Slíkt gæti aukið líkurnar á slysi (falli), sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar eiga því að sýna varúð þar til þeir þekkja hugsanleg áhrif lyfjagjafarinnar.

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 skammtalækkun eða hægar skammtaaðlögun ef réttstöðubrýstingsfall verður, einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi hjarta- eða æðasjúkdóma.

Kæfisvefnsheilkenni

Greint hefur verið frá kæfisvefnsheilkenni 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.

Krampar

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

Eins og með önnur geðrofslyf skal varúðar gæta þegar verið er að meðhöndla sjúklinga með sögu er varðar krampa og flog (sjá kafla 4.8).

Illkynja sefunarheilkenni

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

Alvarleg daufkyrningafæð (neutropenia) og kyrningahrap

Greint hefur verið frá alvarlegri 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. Banvæn tilfelli hafa komið fram eftir markaðssetningu. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir daufkyrningafæð eru meðal annars fyrirliggjandi lágt gildi hvítra blóðkorna (white cell count; WBC) og saga um daufkyrningafæð af völdum lyfja. Þó voru sum tilfelli hjá sjúklingum sem voru ekki með undirliggjandi áhættuþætti. Hætta skal meðferð með quetiapini hjá sjúklingum með fjölda daufkyrninga $<1,0 \times 10^9/l$. Fylgjast skal með vísbendingum sýkinga hjá sjúklingum og fylgjast með fjölda daufkyrninga (þar til þeir fara yfir $1,5 \times 10^9/l$) (Sjá kafla 5.1).

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

Ráðleggja skal sjúklingum að greina tafarlaust frá teiknum/einkennum sem gætu átt við kyrningahrap eða sýkingu (t.d. hiti, þröttleysi, svefnhöfgi eða særindi í hálsi) meðan á quetiapin-meðferð stendur. Mæla skal fjölda hvítra blóðkorna og daufkyrninga sem fyrst, sérstaklega ef áhrifaþættir eru ekki til staðar.

Andkólnvirk (múskarín) áhrif:

Norquetiapin, virkt umbrotsefni quetiapins, hefur meðalmikla til mikla sækni í nokkra undirflokkum múskarínviðtaka. Þetta á þátt í aukaverkunum sem endurspeglar andkólnvirk áhrif þegar quetiapin er notað í ráðlögðum skömmtum, samhliða öðrum lyfjum með andkólnvirk áhrif og í tilfellum ofskömmtunar. Nota skal quetiapin með varúð hjá sjúklingum sem fá lyf með andkólnvirk (múskarín) áhrif. Nota skal quetiapin 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 quetiapin er notað samhliða öflugum lifrarensímahvötum s.s. carbamazepini eða fenýtóíni lækkar plasmabéttni quetiapins verulega og getur það haft áhrif á verkun quetiapin meðferðar. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapini hjá sjúklingum sem nota lifrarensímhvata ef lækurinn metur að ávinningur quetiapin meðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensímhvatans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensímhvatans gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki hvetur lifrarensím (t.d. natríumvalproat).

Þyngd

Skýrt hefur verið frá þyngdaraukningu hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með quetiapini, 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 teiknum og einkennum blóðsykurshækkunar (svo sem tíðum þorsta, tíðum þvaglátum, ofáti og þróttleysi) hjá sjúklingum sem fá geðrofslyf, þ.m.t. quetiapin, og hjá sjúklingum með sykursýki eða með áhættuþætti sykursýki skal fylgjast reglulega með hvort stjórn á glúkósa versni. Fylgjast skal reglulega með þyngd.

Lípíð

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

Lenging á QT-bili

Í klínískum rannsóknum og við notkun í samræmi við SPC hefur quetiapin ekki verið tengt þrálátri aukningu á algildum (absolute) QT-bilum. Eftir markaðssetningu hefur lenging á QT komið fram við notkun quetiapins í lækningaskömmtum (therapeutic doses) (sjá kafla 4.8) og við ofskömmtun (sjá kafla 4.9). Eins og við á um önnur geðrofslyf skal gæta varúðar þegar quetiapin er ávísað handa sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um lengingu á QT. Einnig skal gæta varúðar þegar quetiapini 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, hjartastækkun, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun (sjá kafla 4.5).

Hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólga

Greint hefur verið frá hjartavöðvakvilla og hjartavöðvabólgu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að hætta meðferð með quetiapini hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á hjartavöðvakvilla eða hjartavöðvabólgu.

Alvarleg húðviðbrögð

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

Röng notkun og misnotkun

Tilkynnt hefur verið um ranga notkun og misnotkun. Gæta getur þurft varúðar þegar quetiapini er ávísað handa sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða lyfja.

Fráhvarf

Bráðum fráhrarfseinkennum eins og svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgangi, uppköstum, sundli og óróleika hefur verið lýst þegar meðferð með quetiapini hefur skyndilega verið hætt. 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 elliglöpum

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

Með sumum óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur sést um 3-föld aukning áhættu hvað varðar aukaverkanir á heilaæðar (cerebrovascular) í slembuðum samanburðarránnsóknum með lyfleysu hjá þýði með elliglöp. 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 quetiapins hjá sjúklingum þegar áhættuþættir heilablóðfalls eru til staðar.

