

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Quetiapin Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur
Quetiapin Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur
Quetiapin Actavis 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Quetiapin Actavis 25 mg inniheldur 25 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat).
Quetiapin Actavis 100 mg inniheldur 100 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat).
Quetiapin Actavis 200 mg inniheldur 200 mg quetiapín (sem quetiapínfúmarat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Quetiapin Actavis 25 mg inniheldur laktósaeinhýdrat samsvarandi 5,3 mg af laktósa.
Quetiapin Actavis 100 mg inniheldur laktósaeinhýdrat samsvarandi 21,2 mg af laktósa.
Quetiapin Actavis 200 mg inniheldur laktósaeinhýdrat samsvarandi 42,3 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Quetiapin Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur eru hringlaga, 5,5 mm í þvermál, tvíkúptar, ljósrauðgular og með áletruninni Q á annarri hliðinni.

Quetiapin Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur eru hringlaga, 8,5 mm í þvermál, tvíkúptar, gular og með áletruninni Q á annarri hliðinni.

Quetiapin Actavis 200 mg filmuhúðaðar töflur eru sporöskjulaga, 16 mm x 8,2 mm í þvermál, tvíkúptar, hvítar og með áletruninni Q á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Quetiapin Actavis er ætlað sem:

- meðferð við geðklofa.
- meðferð við geðhvarfasjúkdómi (bipolar disorder):
 - Sem meðferð við í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum í geðhvarfasjúkdómi.
 - Sem meðferð við alvarlegum geðlæðgarlotum í geðhvarfasjúkdómi.
 - Til að koma í veg fyrir endurkomu (recurrence) geðhæðar- eða geðlæðgarlotna hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm sem hafa áður svarað meðferð með quetiapíni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

Fullorðnir

Sem meðferð við geðklofa

Til meðferðar við geðklofa, á að gefa Quetiapín Actavis tvisvar á sólarhring. Heildardagsskammtur fyrstu fjóra daga meðferðarinnar 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 300 til 450 mg/sólarhring. Ef þörf krefur má breyta skammtinum frekar, háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings, innan skammtabilsins 150 til 750 mg/sólarhring.

Sem meðferð við í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum í geðhvarfasjúkdómi

Við meðferð á geðhæðarlotum í tengslum við geðhvarfasjúkdóm, á að gefa Quetiapín Actavis tvisvar á sólarhring. Heildarskammtur á sólarhring fyrstu fjóra daga meðferðarinnar er 100 mg (dagur 1), 200 mg (dagur 2), 300 mg (dagur 3) og 400 mg (dagur 4). Frekari skammtabreytingar í allt að 800 mg/sólarhring á degi 6 á að gera með því að auka skammt í mesta lagi um 200 mg/sólarhring. Breyta má skammtinum í samræmi við klíníska svörun og þol viðkomandi sjúklings, innan skammtabilsins 200 til 800 mg/sólarhring. Skammtur sem veitir verkun er venjulega á skammtabilinu 400 til 800 mg/sólarhring.

Sem meðferð við alvarlegum geðlæggðarlotum í geðhvarfasjúkdómi

Gefa skal Quetiapín Actavis einu sinni á sólarhring, fyrir svefn. 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-, geðlæggðar- eða blandaðra lota í geðhvarfasjúkdómi eiga sjúklingar sem svarað hafa quetiapínmeðferð að halda áfram meðferð með sama skammti. Aðlaga má skammtinn eftir klínískum viðbrögðum og þoli hvers sjúklings fyrir sig, á skammtabilinu 300 til 800 mg/sólarhring gefið í tveimur skömmtum. Mikilvægt er að lægsti skammtur sem veiti verkun sé notaður í viðhaldsmeðferð.

Aldraðir

Eins og við á um önnur geðrofslyf, skal gæta varúðar við notkun quetiapíns hjá öldruðum, sérstaklega við upphaf meðferðar.

Verið getur að breyta þurfi skömmtum hægar og lækningalegur dagsskammtur getur verið lægri en þeir sem notaðir eru hjá yngri sjúklingum en það er háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings. Meðalúthreinsun quetiapíns úr plasma var um 30-50% hægar 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 og unglingar

Ekki er mælt með notkun Quetiapín Actavis fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Fyrirliggjandi gögn úr klínískum lyfleysustýrðum samanburðarrannsóknum má finna í köflum 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtun vegna skertrar nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Quetiapín er að miklu leyti umbrotið í lifur. Því þarf að nota quetiapín með varúð hjá sjúklingum með skerta starfsemi lifrar, sérstaklega við upphaf meðferðar.

Byrjunarskammtur sjúklinga sem vitað er að eru með skerta lifrastarfsemi á að vera 25 mg/dag. Skammtinn skal auka daglega um 25–50 mg/sólarhring þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings.

Lyfjagjöf

Quetiapin Actavis má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

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

Frábendingar eru gegn samhliðanotkun cýtókróm P450 3A4 hemla s.s. HIV-próteasa hemla, azól-sveppalyfja, erythromycíns, clarithromycíns og nefazodons (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem ábendingar quetiapíns eru nokkrar, skal hafa í huga öryggi lyfsins m.t.t. greiningar hvers sjúklings fyrir sig og skammtsins sem gefinn er.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Quetiapin Actavis fyrir börn og unglinga 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 quetiapíni 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 skapstyggð) og ein aukaverkun hafði ekki áður komið fram hjá fullorðnum (hækkaður blóðþrýstingur). Hjá börnum og unglingum hafa einnig komið fram breytingar á rannsóknum á starfsemi skjaldkirtils.

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

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á börnum og unglingum var quetiapín tengt aukinni tíðni utanstrýtueinkenna (extrapyramidal symptoms, EPS) samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð við geðklofa, geðhæð í geðhvarfasjúkdómi og geðlægð í geðhvarfasjúkdómi (sjá kafla 4.8).

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun

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 almennri klínískri reynslu getur hættan á sjálfsvígum aukist í upphafi bata.

Að auki skulu læknar hafa í huga mögulega hættu á sjálfsvígstengdum atburðum eftir að töku lyfsins er skyndilega hætt, vegna þekktra áhættuþátta sjúkdómsins sem meðhöndlaður er. Aðrir geðsjúkdómar, sem quetiapíni er ávísað við, geta einnig tengst aukinni hættu á sjálfsvígstengdum hugsunum eða hegðun. Auk þess geta þessir geðsjúkdómar verið samverkandi alvarlegum geðlægðarlotum. Varúðarráðstafanir sem eiga við þegar sjúklingar með alvarlegar geðlægðarlotur 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 sjálfsvígshögðun 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, sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsanir og óvenjulegar breytingar á hegðun sem og nauðsyn þess að ráðfæra sig strax við lækni ef þessi einkenni koma fram.

