

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af quetiapíni sem quetiapínfúmarat.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af quetiapíni sem quetiapínfúmarat.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af quetiapíni sem quetiapínfúmarat.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af quetiapíni sem quetiapínfúmarat.

Hjálparefni:

Laktósaeinhýdrat
Í 25 mg: 4,50 mg í hverri töflu
Í 100 mg: 18,00 mg í hverri töflu
Í 200 mg: 36,00 mg í hverri töflu
Í 300 mg: 54,00 mg í hverri töflu

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Quetiapín Mylan 25 mg filmuhúðaðar töflur

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

Quetiapín Mylan 100 mg filmuhúðaðar töflur

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

Quetiapín Mylan 200 mg filmuhúðaðar töflur

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

Quetiapín Mylan 300 mg filmuhúðaðar töflur

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við geðklofa.

Meðferð við miðlungi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum. Ekki hefur verið sýnt fram á að quetiapín komi í veg fyrir endurteknar geðhæðar- eða þunglyndislotur (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Quetiapine töflur skal gefa tvisvar á dag, með eða án fæðu.

Fullorðnir

Til meðferðar við geðklofa er 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 á bilinu 300 til 450 mg/dag. Skammta einstakra sjúklinga má stilla, í samræmi við klíníska svörun og þol, á bilinu 150 til 750 mg/dag.

Til meðferðar við geðhæðarlotum í tengslum við geðhvörf er heildardagsskammtur fyrstu fjóra daga meðferðarinnar 100 mg (dagur 1), 200 mg (dagur 2), 300 mg (dagur 3) og 400 mg (dagur 4)

Frekari skammtaaðlögun í allt að 800 mg/dag á degi 6 ætti að gera með því að hækka skammta um að hámarki 200 mg/dag.

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

Aldraðir

Eins og við á um önnur geðrofslyf, skal gæta varúðar við notkun quetiapíns hjá öldruðum, einkum í upphafi meðferðar. Skammtaaðlögun gæti þurft að vera hægari og daglegur meðferðarskammtur lægri en hjá yngri sjúklingum, í samræmi við klíníska svörun og þol viðkomandi sjúklings.

Úthreinsun quetiapíns úr plasma var að meðaltali um 30-50% minni hjá öldruðum en hjá yngri sjúklingum.

Börn og unglingar

Öryggi og verkun quetiapíns hafa ekki verið metin hjá börnum og unglिंगum.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

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

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna lyfsins.

Samhliða notkun cýtókróm P450 3A4 hemla, s.s HIV-próteasa hemla, azól sveppalyfja, erýtrómýcíns, klaritrómýcíns og nefazódóns er frábinding. Sjá einnig (4.5) Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta og æðakerfi

Gæta skal varúðar við notkun quetíapíns hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúkdóm í heilaeðum eða aðra sjúkdóma sem valda hættu á lágþrýstingi. Quetíapín getur valdið réttstöðuþrýstingsfalli einkum í upphafi þegar verið er að aðlaga skammta; þetta er algengara hjá öldruðum sjúklingum en yngri sjúklingum. Ef þetta kemur fram skal íhuga skammtalækkun eða hægari skammtaaðlögun.

Lenging á QT

Gæta skal varúðar við notkun quetíapíns hjá sjúklingum með fjölskyldusögu um lengingu QT. Í klínískum rannsóknum og við notkun í samræmi við samantekt á eiginleikum lyfsins hefur quetíapín ekki verið tengt þrálátri aukningu á algildum (absolute) QT bilum. Hins vegar hefur lenging á QT komið fram við ofskömmun (sjá kafla 4.9).

Eins og við á um önnur geðrofslyf skal gæta varúðar þegar quetíapín er ávísað með lyfjum sem vitað er að auka QTc bilið, einkum hjá öldruðum, sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT, hjartabilun, hjartastækkun, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun.