Í safngreiningu á óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur verið greint frá aukinni áhættu aldraðra sjúklinga með geðrof tengd elliglöpum á að deyja samanborið við lyfleysu. Dánartíðni sjúklinga í tveimur 10-vikna samanburðarránnsóknum með lyfleysu og quetiapini hjá sama sjúklingaþýði (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 ránnsóknunum sem voru í samræmi við það sem búast má við fyrir þýðið.

Aldraðir sjúklingar með Parkinsons sjúkdóm

Afturskyggn þýðisránnsókn á notkun quetiapins til meðferðar hjá sjúklingum með alvarlega geðlægðarkvilla sýndi aukna hættu á dauðsföllum meðan á notkun quetiapins stóð hjá sjúklingum >65 ára. Þessi tengsl voru ekki til staðar ef sjúklingar með Parkinsons sjúkdóm voru ekki teknir með í greiningunni. Gæta skal varúðar ef quetiapini er ávísað handa öldruðum sjúklingum með Parkinsons sjúkdóm.

Kyngingartregða

Kyngingartregða (sjá kafla 4.8) hefur fundist í tengslum við notkun quetiapins. Nota á quetiapin með varúð hjá sjúklingum með hættu á svelgjulungnabólgu.

Hægðatregða og stífla í þörmum

Hægðatregða er áhættuþáttur stíflu í þörmum. Greint hefur verið frá hægðatregðu og stíflu í þörmum í tengslum við quetiapin (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. Sjúklinga með stíflu í þörmum/garnastíflu á að hafa undir nánu eftirliti og þá skal annast skjótt.

Bláæðasegarek (VTE)

Greint hefur verið frá bláæðasegareki í tengslum við notkun geðrofslyfja. Þar sem 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 quetiapini stendur og grípa til fyrirbyggjandi ráðstafana.

Briskirtilsbólga

Briskirtilsbólga hefur verið tilkynnt í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Í tilkynningum eftir markaðssetningu, þar sem þó voru ekki áhættuþættir til staðar í öllum tilfellum, höfðu margir sjúklingar áhættuþætti sem eru tengdir briskirtilsbólgu eins og hækkun á þrigglýseríðum (sjá kafla 4.4), gallsteina og áfengisneysla.

Frekari upplýsingar

Upplýsingar um quetiapin sem notað er ásamt divalproexi eða litíum við bráðum, meðalalvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum eru takmarkaðar; engu að síður þóldist samsett meðferð vel (sjá kafla 4.8 og 5.1). Niðurstöðurnar sýndu samverkandi áhrif í viku 3.

Mjólkursykur (laktósi)

Quetiapin Mylan töflur innihalda mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaþol, algeran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

Cýtókróm P450 (CYP) 3A4 er það ensím sem að mestu leyti sér um cýtókróm P450 miðluð umbrot quetiapins. Samhliðanotkun quetiapins (25 mg) og ketókónazóls, 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 CYP3A4 hemla frábending. Auk þess er ekki mælt með neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með quetiapin stendur.

Í fjölskammta rannsókn hjá sjúklingum til að meta lyfjahvörf quetiapins fyrir og meðan á meðferð með karbamazepíni (þekktum lifrarenshvata) stóð yfir, kom fram að samhliðagjöf karbamazepíns 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 verkun quetiapin meðferðarinnar.

Samhliðanotkun quetiapins og fenýtóíns (annar frymisagnarenshvati) jók úthreinsun quetiapins um það bil 450%. Aðeins á að hefja meðferð með quetiapini hjá sjúklingum sem nota lifrarenshvata ef lækurinn metur að ávinningur quetiapin meðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifarenshvatans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun lifrarenshvatans gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki hvetur lifrarenshvata (t.d. natríumvalpróat) (sjá kafla 4.4).

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

Geðrofslyfin risperídón og halóperídól höfðu ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf quetiapins við samhliðanotkun. Samhliðanotkun quetiapins og thíoridazíns olli um 70% aukningu á úthreinsun quetiapins.

Lyfjahlvörf quetiapins breyttust ekki við samhliðanotkun með cimetidíni.

Lyfjahlvörf litíums breyttust ekki við samhliðanotkun með quetiapini.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og quetiapin forðatafla var borið saman við lyfleysu og quetiapin forðatöflu 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 natríumvalpróats og quetiapins breyttust lyfjahlvörf þeirra ekki að því marki að það hefði klíníská þýðingu. Í afturskyggnri rannsókn á börnum og unglingum sem fengu valpróat, quetiapin eða hvort tveggja kom í ljós aukin tíðni hvítfrumnafeðar og daufkyrningafæðar hjá hópnum sem fékk bæði lyfin, borið saman við hópana sem fengu aðeins annað hvort lyfið.

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

Gæta skal varúðar þegar quetiapin 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 þríhringlaga þunglyndislyfjum hjá sjúklingum sem hafa tekið quetiapin. Mælt er með að vafasamar niðurstöður úr ónæmismælingum verði staðfestar með viðeigandi litskiljuaðferð (chromatographic technique).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Fyrsti þriðjungur

Þau takmörkuðu gögn sem birt hafa verið um konur sem hafa verið útsettar fyrir quetiapin á meðgöngu (þ.e. milli 300 og 1000 tilfelli), þar með taldar lýsingar á einstaklingum og nokkrar áhorfsrannsóknir, benda ekki til aukinnar hættu á vansköpun vegna meðferðar. Hins vegar er ekki hægt að komast að ótvíræðri niðurstöðu út frá öllum gögnum sem eru tiltæk. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Því skal aðeins nota quetiapin hjá þunguðum konum ef ávinningur er talinn meiri en hugsanleg áhætta.