Í styttri klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá sjúklingum með alvarlegar geðlægdarlotur í geðhvarfasjúkdómi, kom fram aukin hætta á sjálfsvígstengdum hugsunum/hegðun hjá ungum fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) sem fengu quetiapín samanborið við þá sem fengu lyfleysu (3,0% á móti 0%, talið í sömu röð). 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

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

Utanstrýtueinkenni

Aukin tíðni utanstrýtueinkenna kom fram við notkun quetiapíns í samanburði við lyfleysu í klínískum samanburðarrannsóknnum hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð við alvarlegum geðlægdarlotum í geðhvarfasjúkdómi (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 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.

Síðkomnar hreyfitruflanir

Ef teikn og einkenni síðkominnar hreyfitruflunar koma fram á að meta hvort minnka þurfi skammta eða hætta meðferð. Einkenni síðkominnar hreyfitruflunar geta versnað eða jafnvel komið fram eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.8).

Svefnhöfgi (somnolence) og sundl

Meðferð með quetiapíni hefur verið tengd við svefnhöfga og tengd einkenni, eins og sljóleika (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknnum 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.

Réttstöðulágþrýstingur

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

Quetiapín á að nota með varúð hjá sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma, heilaeðasjúkdóma eða önnur einkenni háþrýstings. Minnka skal skammta eða auka skammta hægar ef réttstöðulágþrýstingur kemur fram, sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi hjarta- eða æðasjúkdóma.

Kæfisvefnshéilkenni

Greint hefur verið frá kæfisvefnshéilkenni hjá sjúklingum sem nota quetiapín. Nota skal quetiapín 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/offítusjúklingar eða eru karlkyns.

Flog

Í stýrðum klínískum rannsóknum var enginn munur á tíðni floga hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með quetiapíni eða lyfleysu. Engin gögn liggja fyrir um tíðni floga hjá sjúklingum með sögu um flogasjúkdóm. Eins og við á um önnur geðrofslyf er mælt með því að gæta varúðar við meðhöndlum sjúklinga með sögu um flog (sjá kafla 4.8).

Illkynja sefunarheilkenni

Illkynja sefunarheilkenni hefur verið tengt meðferð með geðrofslyfjum, þ.m.t. quetiapíni (sjá kafla 4.8). Klínísk einkenni eru m.a. ofhiti, breytt andlegtástand, vöðvastífni, ósjálfráður óstöðugleiki og aukning á kreatínín fosfókínasa. Hætta á meðferð með quetiapíni ef þessi einkenni koma fram og veita viðeigandi meðferð.

Alvarleg daufkyrningafæð og kyrningahrap

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá alvarlegri daufkyrningafæð (daufkyrningafjöldi $< 0,5 \times 10^9/l$). Flest tilfelli alvarlegrar daufkyrningafæðar hafa komið fram innan tveggja mánaða frá upphafi meðferðar með quetiapíni. Ekki komu fram tengsl við skammtastærðir. Banvæn tilfelli hafa komið fram eftir markaðssetningu.

Hugsanlegir áhættuþættir fyrir daufkyrningafæð eru t.d. að hvítfrumufjöldi (WBC) hafi verið lítil fyrir og saga um daufkyrningafæð af völdum lyfja. Þó voru sum tilfelli hjá sjúklingum sem voru ekki með undirliggjandi áhættuþætti. Hætta á quetiapínmeðferð ef daufkyrningafjöldi sjúklings er $< 1,0 \times 10^9/l$. Fylgjast þarf með sjúklingum og hvort þeir fái teikn eða einkenni sýkingar og daufkyrningafjölda þeirra (þar til hann er kominn yfir $1,5 \times 10^9/l$) (sjá kafla 5.1).

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

Ráðleggja skal sjúklingum að greina strax frá tilkomu teikna/einkenna sem eru í samræmi við kyrningahrap eða sýkingu (t.d. hita, þróttleysi, svefndrunga, eða hálssærindum) hvenær sem er meðan á meðferð með quetiapíni stendur. Slíkir sjúklingar skulu án tafar gangast undir talningu hvítum blóðkornum og heildartalningu á daufkyrningum, sérstaklega ef áhættuþættir eru ekki til staðar.

Andkólínvirk (múskarín) áhrif

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

Milliverkanir

Sjá kafla 4.5.

Samhliðanotkun quetiapíns og sterkra lifrarensímvaka eins og carbamazepíns eða fenýtóíns lækkar plasmáþétti quetiapíns verulega og getur það haft áhrif á verkun quetiapín meðferðar. Meðferð með quetiapíni hjá sjúklingum sem eru í meðferð með lifrarensímvaka á aðeins að hefja ef mat læknis er að ávinningur af meðferð með quetiapíni vegi þyngra en áhættan af að hætta meðferð með lifrarensímvaka. Mikilvægt er að allar breytingar á vaka meðferð séu gerðar í skrefum og ef nauðsynlegt er má skipta út vaka fyrir lyf sem ekki er vaki (t.d. natríumvalproat).

Þyngd

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

Blóðsykurshækkun

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

Lípíð

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

QT-lenging

Í klínískum rannsóknum og við notkun í samræmi við Samantekt á eiginleikum lyfs, hefur quetiapín ekki verið tengt þrálátri lengingu á algildum (absolute) QT-bilum. Eftir markaðssetningu hefur lenging á QT komið fram við notkun quetiapíns í meðferðarskömmtum (sjá kafla 4.8) og í ofskömmtum (sjá kafla 4.9). Eins og við á um önnur geðrofslyf skal gæta varúðar þegar quetiapíni er ávísað handa sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um lengingu á QT. Einnig skal gæta varúðar þegar quetiapíni er ávísað annaðhvort með lyfjum sem þekkt eru fyrir að lengja QT- bilið eða samhliða sefandi lyfjum (neuroleptics), sérstaklega hjá öldruðum, sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT, hjartabilun (congestive heart failure), hjartastækkun, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun (sjá kafla 4.5).

Hjartavöðvakvilli og hjartavöðvabólga

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

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 graftarúþotum (AGEP), regnbogaroða (EM) og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með quetiapíni. Alvarleg húðviðbrögð koma yfirleitt fram sem eitt eða fleiri eftirtalinn einkenna: útbreidd útbrot í húð sem getur klæjað í eða verið með graftarbólum, flagningshúðbólga, hiti, eitlakvilli og hugsanlega rauðkyrningafjöld eða dauðkyrningafjölgun. Flest þessara viðbragða koma fram innan 4 vikna frá því að meðferð með quetiapíni hófst, sum DRESS viðbrögð koma fram innan 6 vikna frá því að meðferð með quetiapíni hófst. Ef teikn og einkenni sem benda til þessara alvarlegu húðviðbragða koma fram skal samstundis stöðva meðferð með quetiapíni og íhuga skal aðra meðferð.