Aldraðir sjúklingar með geðrof tengd elliglöpum

Notkun quetíapíns við meðferð hjá sjúklingum með geðrof tengd elliglöpum er ekki viðurkennd.

Í slembiröðuðum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hefur komið fram u.þ.b. þrisvar sinnum meiri hætta á aukaverkunum á hjarta og æðar hjá sjúklingum með elliglöp við notkun sumra óhefðbundinna geðrofslyfja. Ástæður fyrir þessari auknu áhættu eru ekki þekktar. Ekki er hægt að útiloka aukna hættu í tengslum við önnur geðrofslyf eða aðra sjúklingahópa. Gæta skal varúðar við notkun quetíapíns hjá sjúklingum með áhættuþætti er tengjast heilblóðfalli.

Í safngreiningu á óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur verið greint frá aukinni hættu á dauða hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengd elliglöpum í samanburði við lyfleysu. Þó var dánartíðni sjúklinga í tveimur 10-vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu og quetíapíni hjá sama sjúklingaþýði (n=710, meðalaldur 83 ár, á bilinu 56-99 ára) 5,5% á móti 3,2% fyrir lyfleysuhópin. Sjúklingar í þessum rannsóknum dóu af ýmsum orsökum sem voru í samræmi við það sem búast má við fyrir þýðið. Þessar niðurstöður staðfesta ekki að orsakasamband sé á milli meðferðar með quetíapíni og dauðsfalla hjá öldruðum sjúklingum með elliglöp.

Krampar

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

Utanstrýtueinkenni

Í klínískum samanburðarrannsóknum var enginn munur á tíðni utanstrýtueinkenna miðað við lyfleysu á ráðlögðu skammtabili.

Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia)

Ef vart verður merkja eða einkenna um síðkomna hreyfitruflun ætti að íhuga skammtalækkun eða að hætta notkun quetíapíns (sjá kafla 4.8).

Illkynja sefunarheilkenni

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

Milliverkanir

Sjá einnig kafla 4.5. Þegar quetiápín er notað samhliða öflugum lifrarensímhvötum s.s. karbamazepíni eða fenýtóíni lækkar plasmabéttni quetiápíns verulega og getur það haft áhrif á verkun quetiápín meðferðar. Aðeins ætti að hefja meðferð með quetiápíni hjá sjúklingum sem nota lifrarensímhvata ef læknirinn telur að ávinningur af quetiápín meðferð vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensímhvata. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensímhvata gerist hægt og ef nauðsyn krefur að nota annað lyf sem ekki hvetur lifrarensím (t.d. natríumvalpróat). Samhliða notkun sefjandi lyfja ætti að forðast.

Blóðsykurshækkun

Blóðsykurshækkun eða versnun sykursýki sem er til staðar hefur örsjaldan komið fram meðan á meðferð með quetiápíni stendur. Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sykursjúkum og hjá sjúklingum sem eiga á hættu á að fá sykursýki (sjá einnig kafla 4.8).

Frekari upplýsingar

Upplýsingar um notkun quetiápíns ásamt dívalpróexi eða litíum við miðlungi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum eru takmarkaðar; hins vegar þóldist samsett meðferð vel (sjá kafla 4.8 og 5.1). Niðurstöðurnar sýndu samlegðaráhrif í viku 3. Önnur rannsókn sýndi ekki samlegðaráhrif í viku 6. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um samsetta meðferð eftir viku 6.

Laktósi

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, sem er sjaldgæft, t.d. laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, skulu ekki taka lyfið inn.

Fráhvarf

Bráð fráhvarfseinkenni s.s. ógleði, uppköst og svefnleysi hafa komið fram ef notkun geðrofslyfja, þ.m.t. quetiápíns, er hætt skyndilega. Ráðlagt er að hætta smám saman.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Milliverkanir við lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfið og áfengi

Þar sem áhrif quetiápíns beinast að mestu að miðtaugakerfinu ber að gæta varúðar við samhliða notkun quetiápín taflna og annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið og áfengis.