Síðasti þriðjungur

Nýburar sem eru útsettir fyrir geðrofslyfjum (þ.m.t. quetiapini) á síðasta hluta meðgöngu eru í hættu á að fá utanstrýtu- og / eða fráhrarfseinkenni sem geta verið mismunandi að alvarleika og lengd eftir að fæðing á sér stað. Skýrt hefur verið frá æsingi, ofstælingu, slekju, skjálfta, svefnhöfgi, öndunarerfiðleikum eða vandamálum tengdum gjöf. Því á að fylgjast vel með nýburum.

Brjóstgjöf

Ekki virðist vera samræmi milli meðferðarskammta og hve mikið skilst út af quetiapini í brjóstamjólki manna samkvæmt mjög takmörkuðum gögnum úr birtum skýrslum þess efnis. Þar sem traust gögn skortir verður að ákveða hvort hætta skuli brjóstgjöf eða quetiapin-meðferð út frá ávinningi brjóstgjafar fyrir barnið og ávinningi meðferðarinnar fyrir konuna.

Frjósemi

Áhrif quetiapins á frjósemi manna hafa ekki verið metin. Áhrif sem rekja má til hækkaðra gilda prólaktíns sáust í rottum, þótt þau eigi ekki beinlínis við um menn (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

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

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

Tafla 1: Aukaverkanir tengdar quetiapín meðferð

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

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>	Lækkun á hemóglóbíni ²²	Hvítfrumnafeð ^{1, 28} , fækkun daufkyrninga, aukinn fjöldi eósinækinnna hvítra blóðkorna ²⁷	Daufkyrningafæð ¹ , blóðflagnafæð, blóðleysi, lækkun á talningu blóðflagna ¹³	Kyrningahrap ²⁶		
<i>Ónæmiskerfi</i>			Ofnæmi (líka húðviðbrögð)		Bráðaofnæmi ⁵	
<i>Innkirtlar</i>		Hækkað prólaktín í blóði ¹⁵ , færri heildar T ₄ ²⁴ , færri óbundin T ₄ ²⁴ , færri heildar T ₃ ²⁴ , aukning á TSH ²⁴	Færri óbundin T ₃ ²⁴ , vanvirkni skjaldkirtils ²¹		Hormónaseyti	
<i>Efnaskipti og næring</i>	Hækkun á gildum þríglyseríði í sermi ^{10,30} Hækkun á heildar kólesteróli (aðallega LDL kólesteról) ^{11,30} Lækkun á HDL kólesteróli ^{17,30} Þyngdaraukning ^{8,30}	Aukin matarlyst, hækkun blóðsykurhækkun ^{6,30}	Lágt natríum í blóði (hyponatraemia) ¹⁹ , sykursýki ^{1,5} Versnun sykursýki sem fyrir er til staðar	Efnaskiptatruflun ²⁹		
<i>Gedræn vandamál</i>		Óeðlilegir draumar og martraðir, sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun ²⁰		Svefnganga og tengdir atburðir, eins og að tala í svefni og svefntengd átröskun		
<i>Taugakerfi</i>	Sundl ^{4, 16} , svefnhöfgi ^{2,16} , höfuðverkur, utanstrýtueinkenni ^{1, 21}	Tormæli	Krampar ¹ , fótaóeirð, síðkomin hreyfitruflun ^{1, 5} , yfirlið ^{4,16}			
<i>Augu</i>		Þokusýn				
<i>Hjarta</i>		Hraðtaktur ⁴ , Sláttarónot ²³	QT-lenging ^{1, 12, 18} Hægsláttur ³²			Hjartavöðvakvilli, Hjartavöðvabólga