Fráhvarf

Greint hefur verið frá bráðum fráhvarfseinkennum eins og svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgangi, uppköstum, sundli og skapstyggið eftir að notkun geðrofslyfja, þ.m.t. quetiapíns, 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 með geðrof tengt vitglöpum

Ekki er mælt með notkun quetiapíns fyrir sjúklinga með geðrof tengt vitglöpum.

Í slembiröðuðum lyfleysustýrðum rannsóknum með nokkrum af óvenjulegri geðrofslyfjunum kom fram þreföld aukning á meinvikum tengdum heilaæðum hjá fólki með vitglöp. Ferlið að baki þessari auknu áhættu er ekki þekkt. Ekki er hægt að útiloka að aukin áhætta fylgi einnig öðrum geðrofslyfjum eða öðrum sjúklingahópum. Nota þarf quetiapín með varúð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá heillaslag.

Með safngreiningu geðrofslyfja hefur komið fram að aldraðir sjúklingar með geðrof tengt vitglöpum eru í aukinni andlátshættu samanborið við lyfleysu. Dánartíðni hjá sjúklingum í meðferð með quetiapíni í tveimur 10 vikna lyfleysustýrðum rannsóknum með sama sjúklingahóp (n=710; meðalaldur 83 ár, aldursbil: 56-99 ár) var 5,5% samanborið við 3,2% í lyfleysuhópnum. Sjúklingarnir í þessum rannsóknum létust af ýmsum ástæðum sem voru í samræmi við væntingar fyrir þennan hóp.

Aldraðir sjúklingar með Parkinsonssjúkdóm/heilkenni lamariðu (parkinsonism)

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

Kyngingartregða

Greint hefur verið frá kyngingartregðu (sjá kafla 4.8) við notkun quetiapíns.

Nota skal quetiapín með varúð hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá svelgjulungnabólgu (aspiration pneumonia).

Hægðatregða og stífla í þörmum

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

Bláæðasegarek

Tilfelli um bláæðasegarek hafa verið tilkynnt í tengslum við geðrofslyf. Þar sem sjúklingar á meðferð með geðrofslyfjum eru oft með áunna áhættuþætti bláæðasegareks ættu allir hugsanlegir áhættuþættir bláæðasegareks að vera greindir fyrir meðferð með quetiapíni og meðan á henni stendur og hefja á fyrirbyggjandi ráðstafanir.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Þó áhættuþættir hafi ekki verið fyrir hendi í öllum tilfellin eftir markaðssetningu, voru margir sjúklingar með áhættuþætti sem vitað er að tengjast brisbólgu s.s. aukið magn þríglýseríða (sjá kafla 4.8), gallsteina og áfengisneysla.

Viðbótarupplýsingar

Takmörkuð gögn eru til fyrir samhliðanotkun quetiapíns og divalproex eða litúm við meðferð á bráða meðal til alvarlegum oflætisköstum: samt sem áður þoldist þessi samsetta meðferð vel (sjá kafla 4.8 og 5.1). Gögn sýndu samlagningaráhrif í þriðju viku.

Röng notkun og misnotkun

Greint hefur verið frá tilvikum um ranga notkun og misnotkun. Gæta getur þurft varúðar þegar quetiapíni er ávísað handa sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða lyfja.

Hjálparefni

Mjólkursykur (laktósi)

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

Natríum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem quetiapín verkar aðallega á miðtaugakerfið þarf að fara gætilega í að nota quetiapín með öðrum lyfjum með miðlæga verkun og einnig með alkóhóli.

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

Cýtókróm P450 (CYP) 3A4 er það ensím sem aðallega sér um cýtókróm P450 miðluð umbrot quetiapíns. Í rannsókn á milliverkunum hjá heilsuhraustum sjálfboðaliðum leiddi samhliðagjöf quetiapíns (25 mg skammtur) og ketókónazóls, sem er CYP 3A4 hemill, til 5- til 8-faldrar aukningar á AUC quetiapíns. Frábendingar eru því fyrir samhliðanotkun quetiapíns og CYP 3A4 hemla. Ekki er mælt með því að neyta greipsafa meðan á quetiapínmeðferð stendur.

Í fjölskammta rannsókn hjá sjúklingum þar sem könnuð voru lyfjahvörf quetiapíns, sem gefið var fyrir meðferð með carbamazepíni (þekktur lifrarensímahvati) og á meðan á henni stóð, kom fram að samhliðagjöf carbamazepíns jók marktækt úthreinsun quetiapíns. Þessi aukning á úthreinsun minnkaði almenna útsetningu (mælt sem AUC) í að meðaltali 13% af útsetningu þegar quetiapín var gefið eitt sér, þó áhrifin væru meiri hjá sumum sjúklinganna. Afleiðing þessarar milliverkunar getur verið lægri þéttni í plasma, sem getur haft áhrif á virkni quetiapín meðferðar.

Samhliðagjöf quetiapíns og fenýtóíns (annar frymisagnarensíms virkir) jók mjög úthreinsun quetiapíns eða um u.þ.b. 450%. Hjá sjúklingum sem fá lifrarensímvirkja á aðeins að hefja meðferð með quetiapíni ef lækurinn metur ávinninginn af þeirri meðferð meiri en áhættuna af að hætta meðferðinni með lifrarensímvirkjum. Mikilvægt er að allar breytingar á virkjunum séu gerðar í þrepum og ef þarf má skipta vaka út fyrir lyf sem ekki er virkir (t.d. natríumvalproat) (sjá einnig kafla 4.4).

Lyfjahvörf quetiapíns breyttust ekki marktækt við samhliðagjöf með þunglyndislyfjunum imipramín (þekktur CYP 2D6 hemill) eða fluoxetín (þekktur CYP 3A4 og CYP 2D6 hemill).

Lyfjahvörf quetiapíns breyttust ekki marktækt við samhliðagjöf með geðrofslyfjunum risperidon eða haloperidol. Samhliðagjöf quetiapíns og thioridazíns olli aukningu á úthreinsun quetiapíns um u.þ.b. 70%.

Lyfjahvörf quetiapíns breyttust ekki við samhliðagjöf með cimetidíni.

Lyfjahvörf litíums breyttust ekki þegar það var gefið samhliða quetiapíni.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og quetiapín forðatöflur voru borin saman við lyfleysu og quetiapín forðatöflur hjá fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð, var tíðni utanstrýtueinkenna (einkum skjálfta), svefnhöfuga og þyngdaraukningar hærrí hjá þeim sem fengu litíum til viðbótar en hjá þeim sem fengu lyfleysu til viðbótar (sjá kafla 5.1).