Lyf sem lengja QT og hindra umbrot

Gæta skal varúðar þegar quetiápíni er ávísað samhliða lyfjum sem vitað er að lengja QT bilið, lyfjum sem valda ójafnvægi í saltbúskap og lyfjum sem vitað er að hindra (cýtókróm P450) umbrot. Cýtókróm P450 (CYP) 3A4 er það ensím sem skiptir mestu máli fyrir cýtókróm P450 miðluð umbrot quetiápíns. Í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli samhliða notkun quetiápíns (25 mg skammtur) og ketókónazóls, CYP 3A4 hemils, 5- til 8-faldri aukningu á AUC fyrir quetiápín. Af þessum ástæðum er samhliða notkun CYP3A4 hemla frábending gegn notkun quetiápíns.

Greipaldinsafi

Ekki er ráðlagt að taka quetiápín með greipaldinsafa.

Lifransímhvatar

Í fjölskammta rannsókn hjá sjúklingum til að meta lyfjahvörf quetiápíns fyrir og meðan á meðferð með karbamazepíni (þekktum lifransímhvata) stóð yfir kom fram að samhliða notkun karbamazepíns jók marktækt úthreinsun quetiápíns. Þessi aukna úthreinsun minnkaði almenna útsetningu fyrir quetiápíni (mælda sem AUC) að meðaltali í 13% af því sem hún verður þegar quetiápín er notað eitt sér; þó að meiri áhrif hafi komið fram hjá sumum sjúklingum. Afleiðing þessarar milliverkunar getur verið lægri þétni í plasma sem getur haft áhrif á verkun quetiápín meðferðarinnar. Samhliða notkun quetiápíns og fenýtóíns (annar frymisagnarensímhvati) olli verulega aukinni úthreinsun quetiápíns, um u.þ.b. 450%. Aðeins ætti að hefja meðferð með quetiápíni hjá sjúklingum sem nota lifransímhvata ef lækurinn telur að ávinningur af quetiápín meðferð vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifransímhvatans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensímhvatans gerist hægt og ef nauðsyn krefur að nota annað lyf sem ekki hvetur lifransím (t.d. natríumvalpróat) (sjá einnig kafla 4.4).

Þunglyndislyf

Lyfjahvörf quetiápíns breyttust ekki verulega við samhliða notkun þunglyndislyfjanna imipramíns (þekktur CYP 2D6 hemill) eða flúóxetíns (þekktur CYP 3A4 og CYP 2D6 hemill).

Geðrofslyf

Lyfjahvörf quetiápíns urðu ekki fyrir marktækum áhrifum við samhliða notkun risperidóns eða halóperidóls. Samhliða notkun quetiápíns og tíórídazíns jók úthreinsun quetiápíns um u.þ.b. 70%.

Címetidín

Lyfjahvörf quetiápíns breyttust ekki við samhliða notkun címetidíns.

Lítíum

Lyfjahvörf lítíums breyttust ekki við samhliða notkun quetiápíns.

Valpróat

Engar breytingar af klínískri þýðingu komu fram á lyfjahvörfum við samhliða notkun natríumvalpróats og quetiápíns.

Lyf við hjarta- og æðasjúkdómum

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

4.6 Meðganga og brjóstagjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun quetíapíns hjá þunguðum konum (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir hafa fram til þessa ekki bent til skaðlegra áhrifa, þó hugsanleg áhrif á augu fóstursins hafi ekki verið könnuð. Því skal aðeins nota quetíapín hjá þunguðum konum ef ávinningur er talinn meiri en hugsanlega áhættu. Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá nýburum mæðra sem notuðu quetíapín á meðgöngu.