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Æðar		Réttstöðuþrýstingsfall ^{4,1} ₆		Bláæðasegarek ¹		Heilaslag ³³
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti		Andþrengsli ²³	Nefslímubólga			
Meltingarferi	Munnþurrkur	Hægðatregða, meltingartruflanir, uppköst ²⁵	Kyngingartregða ⁷	Briskirtilsbólga ¹ , stífla í þörmum/garna-stífla		
Lifur og gall		Hækkun á alanín amínótransferasa í sermi (ALT) ³ . Hækkun á gamma-GT gildum ³	Hækkun á aspartat amínótransferasa í sermi (AST) ³	Gula ⁵ , lifrabólga		
Húð og undirhúð					Onæmisabjúgur ⁵ (angiedema), Stevens-Johnson heilkenni ⁵	Eitrunardreplos húðþekju, regnbogaróði, bráð útbreidd graftarútpot (AGEP), lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) Húðæðabólga
Stoðkerfi og stoðvefur					Rákvöðvalýsa	
Nýru og þvaggæri			Pvagteppa			
Meðganga, sængurlega og burðarmál						Fráhvarfseinkenni lyfja hjá nýburum ³¹
Æxlunarferi og brjóst			Kynferðisleg vanvirkni	Standþína (priapism), mjólkurmyndun, brjóstabólga, tíðaröskun		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Fráhvarfseinkenni ^{1,9}	Vægt þröttleysi, bjúgur á útlimum, skapstyggið, sótthiti		Illkynja sefunarheilkenni ¹ , ofkæling		
Rannsóknarniðurstöður				Hækkun á kreatínfosfókínasa 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 á transamínósum (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 adrenvirka hamlandi verkun getur quetiapin almennt valdið réttstöðuþrýstingsfalli, ásamt sundli, hraðtakti og hjá sumum sjúklingum yfirliði, sérstaklega í upphafi þegar verið er að hækka skammtinn. (Sjá kafla 4.4).
5. Útreikningur á tíðni þessara aukaverkana eru eingöngu byggður á upplýsingum sem fengnar eru eftir markaðssetningu lyfsins.
6. Glúkósi í blóði, fastandi ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmól/l) eða glúkósi í blóði, ekki fastandi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmól/l) , í að minnsta kosti eitt skipti.
7. Fjölgun tilvika af kyngingartregðu við meðferð með quetiapini í samanburði við lyfleysu kom einungis fram í klínískum rannsóknum á geðlægi í geðhvarfasjúkdómi.
8. Byggt á $>7\%$ aukinni líkamsþyngd frá grunnildi. Kemur aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar hjá fullorðnum.

9. Greint hefur verið frá eftirfarandi fráhrarfseinkennum aðallega í bráðum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu, þar sem mat var lagt á fráhrarfseinkenni: svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgang, uppköst, sundl og óróleika. Tíðni þessara aukaverkana minnkaði marktækt einni viku eftir að meðferð var hætt.
10. Þríglýseríð ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmól/l) í að minnsta kosti einu tilvik.
11. Kólesteról ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmól/l) í að minnsta kosti einu tilvik. 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 aukaverkanatilkynningum um kreatínínfosfókínasa í blóði úr klínískum rannsóknum sem tengist ekki illkynja sefunarheilkenni.
15. Prólaktínigildi (sjúklingar >18 ára): >20 míkróg/l ($>869,56$ pmól/l) karlar; >30 míkróg/l ($>1304,34$ pmól/l) konur óháð því hvenær.
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. 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 quetiapíni og lyfleysu.
19. Tilfærsla frá >132 mmól/L í ≤ 132 mmól/L í að minnsta kosti einu sinni
20. Tilfelli er varðar sjálfsvígshneigð og hegðun hafa verið tilkynnt á meðan quetiapín meðferð stendur eða snemma eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.4 og 5.1).
21. Sjá kafla 5.1
22. Lækkun á hemóglóbíni í ≤ 13 g/dl (8,07 mmól/l) fyrir karla, ≤ 12 g/dl (7,45 mmól/l) fyrir konur kom fyrir í að minnsta kosti einu sinni í 11% quetiapín sjúklinga í öllum rannsóknum, þ.á.m. í opnum rannsóknum. Fyrir þá sjúklinga var hámarks-lækkun hemóglóbíns hvenær sem er -1,50 g/dl.
23. Þessi tilfelli áttu sér oft stað þegar sjúklingar sýndu einkenni hraðslátt, svima, réttstöðuþrýstingsfalls og/eða hjarta- eða öndunarsjúkdóma.
24. Byggt á tilfærslu frá venjulegri grunnlínu að hugsanlegu mikilvægu gildi hvenær sem er eftir grunnlínu í öllum rannsóknum. Tilfærsla heildar T_4 , óbundins T_4 , heildar T_3 og óbundins T_3 er skilgreind sem $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmól/l) og tilfærsla TSH er 5 mIU/L hvenær sem er.
25. Byggt á auknum uppköstum aldraðra (≥ 65 ára).
26. Tilfærsla daufkyrninga frá $\geq 1,5 \times 10^9/l$ á grunnlínu til $<0,5 \times 10^9/l$ hvenær sem er á meðan meðferð varir 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 tilfærslu frá venjulegri grunnlínu að hugsanlegu mikilvægu gildi hvenær sem er eftir grunnlínu í öllum rannsóknum. Tilfærsla eósínsækinnna hvíttra blóðkorna er skilgreind sem $>1 \times 10^9$ frumur/l hvenær sem er.
28. Byggt á tilfærslu frá venjulegri grunnlínu að hugsanlegu mikilvægu gildi hvenær sem er eftir grunnlínu í öllum rannsóknum. Tilfærsla WBC er skilgreind sem $\leq 3 \times 10^9$ frumur/l hvenær sem er.
29. Byggt á tilfellum efnaskiptatruflana úr öllum klínískum rannsóknum með quetiapíni.
30. Í sumum sjúklingum sýndu rannsóknir fleiri en einn versnandi efnaskiptaþátt þyngdar, blóðglúkósa og lípíða (sjá kafla 4.4).
31. Sjá kafla 4.6
32. Getur komið fram við eða fljótlega eftir upphaf meðferðar og tengst lágþrýstingi og/eða yfirliði. Tíðni er byggð á aukaverkanatilkynningum um hæglátt og tengd tilvik sem aukaverkanir í klínískum rannsóknum á quetiapíni.
33. Byggt á einni afturskyggnri og óslembiraðaðri faraldsfræðilegri rannsókn.