Lyfjahvörf natríumvalproats og quetiapíns breyttust ekki við samhliðagjöf þannig að það væri klínískt marktækt. Í aftursærrí rannsókn á börnum og unglingum sem fengu valpróat, quetiapín eða bæði, var tíðni hvítfrumnafæðar og daufkyrningafæðar hærrí hjá þeim sem fengu samsetta meðferð samanborið við þá sem fengu meðferð með einu lyfi.

Formlegum rannsóknum á milliverkunum við algeng hjarta- og æðalyf hafa ekki verið framkvæmdar.

Gæta skal varúðar við notkun quetiapíns samhliða lyfjum sem vitað er að valda blóðsaltaójafnvægi eða lengja QT-bilið.

Greint hefur verið frá fölskum jákvæðum niðurstöðum úr ensímónæmismælingum á methadóni og þríhringlaga þunglyndislyfjum hjá sjúklingum sem hafa tekið quetiapín. Mælt er með að vafasamar niðurstöður úr ónæmismælingum verði 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. á 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 eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Því skal einungis nota quetiapín á meðgöngu ef ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu.

Síðasti þriðjungur

Nýburar sem útsettir voru fyrir geðrofslyfjum (þ.m.t. quetiapíni) síðustu þrjú mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofstælingu, slekju, skjálfta, svefnþröng, andnað eða erfiðleikum við að nærast. Því skal fylgjast vandlega með nýburum.

Brjóstagjöf

Samkvæmt mjög takmörkuðum upplýsingum úr birtum gögnum um útskilnað quetiapíns út í brjóstamjólk, virðist útskilnaður quetiapíns við lækningalega skammta ekki alltaf vera sá sami. Vegna skorts á fullnægjandi gögnum verður að taka ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstagjöf eða stöðva meðferð með quetiapíni, að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð fyrir móðurina.

Frjósemi

Áhrif quetiapíns á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Áhrif sem tengjast hækkuðum prólaktínigildum hafa komið fram hjá rottum, þó þau hafi ekki beina þýðingu fyrir menn (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem quetiapín verkar aðallega á miðtaugakerfið getur það haft áhrif á árvekni.

Því á að ráðleggja sjúklingum að aka ekki eða stjórna vélum fyrr en vitað er hvaða áhrif lyfið hefur á viðkomandi.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir quetiapíns ($\geq 10\%$) eru svefnhöfgi, sundl, höfuðverkur, munnþurrkur, fráhrarfseinkenni, hækkun á gildum þríglýseríða í sermi, hækkun á heildarkólesteróli (aðallega LDL kólesteról), lækkun á HDL kólesteróli, þyngdaraukning, lækkun hemóglóbíns og utanstrýtu-einkenni.

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

Tafla 1 Aukaverkanir tengdar meðferð með quetiapíni

Tíðni aukaverkana í töflunni er skilgreind með eftirfarandi hætti: 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).

<i>Líffæra- flokkur</i>	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>	Lækkun hemóglóbíns ²²	Hvítfrumna- fæð ^{1,28} , fækkun daufkyrninga, fjölgun eósínfíkla ²⁷	Daufkyrninga- fæð ¹ , blóðflagnafæð, blóðleysi, fækkun blóðflagna ¹³	Kyrninga- hrap ²⁶		
<i>Ónæmiskerfi</i>			Ofnæmi (þ.m.t. ofnæmis- viðbrögð í húð)		Bráða- ofnæmis- viðbrögð ⁵	
<i>Innkirtlar</i>		Hækkað prólaktín í blóði ¹⁵ , lækkað heildar T ₄ ²⁴ , lækkað óbundið T ₄ ²⁴ , lækkað heildar T ₃ ²⁴ , hækkað TSH ²⁴	Lækkað óbundið T ₃ ²⁴ , vanstarfsemi skjaldkirtils ²¹		Óviðeigandi seyting þvagstemmu- vaka	
<i>Efnaskipti og næring</i>	Hækkun þríglýseríð- gilda í sermi ^{10,30} , hækkun heildar- kólesteróls (aðallega LDL kólesteróls) ^{11,30} , lækkun HDL kólesteróls ^{17,30} , þyngdar- aukning ^{8,30}	Aukin matarlyst, hækkun glúkósagilda í blóði yfir eðlileg mörk ^{6,30}	Blóðnatríum- lækkun ¹⁹ , sykursýki ^{1,5} , versnun sykursýki	Efnaskipta- heilkenni ²⁹		
<i>Geðræn vandamál</i>		Óeðlilegir draumar og martraðir, sjálfsvígs- hugsanir og sjálfsvígs- hegðun ²⁰		Svefnganga og tengd viðbrögð eins og og að tala í svefni og átröskun tengd svefni		
<i>Taugakerfi</i>	Sundl ^{4,16} , svefnhöfgi ^{2,16} , höfuðverkur, utanstrýtu- einkenni ^{1,21} ,	Tormæli	Flog ¹ , fótaóeirð, síðkomin hreyfitruflun ^{1,5} , yfirlið ^{4,16} , ringlun			
<i>Augu</i>		Pokusýn				
<i>Hjarta</i>		Hraðtaktur ⁴ , hjartsláttar- ónot ²³	QT lenging ^{1,12,18} hægsláttur ³²			Hjartavöðva- kvilli, hjartavöðva-

						bólga
<i>Æðar</i>		Réttstöðu- þrýstingsfall ^{4, 16}		Bláæða- segarek ¹		Heilablóðfall ³³
<i>Öndunar- færi, brjósthól og miðmæti</i>		Mæði ²³	Nefslímubólga			
<i>Meltingar- færi</i>	Munnþurrkur	Hægðatregða, meltingar- truflanir, uppköst ²⁵	Kyngingar- tregða ⁷	Brisbólga ¹ , stífla í þörmum/ garnastífla		
<i>Lifur og gall</i>		Hækkun alanínamínó- transferasa (ALT) í sermi ³ , hækkuð gildi gamma-GT ³	Hækkun aspartatamínó- transferasa (AST) í sermi ³	Gula ⁵ , lifrabólga		
<i>Húð og undirhúð</i>					Ofnæmis- bjúgur ⁵ (angioedema) Stevens- Johnson heilkenni ⁵	Eitrunar- dreplos húðþekju, regn- bogaróði, bráð útbreidd graftarútpot (AGEP), lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), húðæðabólga
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>					Rákvöðva- lýsa	
<i>Nýru og þvaggfæri</i>			Þvagteppa			
<i>Meðganga, sængurlega og burðarmál</i>						Fráhvarfs- heilkenni hjá nýbura ³¹
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Kynlífs- vanstarfsemi	Standþína, mjólkur- myndun, þroti í brjóstum, truflanir á tíðahring		
<i>Almennar auka- verkanir og auka-</i>	Fráhvarfs- einkenni ^{1, 9}	Vægt þróttleysi, bjúgur á útlimum,		Illkynja sefunar- heilkenni ¹ , lágur		