Ekki er vitað að hve miklu leyti quetíapín skilst út í brjóstamjólk. Því skal ráðleggja konum að hafa börn ekki á brjósti meðan á meðferð með quetíapíni stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Það sem áhrif quetíapíns er aðallega á miðtaugakerfið, gæti quetíapín 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 quetíapíns sem greint hefur verið frá eru svefnhöfgi, sundl, munnþurrkur, vægt þróttleysi, hægðatregða, hraður hjartsláttur, réttstöðuprýstingsfall og meltingartruflanir. Eins og á við um önnur geðrofslyf hefur þyngdaraukning, yfirlið, illkynja sefunarheilkenni, hvítkornafæð, daufkyrningafæð og bjúgur á útlimum tengst notkun quetíapíns.

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með quetíapíni, 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.

Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) og örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$), ekki þekkt (ekki hægt að áætla á grundvelli fyrirbyggjandi gagna).

Rannsóknarniðurstöður

Algengar: Þyngdaraukning, hækkun á transamínösum (ALT, AST) í sermi ⁴.
Sjaldgæfar: Hækkun á gamma-GT gildum ⁴, hækkun á gildum þríglýseríða í sermi hjá sjúklingum sem ekki eru fastandi, hækkun á heildarkólesteróli

Hjarta

Algengar: Hraðtaktur ⁵
Mjög sjaldgæfar: Óútskýrður skyndidauði ⁸, hjartastopp ⁸, hjartsláttartruflanir frá sleglum ⁸ (VF, VT), lenging á QT bili ⁸, Torsades de pointes ⁸

Blóð og eitlar

Algengar: Hvítkornafæð ³
Sjaldgæfar: Eósíníklager
Örsjaldan koma fyrir: Daufkyrningafæð ³

Taugakerfi

Mjög algengar: Sundl ⁵, svefnhöfgi ², höfuðverkur
Algengar: Yfirlið ⁵
Sjaldgæfar: Flog ¹
Örsjaldan koma fyrir: Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia) ⁷

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: Nefslímubólga

Meltingarfæri

Algengar: Munnþurrkur, hægðatregða, meltingartruflanir

Húð og undirhúð

Örsjaldan koma fyrir: Ofsabjúgur⁷, Stevens-Johnson heilkenni⁷

Efnaskipti og næring

Örsjaldan koma fyrir: Blóðsykurshækkun^{1,6,7}, sykursýki^{1,6,7}

Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall⁵

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Vægt þróttleysi, bjúgur á útlimum

Mjög sjaldgæfar: Illkynja sefunarheilkenni¹

Ónæmiskerfi

Sjaldgæfar: Ofnæmi

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: Gula⁷

Örsjaldan koma fyrir: Lifrabólga⁷

Æxlunarfæri og brjóst

Mjög sjaldgæfar: Standpína (priapism)

(1) Sjá kafla 4.4.

(2) Svefnhöfgi getur komið fram, yfirleitt á fyrstu tveimur vikum meðferðar og hverfur yfirleitt við áframhaldandi meðferð með quetíapíni.

(3) Ekki var greint frá neinum tilvikum um viðvarandi alvarlega daufkyrningafæð eða kyrningahrap í klínískum samburðarrannsóknum á quetíapíni. Samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu lyfsins hafa hvítornafæð og/eða daufkyrningafæð gengið til baka þegar meðferð með quetíapíni hefur verið hætt. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir hvítornafæð og/eða daufkyrningafæð eru lítill fjöldi hvítra blóðkorna fyrir og saga um lyfjatengda hvítornafæð og/eða daufkyrningafæð.

(4) Einkennalaus hækkun á transamínósum (ALT, AST) í sermi eða á gamma-GT-gildum hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem fengið hafa quetíapín. Þessar hækkunir gengu yfirleitt til baka við áframhaldandi meðferð með quetíapíni.

(5) Eins og á við um önnur geðrofslyf með alfa 1 adrenvirka hamlandi verkun er algengt að quetíapín valdi réttstöðuþrýstingsfalli, ásamt sundli, hraðtakti og hjá sumum sjúklingum yfirliði, einkum í upphafi við skammtaaðlögun. (Sjá kafla 4.4).