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

Greint hefur verið frá tilfellum um lengingu á QT, sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmia), skyndilegan óútskýrðan dauða, hjartastopp og „torsades de pointes“ við notkun sefandi lyfja og 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 unglunga. Eftirfarandi tafla sýnir þær aukaverkanir sem eru algengari hjá börnum og unglungum (10-17 ára) en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem hafa ekki komið fram hjá fullorðnum.

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

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

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
<i>Innkirtlar</i>	Hækkun prólaktíns ¹	
<i>Efnaskipti og næring</i>	Aukin matarlyst	
<i>Taugakerfi</i>	Utánstrýtueinkenni ^{3, 4}	Yfirlið
<i>Æðar</i>	Hækkaður blóðþrýstingur ²	
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>		Nefslímubólga
<i>Meltingarferi</i>	Uppköst	
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		Skapstyggið 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) samanburðarrannsóknunum 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Almennt voru teikn og einkennin sem greint var frá afleiðing af ýktum þekktum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins, s.s. svefnhöfgi og róandi áhrif, hraðtaktur og lágþrýstingur og andkólnvirk áhrif.

Ofskömmun getur valdið lengingu QT bils, krömpum, síflogum (status epilepticus), rákvöðvalýsu, öndunarerfiðleikum, þvagteppu, rugli, óráðum og/eða uppnámi, dái og dauða.

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

Stjórnun á ofskömmun

Ekkert sértækt 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 andkólínvirkt 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 á að fhuga magaskolun innan klukkustundar frá inntöku. Íhuga á gjöf gjöf á lyfjakolum.

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, þar sem beta örvun getur lækkað blóðþrýstinginn enn frekar þegar um er að ræða quetiapín örvaða alfa-hömlun.

Læknir skal fylgjast vel með sjúklingnum og vakta hann þar til hann nær sér að nýju.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfjafræðilegar upplýsingar

Flokkun eftir verkun: Taugakerfi. Geðlyf, Díazepín-, oxazepín-, tíazepín- og oxepínsambönd.

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 (5HT₂) og dópamín D₁ og D₂ viðtaka í heila. Þessi samsetning á viðtakablokkun með meiri sækni í 5HT₂ en D₂ viðtaka er talin eiga þátt í klínískt sefandi eiginleikum quetiapíns og lágri tíðni utanstrýtu (extrapyramidal) aukaverkana, borið saman við dæmigerð geðrofslyf.

Quetiapín og norquetiapín hafa enga merkjanlega sækni í benzódíazepínviðtaka en mikla sækni í histamín viðtaka og alfa₁-adrenvirka viðtaka, miðlungsmikla sækni í alfa₂-adrenvirka.

Quetiapín hefur einnig litla eða enga sækni í múskarínviðtaka en norquetiapín hefur miðlungsmikla til mikla sækni í nokkra múskarínviðtaka, sem gæti útskýrt andkólínvirk (múskarín) áhrif. Hömlun norquetiapíns á noradrenalín flutningskerfinu (norepinephrine transporter (NET)) og örvandi verkun að hluta við 5HT_{1A} staði getur stuðlað að verkun quetiapíns 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 dópamín viðtakaörva, hvort sem mælt er atferlislega eða raflífeðlisfræðilega, og eykur þéttni dópamínumbrotsefna sem er taugaefnafræðileg vísbinding um blokkun á D₂ viðtökum.

Í forklínískum prófum sem geta spáð fyrir um tilhneigingu lyfs að valda utanstrýtu aukaverkunum, 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 skömmum sem blokkar dópamín D₂ viðtaka. Sérþekni 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 quetiapíns hjá Cebus öpum sem gerðir hafa verið næmir með halóperidóli og Cebus öpum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, hefur quetiapín aðeins lágmarks tilhneigingu til að valda truflun í vöðvaspennu (sjá kafla 4.8).

Klínísk verkun

Geðklofi

Í þremur klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með geðklofa, þar sem notaðir voru mismunandi skammtar af quetiapini, sást enginn munur milli quetiapin- og lyfleysuhópanna á tíðni utanstrýtu aukaverkana eða á samhliðanotkun andkólínvirkra lyfja.

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem notaðir voru fastir skammtar af quetiapini á bilinu frá 75 til 750 mg/sólarhring benti ekkert til aukinna utanstrýtu aukaverkana eða aukningar á samhliðanotkun andkólínvirkra lyfja. Langtímavirkni quetiapins með hraða losun (immediate release) til að koma í veg fyrir endurtekin geðklofaköst hefur ekki verið staðfest í blinduðum klínískum rannsóknum. Í opnum rannsóknum hjá geðklofasjúklingum var quetiapin virkt til að viðhalda klínískum bata meðan á framhaldsmeðferð stóð hjá sjúklingum sem sýndu svörun við upphaflegri meðferð, sem bendir til einhverrar langtímavirkni.

Geðhvarfasjúkdómur

Í fjórum klínískum rannsóknum með samanburði lyfleysu var lagt mat á quetiapin skammta allt að 800 mg/dag til meðferðar við miðlungi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum. Í tveimur af rannsóknum var lyfið gefið eitt sér og í tveimur var lyfið gefið í samsettri meðferð með lítúum eða divalproex. Enginn munur var á milli hópanna sem fengu meðferð með quetiapini og lyfleysu hvað varðar tíðni utanstrýtu aukaverkana eða á samtímisnotkun andkólínvirkra lyfja.