<i>verkanir á íkomustað</i>		skapstyggið, hiti		líkamshiti		
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>				Hækkun kreatínínfosfókínasa í blóði ¹⁴		

1. Sjá kafla 4.4.
2. Svefnhöfgi kemur helst fyrir á fyrstu tveimur vikum meðferðar og lagast venjulega með áframhaldandi notkun quetiapíns.
3. Einkennalaus hækkun (breyting frá eðlilegu til 3 sinnum eðlileg eftirmörk á hverjum tíma) á transamínasa (ALT, AST) í sermi eða gamma-GT gildum hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem fá quetiapín. Þessar hækkunir gengu venjulega til baka við áframhaldandi meðferð með quetiapíni.
4. Eins og önnur geðrofslyf með alfa-1 adrenerga mótvirgni getur quetiapín almennt valdið réttstöðuþrýstingsfalli ásamt svima og hraðtakti og hjá sumum sjúklingum aðsvifi, sérstaklega í upphafi meðferðar þegar verið er að stilla skömmtun (sjá kafla 4.4).
5. Útreikningar á tíðni þessara aukaverkana byggjast eingöngu á gögnum fengnum eftir markaðssetningu quetiapíns.
6. Glúkósi í blóði hjá fastandi ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmól/l) eða glúkósi í blóði hjá ekki fastandi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmól/l) í a.m.k. einu tilviki.
7. Fjölgun tilvika af kyngingartregðu við meðferð með quetiapíni í samanburði við lyfleysu kom einungis fram í klínískum rannsóknum á geðlæggð í geðhvarfasjúkdómi.
8. Byggt á $>7\%$ aukinni líkamspyngd frá grunnildi. Kemur aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar hjá fullorðnum.
9. Greint hefur verið frá eftirfarandi fráhrvarfseinkennum aðallega í bráðum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu, þar sem mat var lagt á fráhrvarfseinkenni: svefnleysi, ógleði, höfuðverkur, niðurgangur, uppköst, sundl og skapstyggið. Tíðni þessara aukaverkana minnkaði marktækt einni viku eftir að meðferð var hætt.
10. Þríglýseríð ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmól/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmól/l) (sjúklingar < 18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki.
11. Kólesteról ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmól/l) (sjúklingar ≥ 18 ára) eða ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmól/l) (sjúklingar < 18 ára) í að minnsta kosti einu tilviki. Aukning á LDL kólesteróli um ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmól/l) er mjög algeng. Meðalbreyting hjá sjúklingum þar sem aukning sást var 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmól/l).
12. Sjá texta hér fyrir neðan.
13. Blóðflögur $\leq 100 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti.
14. Byggt á aukaverkanatilkynningum um kreatínínfosfókínasa í blóði úr klínískum rannsóknum sem tengist ekki illkynja sefunarheilkenni.
15. Prólaktíngildi (sjúklingar > 18 ára): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmól/l) karlar; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ 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 quetiapíni er meðal breyting og tilfelli sjúklinga sem sýna klínískt marktæk gildi svipuð hjá quetiapín og lyfleysu.
19. Breyting úr > 132 mmól/l í ≤ 132 mmól/l í að minnsta kosti eitt skipti.
20. Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun hafa komið fram við notkun quetiapíns og fyrst eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.4 og 5.1).
21. Sjá kafla 5.1.
22. Lækkun á hemóglóbíni í ≤ 13 g/dl (8,07 mmól/l) hjá körlum, ≤ 12 g/dl (7,45 mmól/l) hjá konum, í að minnsta kosti eitt skipti, kom fram hjá 11% sjúklinga sem tók quetiapín í öllum rannsóknum, þ.m.t. opnum framlengdum rannsóknum. Hámarks-lækkun hemóglóbíns var að meðaltali -1,5 g/dl hjá þessum sjúklingum.
23. Þessi tilvik áttu sér oft stað þar sem fyrir var hraðtaktur, sundl, réttstöðuþrýstingsfall, og/eða

- undirliggjandi hjarta- eða öndunarferasjúkdómur.
24. Byggt á breytingum frá eðlilegu grunnildi í hugsanlega klínískt mikilvægt gildi á hvaða tímavæðingum sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á heildar T_4 , óbundnu T_4 , heildar T_3 , og óbundnu T_3 eru skilgreindar sem $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmól/l) og breytingar á TSH er $>5 \text{ ma.e/l}$ á hvaða tímavæðingum sem er.
 25. Byggt á aukinni tíðni uppkasta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).
 26. Breytingar á fjölda daufkyrninga frá $\geq 1,5 \times 10^9/l$ við upphaf í $<0,5 \times 10^9/l$ á hvaða tímavæðingum sem er meðan á meðferðinni stendur.
 27. Byggt á breytingum frá eðlilegum grunnildum í hugsanlega klínískt mikilvæg gildi á hvaða tímavæðingum sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á fjölda eósínfíkla eru skilgreindar sem $>1 \times 10^9$ frumur/l á hvaða tímavæðingum sem er.
 28. Byggt á breytingum frá eðlilegum grunnildum í hugsanlega klínískt mikilvæg gildi á hvaða tímavæðingum sem er eftir upphaf í öllum rannsóknum. Breytingar á hvítfrumna fjölda eru skilgreindar sem $\leq 3 \times 10^9$ frumur/l á hvaða tímavæðingum sem er.
 29. Byggt á aukaverkanatilkyningum á efnaskipta heilkenni í öllum klínískum rannsóknum á quetiapíni.
 30. Í klínískum rannsóknum kom fram, hjá sumum sjúklingum, versnun á fleiri en einum efnaskiptaþætti þyngd, blóðsykri og lípíðum (sjá kafla 4.4).
 31. Sjá kafla 4.6.
 32. Getur komið fyrir við eða nálægt upphafi meðferðar og tengst lágþrýstingi og/eða yfirliði. Tíðni byggist á aukaverkanatilkyningum hægsláttar og tengdum atvikum í öllum klínískum rannsóknum með quetiapíni.
 33. Byggt á einni afturskyggni óslembaðri faraldsfræðirannsókn.

Við notkun geðrofslyfja hefur verið tilkynnt um QT lengingu, sleglataktruflanir, skyndilegan óskýrðan dauða, hjartastopp og „torsades de pointes“ og er lítið svo á að þetta fylgi lyfjaflokknum.

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).

Börn og unglingar

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 quetiapíni 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 ($<1/10.000$).