(6) Örsjaldan hefur verið greint frá blóðsykurshækkun eða versnun á sykursýki sem þegar er til staðar.

(7) Útreikningar á tíðni þessara aukaverkana eru eingöngu byggðir á upplýsingum sem fengnar eru eftir markaðssetningu lyfsins.

Quetíapín meðferð hefur tengst lítilli skammtaháðri lækkun á skjaldkirtilhormónum, sérstaklega á heildar T₄ og óbundnu T₄. Lækkunin á heildar T₄ og óbundnu T₄ náði hámarki á fyrstu tveimur til fjórum vikum quetíapín meðferðar, en við langvarandi notkun varð ekki frekari lækkun. Þegar meðferð með quetíapíni var hætt, gengu áhrifin á heildar T₄ og óbundið T₄ til baka í nær öllum tilvikum, óháð því hversu lengi meðferðin hafði staðið. Minni lækkun heildar T₃ og óvirks (reverse) T₃ sáust eingöngu við hærri skammta. Þéttni TBG var óbreytt og yfirleitt kom ekki fram gagnkvæm aukning á TSH og engin vísbending um að quetíapín valdi vanstarfsemi skjaldkirtils sem hafi klíníska þýðingu.

(8) Þessi áhrif fylgja flokki sefandi lyfja.

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun quetíapíns í klínískum rannsóknum. Áætlað er að teknir hafi verið quetíapín skammtar allt að 20 g, án þess að það hafi leitt til dauða. Sjúklingar hafa náð sér án eftirmála. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið greint frá ofskömmun á quetíapíni einu sér, sem leiddi til dauða eða meðvitundarleysis, eða lengingar á QT.

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

Ekkert sértækt móteitur er til gegn quetiápíni. 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. Þó svo að hindrun á frásogi eftir ofskömmtun hafi ekki verið rannsökuð ætti að íhuga magaskolun (eftir að barkaslöngu hefur verið komið fyrir ef sjúklingur er meðvitundarlaus) og gjöf á lyfjakolum og hægðalosandi lyfjum. Sjúklingur skal vera áfram undir nákvæmu eftirliti læknis þar til hann hefur náð sér.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðrofslyf

ATC flokkur: N 05 AH 04

Verkunarmáti

Quetiápín er óhefðbundið geðrofslyf sem hefur áhrif á breitt svið viðtaka taugaboðefna.

Quetiápín sýnir sækni í serótónínviðtaka ($5HT_2$) og dópamín D_1 og D_2 viðtaka í heila.

Þessi samsetning á viðtakablokkun sem er sértækari gagnvart $5HT_2$ en D_2 viðtökum er talin eiga þátt í eiginleikum quetiápíns gegn geðrofum og lágrí tíðni utanstrýtu aukaverkana. Quetiápín hefur einnig mikla sækni í histamínvirka og α_1 -adrenvirka viðtaka, minni sækni í α_2 -adrenvirka viðtaka en ekki merkjanlega sækni í kólínvirka múskarín eða benzodíazepín viðtaka.

Quetiápín er virkt í prófum sem gerð eru til að kanna virkni gegn geðrofum, s.s. skilyrta hliðrun (conditioned avoidance). Einnig hindrar það áhrif dópamín viðtakaörva, hvort sem mælt er atferlislega eða raflífeðlisfræðilega, og eykur þéttni dópamínubrotsefna sem er taugaefnafræðileg vísbending um blokkun á D_2 viðtökum.