Við meðferð á í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum, hefur verið sýnt fram á að verkun quetiapins er meiri en lyfleysu til að draga úr geðhæðareinkennum á 3. og 12. viku, í tveimur rannsóknum þar sem meðferð var án viðbótarlyfs.

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi úr langtíma rannsóknum sem sýna verkun quetiapins til að koma í veg fyrir síðari geðhæðar- eða þunglyndislotur. Upplýsingar um quetiapin ásamt divalproexi eða lítúum við bráðum í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum í 3. og 6. viku eru takamarkaðar; engu að síður þóldist samsett meðferð vel. Niðurstöðurnar sýndu samverkandi áhrif í viku 3. Önnur rannsókn sýndi ekki samverkandi áhrif í viku 6.

Miðgildi skammts síðustu viku af quetiapin hjá svarendum var að meðaltali um 600 mg/sólarhring og um 85% þeirra fengu skammt á bilinu 400 til 800 mg/sólarhring.

Í fjórum klínískum rannsóknum sem stóðu í 8 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlegar geðlægdarlotur í geðhvarfasjúkdómi af tegund I eða II, hafði quetiapin 300 mg og 600 mg, með hraða losun, yfirburði í samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum varðandi útkomu gilda sem máli skipta: meðaltalsbati á MADRS þunglyndiskvarðanum og fyrir svörun 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 quetiapini með hraða losun og þeirra sem fengu 600 mg skammt.

Í framhaldshluta tveggja þessara rannsókna var sýnt fram á að langtímameðferð sjúklinga, sem svöruðu meðferð með quetiapini með hraða losun 300 mg eða 600 mg, var áhrifarík í samanburði við meðferð með lyfleysu hvað varðar geðlægdareinkenni, en ekki hvað varðar geðhæðareinkenni.

Í tveimur rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferð gegn bakslagi þar sem mat var lagt á quetiapin í samsetningu með geðstillandi lyfjum, hjá sjúklingum með lotur geðhæðar, geðlægdar eða blandaðrar lyndisröskunar, reyndist samsetningin með quetiapini vera mun áhrifaríkari en einlyfjameðferð með geðstillandi lyfjum til að lengja tímann að bakslagstilviki hvers konar lyndisröskunar (geðhæð, blönduð lyndisröskun eða geðlægd). Quetiapin var gefið tvisvar sinnum á sólarhring, samtals 400 mg til 800 mg á dag samhliða lítúum eða valproati.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og quetiapín forðatöflur var borið 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), þar sem mat var lagt á fyrirbyggjandi áhrif gegn endurkomu geðhæðarlota, geðlæggðarlota eða blandaðrar lyndisröskunar hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm, reyndist quetiapín betur en lyfleysa við að lengja tíma fram að endurkomu hvers kyns lyndisröskunar (geðhæðar, blandaðrar eða geðlæggðar) hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm af tegund I. Fjöldi sjúklinga sem fékk lyndisröskun var 91 (22,5%) í hópnunum sem fékk quetiapín, 208 (51,5%) í hópnunum sem fékk lyfleysu og 95 (26,1%) í hópnunum sem fékk litíum. Þegar áframhaldandi meðferð með quetiapíni var borin saman við skipti yfir í meðferð með litíum hjá sjúklingum sem sýnt höfðu svörun við meðferð með quetiapíni bentu niðurstöður til þess að skipti yfir í meðferð með litíum virtust ekki tengjast lengdum tíma fram að endurkomu lyndisröskunar.

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

Klínískt öryggi

Í klínískum skammtímarannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhæð í geðhvarfasjúkdómi var uppsöfnuð tíðni utanstrýtueinkenna svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu (geðklofi: 7,8% fyrir quetiapín og 8,0% fyrir lyfleysu; geðhæð í geðhvarfasjúkdómi: 11,2% fyrir quetiapín og 11,4% fyrir lyfleysu). Meiri tíðni utanstrýtueinkenna sást hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapíni en hjá þeim sem fengu lyfleysu í klínískum skammtímarannsóknum hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi eða geðlæggð í geðhvarfasjúkdómi. Í skammtímarannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með geðlæggð í geðhvarfasjúkdómi var uppsöfnuð tíðni utanstrýtueinkenna 8,9% fyrir quetiapín borið saman við 3,8% fyrir lyfleysu. Í klínískum skammtímarannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi var uppsöfnuð tíðni utanstrýtueinkenna 5,4% fyrir quetiapín forðatöflur og 3,2% fyrir lyfleysu. Í skammtímarannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með alvarlegt þunglyndi var uppsöfnuð tíðni utanstrýtueinkenna 9,0% fyrir quetiapín forðatöflur og 2,3% fyrir lyfleysu. Í bæði geðlæggð í geðhvarfasjúkdómi og alvarlegu þunglyndi var tíðni einstakra aukaverkana (t.d. hvíldaróþols (akathisia), utanstrýturöskunar, skjálfta, hreyfitruflunar (dyskinesia), truflunar á vöðvaspennu (dystonia), eirðarleysis, ósjálfráðs vöðvasamdráttar, tauga-hreyfi ofvirkni (psychomotor hyperactivity) og vöðvastjarfa) ekki meiri en 4% hjá neinum meðferðarhóp.