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar
<i>Innkirtlar</i>	Hækkun prólaktíns ¹	
<i>Efnaskipti og næring</i>	Aukin matarlyst	
<i>Taugakerfi</i>	Utanstrýtueinkenni ^{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 prolaktíngildin 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) samanburðarrannsóknum 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 teikn og einkenni ofskömmtnunar sem tilkynnt voru aukin þekkt lyfjafræðileg áhrif virka efnisins þ.e. svefnhöfgi og ró, hraðtaktur, lágþrýstingur og andkólínvirk áhrif.

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

Meðferð ofskömmtnunar

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

Samkvæmt birtum greinum má gefa physostigmin, 1-2 mg (undir stöðugu eftirliti með hjartalínuriti) sjúklingum með óráð og æsing og skýrt andkólínvirk 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 takttruflanir, gáttasleglarof eða breikkun QRS er til staðar.

Þó svo að hindrun á frásogi eftir ofskömmtnun hafi ekki verið rannsökuð á að íhuga magaskolun við alvarlegar eitranir og ef hægt er að framkvæma slíkt innan við klukkustund frá inntöku. Íhuga skal gjöf á lyfjakolum og hægðalosandi lyfjum.

Í tilfellum quetiapín ofskömmtnunar skal meðhöndla óviðráðanlegan lágþrýsting (refractory hypotension) með viðeigandi meðferð s.s. vökvagjöf í æð og/eða adrenhermandi efnunum.

Forðast skal notkun adrenalíns og dópamíns þar sem beta örvun getur aukið lágþrýsting við quetiapín örvaða alfablokkun.

Halda þarf áfram lækniseftirliti og vöktun þar til sjúklingur nær sér.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðrofslyf (antipsychotics); Díazepín-, oxazepín-, tíazepín- og oxepínsambönd; ATC flokkur: N 05 AH 04.

Verkunarháttur

Quetiapín er óhefðbundið geðrofslyf. Quetiapín og virka umbrotsefnið í plasma hjá mönnum, norquetiapín, hafa áhrif á breitt svið taugaboðefnaviðtaka. Quetiapín og norquetiapín hafa sækni í serótónín (5HT₂) viðtaka í heila og einnig í dópamín D₁ og D₂ viðtaka í heila. Þessi samsetning á viðtakablokkun með hlutfallslega meiri sækni í 5HT₂ en D₂ viðtaka, er talin eiga mestan þátt í klínískt sefandi eiginleikum quetiapíns og lágrí tíðni utanstrýtu (extrapyramidal) aukaverkana samanborið við hefðbundin geðrofslyf. Quetiapín og norquetiapín hafa ekki merkjanlega sækni í benzódíazepínviðtaka en mikla sækni í histamínvirka og adrenvirka alfa₁ viðtaka og miðlungsmikla sækni í alfa₂ adrenvirka viðtaka. 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 NET og örvandi verkun norquetiapíns að hluta til á 5HT_{1A} staði geta átt þátt í lyfjafraðilegum áhrifum quetiapíns sem þunglyndislyfs.

Lyfhrif

Quetiapín er í prófunum virkt gegn geðrofseinkennum, t.d. skilyrtri hliðrun (conditioned avoidance). Það blokkar einnig áhrif dópamín viðtakaörva, mælt hvort sem er út frá hegðunarmynstri eða rafeðlisfræðilega, og eykur þéttni umbrotsefna dópamíns, sem er tauga-efna tjáning á blokkun D₂ viðtaka.

Í forklínískum prófunum þar sem rannsökuð er tilhneigingin til að valda utanstrýtu einkennum er quetiapín með óvenjulegu sniði og greinir sig frá algengum geðrofslyfjum. Quetiapín veldur ekki D₂ viðtaka ofurnæmi eftir langvarandi notkun. Quetiapín veldur aðeins vægum dástjarfa í skömmtum sem blokkar dópamín D₂ viðtaka. Við langtíma notkun sýnir quetiapín val fyrir randkerfinu með því að mynda afskautunar blokkun á mesolímbískum en ekki nigrostríatal taugafrumum sem innhalda dópamín. Quetiapín sýnir lágmarks tilhneingingu til að valda vöðvaspennu hjá halóperidól næmum eða geðlyfjafríum Cebus öpum eftir skammtíma og langtíma notkun (sjá kafla 4.8).

Verkun

Geðklofi

Niðurstöður þriggja lyfleysustýrðra klínískra rannsóknum með geðklofasjúklingum sem notuðu mismunandi skammta af quetiapíni, sýndu engan mun milli quetiapíns og lyfleysu hvað varðar tíðni utanstrýtu einkenna eða samhliðanotkunar andkólínvirkra lyfja. Lyfleysustýrð rannsókn með föstum skömmtum á bilinu 75 til 750 mg/dag sýndi engan mun milli tíðni utanstrýtu einkenna og samhliðanotkunar á andkólínvirkum lyfjum.

Geðhvarfasjúkdómur

Í fjórum lyfleysustýrðum rannsóknum, þar sem metnir voru skammtar quetiapíns allt að 800 mg/dag fyrir meðferð á meðal til alvarlegu oflæti (tvær með quetiapíni einu og sér og tvær með samhliðanotkun lítíums eða divalproex), var enginn munur á quetiapín og lyfleysu hópunum hvað varðar tíðni utanstrýtu einkenna eða samhliðanotkunar á andkólínvirkum lyfjum.

Tvær einlyfja rannsóknir þar sem metin var meðferð við meðal til alvarlegum oflætisköstum sýndu betri árangur með quetiapíni en lyfleysu í að draga úr oflætiseinkennum í 3. viku og 12. viku. Engin gögn eru tiltæk frá langtímarannsóknum sem benda til að quetiapín geti komið í veg fyrir seinni oflætis- eða þunglyndisköst. Takmörkuð gögn eru til um samhliðanotkun quetiapíns með divalproex eða litíum við meðferð á meðal til alvarlegum oflætisköstum eftir 3 og 6 vikur en samsett meðferð þolist hins vegar vel. Gögn sýndu samlagningaráhrif kringum 3. viku. Önnur rannsókn sýndi ekki samlagningaráhrif kringum 6. viku.

Meðalmiðgildi quetiapínskammts síðustu viku hjá svarendum var u.þ.b. 600 mg/dag og u.þ.b. 85% svarenda voru með skammta á bilinu 400 til 800 mg/dag.

Í fjórum klínískum rannsóknum sem stóðu í 8 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlegar geðlægðarlotur í geðhvarfasjúkdómi af tegund I eða II, hafði 300 mg og 600 mg af quetiapíni án forðaverkunar 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 quetiapíni án forðaverkunar og þeirra sem fengu 600 mg skammt.