Lyfhrif

Í forklínískum prófum sem geta spáð fyrir um tilhneingingu lyfs að valda utanstrýtu aukaverkunum, er quetiápín frábrugðið hefðbundnum geðrofslyfjum og hefur óhefðbundna eiginleika. Quetiápín veldur ekki ofurnæmi í dópamín D_2 viðtökum við langtímanotkun. Quetiápín veldur aðeins vægum dástjarfa (catalepsy) í skömmum sem blokka dópamín D_2 viðtaka. Sértækni quetiápíns 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 quetiápíns hjá Cebus öpum sem gerðir hafa verið næmir með halóperidóli og Cebus öpum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, hefur quetiápín aðeins lágmarks tilhneingingu til að valda truflun í vöðvaspennu. Niðurstöður úr þessum prófum benda til þess að quetiápín hafi lágmarks tilhneingingu til að valda utanstrýtu aukaverkunum og tilgátur hafa verið uppi um að lyf sem hafa minni tilhneingingu til að valda utanstrýtu aukaverkunum hafi einnig minni tilhneingingu til að valda síðkominni hreyfitruflun (sjá kafla 4.8).

Klínísk verkun

Í þremur klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með geðklofa, þar sem notaðir voru mismunandi skammtar af quetiápíni, sást enginn munur á tíðni utanstrýtu aukaverkana eða á samhliða notkun andkólínvirkra lyfja. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu og quetiápíni þar sem notaðir voru fastir skammtar af quetiápíni á bilinu frá 75 til 750 mg/dag benti ekkert til aukinnar tíðni utanstrýtu aukaverkana eða samhliða notkunar andkólínvirkra lyfja.

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

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengt elligliðum var tíðni aukaverkana á heilæðar á hver 100 sjúklingaár ekki hærrí hjá sjúklingum sem fengu meðferð með quetiápíni en sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu.

Ólíkt mörgum öðrum geðrofslyfjum veldur quetiápín ekki viðvarandi hækkun á prolaktíni, og er það talið vera eitt sérkenni óhefðbundinna geðrofslyfja. Í fjölskammta klínískri rannsókn þar sem notaðir voru fastir skammtar, sást enginn munur á prolaktínþéttni, hjá sjúklingum með geðklofa sem fengu quetiápín á ráðlögðu skammtabili og lyfleysu, að rannsókn lokinni.

Við meðferð gegn miðlungi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum, hefur verið sýnt fram á að verkun quetiápíns er meiri en lyfleysu til að draga úr geðhæðareinkennum á 3. og 12. viku, í tveimur rannsóknum með lyfinu einu sér. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi úr langtíma rannsóknum sem sýna verkun quetiápíns til að koma í veg fyrir síðari geðhæðar- eða þunglyndislotur. Upplýsingar um quetiápín ásamt dívalpróexi eða lítíum við miðlungi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum í 3. og 6. viku eru takamarkaðar; hins vegar þoldist samsett meðferð vel. Niðurstöðurnar sýndu samlegðaráhrif í viku 3. Önnur rannsókn sýndi ekki samlegðaráhrif í viku 6. Engar upplýsingar um samsetta meðferð eru fyrirbyggjandi eftir viku 6. Meðaltal miðgilda skammta síðustu viku af quetiápíni hjá svarendum var um 600 mg/dag og um 85% þeirra fengu skammt á bilinu 400 til 800 mg/dag. Klínískar rannsóknir hafa sýnt að quetiápín er áhrifaríkt þegar það er gefið tvisvar á dag, þrátt fyrir að helmingunartími quetiápíns sé u.þ.b. 7 klst. Niðurstöður úr PET (positron emission tomography) rannsókn styðja þetta enn frekar, en þar kom í ljós að binding quetiápíns við 5HT₂- og D₂-viðtaka helst í allt að 12 klst. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun skammta sem eru stærri en 800 mg/dag. Langvarandi verkun quetiápíns við að fyrirbyggja bakslag (relapses) hefur ekki verið staðfest í blindum klínískum rannsóknum. Í opnum (open label) klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geðklofa viðhélt quetiápín klínískum ávinningi við áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem sýndu svörin í upphafi meðferðar og bendir það til einhverrar langvarandi verkunar.