Í klínískum skammtímarannsóknum með föstum skömmtum (50 mg/dag til 800 mg/dag) og samanburði við lyfleysu (stóðu í 3 til 8 vikur) var meðalþyngdaraukning hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapíni á bilinu 0,8 kg, hjá þeim sem fengu 50 mg skammt á dag, til 1,4 kg, hjá þeim sem fengu 600 mg skammt á dag (minni aukning varð hjá þeim sem fengu 800 mg skammt á dag), borið saman við 0,2 kg hjá þeim sem fengu lyfleysu. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu quetiapín var hlutfall þeirra sem juku líkamspyngd sína um $\geq 7\%$ á bilinu 5,3% af þeim sem fengu 50 mg skammt á dag til 15,5% af þeim sem fengu 400 mg skammt á dag (minni aukning varð hjá þeim sem fengu 600 mg eða 800 mg skammt á dag), borið saman við 3,7% af þeim sem fengu lyfleysu.

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 lengri rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn endurkomu sjúkdóms var opinn meðferðartími (á bilinu 4 til 36 vikur), þar sem sjúklingar fengu meðferð með quetiapíni, og síðan slembiraðaður meðferðartími þar sem sjúklingar fengu annað hvort quetiapín eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá quetiapín var meðalþyngdaraukning á opna meðferðartímanum 2,56 kg og eftir 48 vikur af slembiraðaða meðferðartímanum var meðalþyngdaraukningin 3,22 kg, borið saman við upphaf opna meðferðartímans. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá lyfleysu var meðalþyngdaraukning á opna meðferðartímanum 2,39 kg og eftir 48 vikur af slembiraðaða meðferðartímanum var meðalþyngdaraukningin 0,89 kg, borið saman við upphaf opna meðferðartímans.

Í rannsóknnum með samanburði við lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með elliglapatengt geðrof var tíðni meintilvika í heilaæðum fyrir hver 100 sjúklingaár ekki hærri hjá þeim sem fengu quetiapín en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í öllum skammtímarannsóknnum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með daufkyrningafjölda við grunnlínu $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var tíðni tilvika þar sem daufkyrningafjöldi $< 1,5 \times 10^9/l$ kom fram í að minnsta kosti eitt skipti 1,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapín samanborið við 1,3% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni breytinga í $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ var sú sama (0,2%) hjá sjúklingum sem fengu quetiapín og þeim sem fengu lyfleysu. Í öllum klínískum rannsóknnum (samanburðarrannsóknnum með lyfleysu, opnum rannsóknnum, samanburðarrannsóknnum með virku lyfi) hjá sjúklingum með daufkyrningafjölda við grunnlínu $\geq 1,5 \times 10^9/l$, var tíðni tilvika þar sem daufkyrningafjöldi $< 1,5 \times 10^9/L$ kom fram í að minnsta kosti eitt skipti 2,9% og tíðni tilvika þar sem daufkyrningafjöldi $< 0,5 \times 10^9/l$ kom fram í að minnsta kosti eitt skipti 0,21% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapín.

Quetiapínmeðferð hefur tengst skammtaháðri lækkun á skjaldkirtilshormónagildum. Tíðni breytinga á TSH var 3,2% fyrir quetiapín á móti 2,7% fyrir lyfleysu. Tíðni afturkræfra, hugsanlegra klínískt marktækra breytinga á bæði T_3 eða T_4 og TSH í þessum rannsóknnum var mjög sjaldgæf og eru venjulega ekki tengdar klínískri vanstarfsemi skjaldkirtils með einkennum.

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. 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 klínískri rannsókn sem gerð var til að meta áhrif quetiapíns (200-800 mg/dag) til að valda starblindu (cataract), borið saman við risperidón (2-8 mg/dag) hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfaklofa (schizoaffective disorder) var hlutfall sjúklinga með aukið ógegnsæi augasteins ekki herra í hópnum sem fékk quetiapín (4%) en í hópnum sem fékk risperidón (10%), af þeim sjúklingum sem voru útsettir fyrir lyfinu í a.m.k. 21 mánuð.

Börn

Klínísk verkun

Í 3 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu voru verkun og öryggi quetiapín, sem meðferð við geðhæð, rannsókuð (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 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 quetiapín, útilokaðir. Meðferð með quetiapíni hófst á 50 mg/sólarhring og á degi 2 var skammturinn stækkaður í 100 mg/sólarhring; eftir það var skammturinn smám saman stækkaður upp í markskammt (geðhæð 400-600 mg/sólarhring; geðklofi 400-800 mg/sólarhring) þar sem skammturinn var stækkaður um 100 mg/sólarhring, gefinn í tveimur til þremur skömmtum á sólarhring.

Í geðhæðarrannsókninni 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/sólarhring og -6,56 fyrir quetiapín 600 mg/sólarhring. Svörunartíðni (hækkun á YMRS skala um $\geq 50\%$) var 64% fyrir quetiapín 400 mg/sólarhring, 58% fyrir 600 mg/sólarhring 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/sólarhring og -9,29 fyrir quetiapín 800 mg/sólarhring. Hvorki litlir skammtar af quetiapín (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 skammtíma samanburðarrannsókninni með lyfleysu og quetiapín 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.