Í framhaldsfasa tveggja þessara rannsókna var sýnt fram á að langtímameðferð sjúklinga, sem svöruðu meðferð með 300 mg eða 600 mg af quetiapíni án forðaverkunar, var áhrifarík í samanburði við meðferð með lyfleysu hvað varðar geðlægðareinkenni, en ekki hvað varðar geðhæðareinkenni.

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

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og quetiapín forðatöflur voru borin saman við lyfleysu og quetiapín forðatöflur hjá fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð, var mismunur á meðalhækkun á YMRS kvarða hjá þeim sem fengu litíum til viðbótar og hjá þeim sem fengu lyfleysu til viðbótar 2,8 stig og mismunur á hlutfalli þeirra sem svöruðu meðferð (skilgreint sem hækkun á YMRS skala um 50% frá grunnlínu) var 11% (79% hjá þeim sem fengu litíum til viðbótar á móti 68% hjá þeim fengu lyfleysu til viðbótar).

Í einni langtímarannsókn (allt að 2 ára meðferð) sem mat hindrun á endurkomu hjá sjúklingum með geðhæðar-, geðlægðar- eða blönduð skapbreytingarköst reyndist quetiapín vera áhrifaríkara en lyfleysa til að lengja tímann að endurkomu allra skapbreytinga (geðhæðar, blandaðrar eða geðlægðar), hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm af flokki I. Fjöldi sjúklinga með skapbreytingu var 91 (22,5%) í quetiapín hópnum, 208 (51,5%) í lyfleysuhópnum og 95 (26,1%) í litíumhópnum.

Þegar bornar eru saman áframhaldandi meðferðir með quetiapíni eða skipti yfir í litíum hjá sjúklingum sem svöruðu quetiapíni, gáfu niðurstöðurnar til kynna að skipti yfir í litíum virtust ekki vera tengd lengri tíma fram að endurkomu skapbreytingar.

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að quetiapín er áhrifaríkt við geðklofa og geðhæð þegar það er gefið tvisvar á dag þó að helmingunartími lyfjahvarfa þess sé u.þ.b. 7 klst. Þetta er enn frekar stutt af gögnum úr PET (positron emission tomography) rannsókn sem sýndi að binding quetiapíns við 5HT₂ og D₂ viðtaka helst í allt að 12 klst. Öryggi og virkni skammta sem eru stærri en 800 mg/dag hafa ekki verið metin.

Öryggi

Í skammtíma samanburðarrannsóknum með lyfleysu, á geðklofa og geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna svipuð og með lyfleysu (geðklofi: 7,8% fyrir quetiapín og 8% fyrir lyfleysu; geðhæð í geðhvarfasjúkdómi: 11,2% fyrir quetiapín og 11,4% fyrir lyfleysu).

Utanstrýtueinkenni komu oftast fram hjá sjúklingum sem fengu quetiapín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í skammtíma, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á alvarlegu þunglyndi og geðlægd í geðhvarfasjúkdómi. Í skammtíma samanburðarrannsóknum með lyfleysu, á geðlægd í geðhvarfasjúkdómi, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 8,9% fyrir quetiapín samanborið við 3,8% fyrir lyfleysu. Í skammtíma, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og einu lyfi, á alvarlegu þunglyndi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 5,4% fyrir quetiapín forðalyf og 3,2% fyrir lyfleysu.

Í skammtíma einlyfjasamanburðarrannsókn með lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með alvarlegt þunglyndi var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 9,0% fyrir quetiapín og 2,3% fyrir lyfleysu. Bæði í geðlægd í geðhvarfasjúkdómi og alvarlegu þunglyndi fór tíðni einstakra aukaverkana (t.d. hvíldaróþols (akathisia), utanstrýtukvilla, skjálfta, hreyfingatregðu, truflaðrar vöðvaspennu, óróleika, ósjálfráðra vöðvasamdráttá, skynhreyfiofirkni og vöðvastífni) ekki yfir 4% í neinum meðferðarhópnum.

Í skammtíma (á bilinu 3 til 8 vikur) samanburðarrannsóknum með lyfleysu, og föstum skömmtum (50 mg/sólarhring til 800 mg/sólarhring), var meðalþyngdaraukning hjá sjúklingum sem fengu quetiapín á bilinu 0,8 kg fyrir 50 mg sólarhringsskammtinn til 1,4 kg fyrir 600 mg sólarhringsskammtinn (aukningin var minni hjá sjúklingum sem fengu 800 mg á sólarhring), samanborið við 0,2 kg hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hlutfall quetiapín meðhöndlaðra sjúklinga sem þyngdust um 7% eða meira af líkamsþyngd var á bilinu 5,3% fyrir 50 mg sólarhringsskammtinn til 15,5% fyrir 400 mg sólarhringsskammtinn (aukningin var minni hjá sjúklingum sem fengu 600 og 800 mg á sólarhring), samanborið við 3,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Í 6 vikna slembaðri rannsókn þar sem litíum og quetiapín forðatöflur voru borin saman við lyfleysu og quetiapín forðatöflur hjá fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð komu fram vísbendingar um að samhlíða notkun 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 langtíma rannsóknum á fyrirbyggingu bakslags var opið tímabil (sem stóð í 4 til 36 vikur) þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með quetiapíni, sem síðan var svo fylgt eftir með slembiröðuðu fráhrarfstímabili þar sem sjúklingum var slembiraðað og fengu 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 meðalþyngdaraukning 3,22 kg, miðað við upphafsþyngd á opna tímabilinu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu var meðalþyngdaraukning á opna tímabilinu 2,39 kg og eftir 48 vikur á slembiraðaða tímabilinu var meðalþyngdaraukning 0,89 kg, miðað við upphafsþyngd á opna tímabilinu.

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

Í öllum skammtíma einlyfjasamanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með daufkyrningafjölda við grunnlínu $1,5 \times 10^9/l$, var tíðni tilvika þar sem daufkyrningafjöldi breyttist 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 breyttist 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 (samanburðarrannsóknum með lyfleysu, opnum rannsóknum, samanburðarrannsóknum með virku lyfi) hjá sjúklingum með daufkyrningafjölda við grunnlínu $1,5 \times 10^9/l$, var tíðni tilvika þar sem daufkyrningafjöldi breyttist í $<1,5 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti eitt skipti 2,9% og í $<0,5 \times 10^9/l$ 0,21% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiapíni.

Quetiapínmeðferð hefur tengst skammtaháðri lækkun á skjaldkirtilshormónum. 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 rannsóknum var mjög sjaldgæf og breytingarnar sem komu fram voru yfirleitt 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 (cataract)/ógegnsæi augasteins (lens opacity)

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

Börn og unglingar

Verkun

Í þriggja vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu voru verkun og öryggi quetiapíns, sem meðferð við geðhæð, rannsökuð ($n=284$ sjúklingar í USA, á aldrinum 10-17 ára). Um 45% sjúklinganna höfðu einnig verið greindir með ADHD. Að auki fór fram 6-vikna 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/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 quetiapíni (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 forðalyfi hjá börnum og unglungum (10-17 ára) með geðlægd í geðhvarfasjúkdómi, var ekki sýnt fram á verkun.