5.2 Lyfjahvörf

Quetiápín frásogast vel og umbrotnar verulega eftir inntöku. Aðalumbrotsefnin í plasma hjá mönnum hafa ekki marktæk klínísk lyfjafræðileg áhrif. Inntaka ásamt fæðu hefur ekki marktæk áhrif á aðgengi quetiápíns. Helmingunartími brotthvarfs quetiápíns er u.þ.b. 7 klst. Próteinbinding quetiápíns í plasma er um 83%. Lyfjahvörf quetiápíns eru línuleg og eins hjá körlum og konum. Meðalúthreinsun quetiápíns hjá öldruðum er u.þ.b. 30 til 50% lægri en hjá einstaklingum 18 til 65 ára. Meðalplasmaúthreinsun quetiápíns 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.

Quetiápín er að verulegu leyti umbrotið í lifur og aðeins um 5% af lyfinu eru skilin út óbreytt í þvagi eða hægðum eftir gjöf geislamerktis quetiápíns. Um það bil 73% geislavirkinnar skilst út með þvagi og 21% með hægðum. Meðalplasmaúthreinsun quetiápíns minnkar um 25% hjá einstaklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarárfsemi (stöðuga skorpulífur eftir ofdrykkju). Þar sem quetiápín umbrotnar að mestu leyti í lifur er gert ráð fyrir hærrí plasmáþéttni hjá sjúklingum með skerta lifrarárfsemi. Skammtaaðlögun gæti verið nauðsynleg hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2). *In vitro* rannsóknir sýna fram á að CYP3A4 sé ensímið sem hefur mest áhrif í cýtókróm P450 miðluðum umbrotum quetiápíns.

Quetiápín og nokkur af umbrotsefnum þess reyndust vægir hemlar gegn virkni cýtókróm P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 hjá mönnum, en aðeins við þéttni sem var um 10-50-falt hærrí en sú þéttni sem sást á venjulegu bili virkra skammta, 300 til 450 mg/dag hjá mönnum. Samkvæmt þessum *in vitro* niðurstöðum er ólíklegt að samhliða notkun quetiápíns og annarra lyfja leiði til marktækrar hindrunar á cýtókróm P450 tengdum umbrotum hins lyfsins. Samkvæmt dýraránskum virðist quetiápín 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 quetiápíns.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður úr röð *in vitro* og *in vivo* rannsókna á eituráhrifum á erfðæfni benda ekki til slíkra eituráhrifa. Aukaverkanir sem komu ekki fram í klínískum rannsóknum, en komu fram hjá dýrum við útsetningu sem er svipuð og fæst við klíníska meðferð og gætu haft þýðingu við klíníska notkun eru: Í rottum hefur komið fram litarútfelling á skjaldkirtli; í cynomolgus öpum kom fram stækkun á skjaldkirtli (thyroid follicular cell hypertrophy), lækkuð þéttni T₃ í plasma, lækkuð þéttni hemóglóbíns og fækkun rauðra og hvítra blóðkorna; og í hundum kom fram ógegnsæi augasteins (lens opacity) og starblinda (cataract).

Að teknu tilliti til þessara niðurstaðna ber að meta ávinning meðferðar með quetiápíni á móti hugsanlegri áhættu fyrir sjúklinginn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellulósi

Póvidón 30

Magnesíumsterat

Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)

Kalsíumhýdrógenfosfattvíhýdrat

Töfluhúð

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Að auki innihalda 25 mg töflurnar:

Macrógól 400

Rautt járnnoxíð (E172)

Að auki innihalda 100 mg töflurnar:

Macrógól 6000

Gult járnnoxíð (E172)

Talkúm

Að auki innihalda 200 mg töflurnar:

Macrógól 400

Pólýsorbit 80

Að auki innihalda 300 mg töflurnar:

Macrógól 400

Pólýsorbit 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 þakningu.
Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

HDPE glös með PP lokum.

60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 töflur í hverju glasi.
Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stokkhólmi

Sími: +46 8 555 22 750

Fax: +46 8 555 22 751

Mail: inform@mylan.se

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

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

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 6. júní 2007.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. desember 2009.