Klínískt öryggi

Í skammtíma rannsóknum á quetiapíni 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 gögn um öryggi fengust úr 26- vikna opnu framlengdu bráða rannsókninni (n=380 sjúklingar) þar sem skammtar quetiapín voru á bilinu 400 til 800 mg/sólarhring. Greint var frá hækkuðum blóðþrýstingi hjá börnum og unglingum, aukinni matarlyst, utanstrýtueinkennum og hækkunum á prólaktín í sermi sem var algengara hjá börnum og unglingum en í fullorðnum (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 Lyfjahvörf

Frásog

Quetiapín frásogast vel og umbrotnar verulega eftir inntöku. Inntaka ásamt fæðu hefur ekki marktæk áhrif á aðgengi quetiapíns.

Hámarksbólþéttni (peak molar concentrations) virka umbrotsefnisins norquetiapíns við jafnvægi er 35% af því sem sést fyrir quetiapín.

Lyfjahvörf quetiapíns og norquetiapíns eru línuleg á ráðlögðu skammtabili.

Dreifing

Próteinbinding quetiapíns í plasma er um 83%.

Umbrot

Quetiapín verður fyrir miklum umbrotum í lifur og er upprunalega efnið minna en 5% af efnunum sem tengjast lyfinu og skiljast út óbreytt í þvagi eða hægðum eftir gjöf geislamerkts quetiapíns.

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

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

Quetiapín og nokkur af umbrotsefnum þess (þ. á m. norquetiapín) reyndust vægir hemlar gegn 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. Samkvæmt þessum *in vitro* niðurstöðum er ólíklegt að samhliðanotkun quetiapíns og annarra lyfja leiði til marktækrar hindrunar á cýtókróm P450 tengdum umbrotum hins lyfsins.

Samkvæmt dýrarrannsóknum virðist quetiapín geta örvað cýtókróm P450 ensím. Í sérstakri rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með geðrof kom hins vegar ekki fram aukning á virkni cýtókróms P450 eftir gjöf quetiapíns.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs quetiapíns er 7 klst. og 12 klst. fyrir norquetiapín. <5% af meðaltalsmólskammtshluta (the average molar dose fraction) óbundins quetiapíns og umbrotsefnisins norquetiapíns, sem er virkt í plasma manna, skiljast 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% lægri en hjá einstaklingum 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 lifrastarfsemi

Meðalplasmaúthreinsun quetiapíns minnkar um u.þ.b. 25% hjá einstaklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarstarfsemi (stöðuga skorpulífur eftir ofdrykkju). Þar sem umbrot quetiapíns í lifur eru veruleg er gert ráð fyrir hærri plasmagildum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Skammtaaðlögun gæti verið nauðsynleg hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Börn

Upplýsingum um lyfjahvörf var safnað saman hjá 9 börnum á aldrinum 10-12 ára og 12 unglíngum í meðferð, sem búin var að ná stöðugu ástandi, með 400 mg af quetiapín tvisvar sinnum á sólarhring. Við stöðugt ástand var plasmagildi upphafsefnisins (quetiapín), þegar búið 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 og C_{max} fyrir virka efnið, norquetiapín, var hærri, 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.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður úr röð *in vitro* og *in vivo* rannsókna á eituráhrifum á erfðaeefni benda ekki til slíkra eituráhrifa.

Eftirfarandi frávik komu fram í niðurstöðum rannsókna á tilraunadýrum sem fengu lækningalega skammta (clinically relevant exposure), en ekki hefur verið hægt að staðfesta niðurstöðurnar í langtíma rannsóknum:

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

Í rannsókn á eiturverkunum 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 sem var um það bil 4 sinnum 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 (diestrus), lengra bil milli samfara (precoital interval) og lækkað hlutfall þungana. Þessi áhrif tengjast hækkuðum prólaktínigildum 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

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellulósi

Póvidón

Magnesiumsterat

Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)

Kalsíumhýdrógenfosfátvítíhýdrat

Töfluhúð

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Að auki innihalda 25 mg töflurnar:

Macrógól 400

Rautt járnnoxíð (E172)

Að auki innihalda 100 mg töflurnar:

Macrógól 6000

Gult járnoxíð (E172)

Talkúm

Að auki innihalda 200 mg og 300 mg töflurnar:

Macrógól 400

Pólýsorbat 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök skilyrði eru varðandi geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVdC álþynnur

1, 3, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 töflur í hverri pakkningu.

25 mg töflur (einungis): stakskammtaþynnur með rifgötum með 6x1 töflu í hverri pakkningu

25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg töflur: stakskammtaþynnur með rifgötum með 60 x 1 töflu í hverri pakkningu

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

HDPE glös með PP lokum.

60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 töflur í hverju glasi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mylan AB

Box 23033

104 35 Stokkhólmi

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Quetiapín Mylan 25 mg filmuhúðaðar töflur: IS/1/06/032/01

Quetiapín Mylan 100 mg filmuhúðaðar töflur: IS/1/06/032/02

Quetiapín Mylan 200 mg filmuhúðaðar töflur: IS/1/06/032/03

Quetiapín Mylan 300 mg filmuhúðaðar töflur: IS/1/06/032/04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. júní 2007.
Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 27. mars 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

22. nóvember 2021.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is.