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

Öryggi

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Quetiapín frásogast vel og er að verulegu leyti umbrotið eftir inntöku. Inntaka með mat hefur ekki markverð áhrif á aðgengi quetiapíns. Stöðug hámarks mólþéttni virka umbrotsefnisins norquetiapíns er 35% af því sem sést fyrir quetiapín.

Lyfjahvörf quetiapíns og norquetiapíns eru línuleg innan ráðlagðs skömmtunarsviðs.

Dreifing

Próteinbinding quetiapíns í plasma er um 83%.

Umbrot

Quetiapín verður fyrir miklum umbrotum í lifur. Eftir gjöf á geislamerktu quetiapíni kom fram að móðurefnið er minna en 5% af óbreyttu lyfjatengdu efni í þvagi eða hægðum. *In vitro* rannsóknir sýndu að CYP3A4 er það ensím sem aðallega sér um cytókróm P450 miðluð umbrot quetiapíns. Norquetiapín er aðallega myndað og því eytt af CYP3A4.

U.þ.b. 73% geislavirkninnar eru skilin út með þvagi og 21% með hægðum.

Quetiapín og mörg umbrotsefni þess (þ.m.t. norquetiapín) eru veikir hemlar á virkni manna-cytókróm P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 *in vitro*. Hemlun CYP *in vitro* kemur aðeins fram við 5 til 50 falda þá þéttu sem sést við venjulega skammtastærð hjá mönnum sem er 300 til 800 mg/dag. Miðað við þessar *in vitro* niðurstöður er ólíklegt að samhliðanotkun quetiapíns og annarra virkra efna leiði til klínískt markverðrar hemlunar á cytókróm P450 miðluðu umbrotum þeirra efna.

Samkvæmt dýratilraunum virðist quetiapín virkja cytókróm P450 ensím. Í sérstakri rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með geðrof kom ekki fram aukin virkni cytókróm P450 eftir notkun quetiapíns.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs quetiapíns er u.þ.b. 7 klst. og norquetiapíns u.þ.b. 12 klst. Minna en 5% af meðaltalsmólskammtahluta (the average molar dose fraction) óbundins quetiapíns og umbrotsefnisins norquetiapíns, sem er virkt í plasma manna, eru skilin út með þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Enginn munur er á lyfjahvörfum quetiapíns milli kynja.

Aldraðir

Meðal úthreinsun quetiapíns hjá öldruðum er u.þ.b. 30 til 50% lægri en hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Meðal plasma úthreinsun quetiapíns var minnkuð um u.þ.b. 25% hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín./1,73 m²) en einstök úthreinsunargildi voru innan eðlilegra marka fyrir heilbrigða einstaklinga.

Skert lifr starfsemi

Meðal plasma úthreinsun quetiapíns var minnkuð um u.þ.b. 25% hjá einstaklingum með skerta lifr starfsemi (stöðug skorpulifur vegna áfengisdrykkju). Þar sem quetiapín er að miklu leyti umbrotið í lifur má gera ráð fyrir hærri þéttni quetiapíns í plasma hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta hjá þeim hópi sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Börn og unglingar

Upplýsingum um lyfjahvörf var safnað saman hjá 9 börnum á aldrinum 10-12 ára og 12 unglingum í meðferð, sem búin var að ná stöðugu ástandi, með 400 mg af quetiapíni tvisvar sinnum á sólarhring. Við stöðugt ástand var plasmagildi upphafsefnisins (quetiapíns), þegar búið var að leiðrétta fyrir skammtastærð, hjá börnum og unglingum (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 hærra, um það bil 62% og 49% hjá börnum (10-12 ára), talið í sömu röð, og 28% og 14% hjá unglingum (13-17 ára), talið í sömu röð, samanborið við fullorðna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í röð *in vitro* og *in vivo* rannsókna á eiturverkunum á erfðaeefni komu ekki fram neinar sannanir fyrir slíkum eiturverkunum. Hjá tilraunadýrum útsettum fyrir klínískt marktæku gildi komu fram eftirfarandi frávik, sem þó hafa ekki verið staðfest með langtíma klínískum rannsóknum: Í rottum - útfellingar litarefna í skjaldkirtli, í cynomolgus öpum - stækkun á follicular frumum í skjaldkirtli, lækun á T₃ gildum í plasma, minnkuð hemóglóbín þéttni og fækkun rauðra og hvítra blóðfrumna, og í hundum - ógegnsæi augasteins og starblinda. (Sjá kafla 5.1 varðandi starblindu/ógegnsæi augasteins).

Í rannsókn á eiturverkunum á fósturþroska hjá kanínum jókst tíðni úlnliðs-/ristarsveigju hjá fósturum. Þessi áhrif komu fram samhliða sýnilegum einkennum hjá móður, s.s. skertri þyngdaraukningu. Þessi áhrif komu fram við útsetningu hjá móður sem var svipuð eða örlítið meiri 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 gerviþunganir, lengri eftirgangmál (diestrus), lengra bil milli mökunar (precoital interval) og lækkað hlutfall þungana. Þessi áhrif tengjast hækkun prólaktíni 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:

Sellulósi, örkristallaður

Póvidón K29-32

Kalsíumhýdrógenfosfötvíhýdrat

Natríumsterkjunglýkólat (gerð A)

Laktósaeinhýdrat

Magnesíumstearat

Töfluhúð:

Hýprómellósa 6cP (E464)

Laktósaeinhýdrat

Makrógól 3350

Tríasetín

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172) í 25 mg og 100 mg

Rautt járnnoxíð (E172) aðeins í 25 mg

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar (PVC/PVDC/ál þynnur, PVC/ál þynnur)

Töfluílát (HDPE)

Pakkningastærðir

Þynnupakkningar:

Quetiapín Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 töflur

Quetiapín Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 töflur

Quetiapín Actavis 200 mg filmuhúðaðar töflur: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 töflur

Töfluílát:

Quetiapín Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur: 100, 250 töflur

Quetiapín Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur: 100, 250 töflur

Quetiapín Actavis 200 mg filmuhúðaðar töflur: 250 töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Quetiapin Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur: IS/1/08/013/01
Quetiapin Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur: IS/1/08/013/02
Quetiapin Actavis 200 mg filmuhúðaðar töflur: IS/1/08/013/04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. júlí 2009.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. janúar 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

31. maí 2023.