

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Seroquel, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab:
100 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)
200 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)

INN. *Quetiapinum*

Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.
Seroquel 100 mg tabletid on kollased ümmargused kaksikkumerad ning ühel küljel on märgistus "Seroquel 100".
Seroquel 200 mg tabletid on valged ümmargused kaksikkumerad ning ühel küljel on märgistus "Seroquel 200".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skisofreenia.
Bipolaarse häirega seotud mania episoodide ravi.
Bipolaarse häirega seotud depressiivsete episoodide ravi.
Bipolaarse häire säilitusravi retsidiivide ennetamiseks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seroqueli võib manustada koos toiduga või ilma.

Täiskasvanud

Skisofreenia tuleb Seroqueli manustada kaks korda ööpäevas. Esimesel neljal ravipäeval on ööpäevane annus järgmine:

1. päeval 50 mg;
2. päeval 100 mg;
3. päeval 200 mg;
4. päeval 300 mg.

4-ndast päevast edasi tuleb annust tiitrida tavalise toimiva annuse 300...450 mg/ööpäevas piirides. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja ravimtaluvusest võib annust kohandada vahemikus 150...750 mg/ööpäevas.

Bipolaarse häirega seotud mania episoodide ravis tuleb Seroqueli manustada kaks korda ööpäevas. Esimesel neljal ravipäeval on ööpäevane annus järgmine:

1. päeval 100 mg;
2. päeval 200 mg;
3. päeval 300 mg;
4. päeval 400 mg.

6. ravipäevaks tõstetakse annus kuni 800 mg-ni ööpäevas, kuid seda ei soovitata teha kiiremini kui 200 mg võrra ööpäevas.

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib annust kohandada vahemikus 200...800 mg/ööpäevas. Tavaliselt on toimiv annus vahemikus 400...800 mg/ööpäevas.

Bipolaarse häirega seotud depressiivsete episoodide ravis tuleb Seroqueli manustada üks kord ööpäevas enne magamaminekut, kuna see vähendab päevase unisuse tõenäosust. Soovitatav annus on 300 mg. Esimesel neljal ravipäeval on ööpäevane annus järgmine:

1. päeval 50 mg;
2. päeval 100 mg;
3. päeval 200 mg;
4. päeval 300 mg.

Seroqueli annust võib tõsta tasemele 400 mg 5. päeval ning kuni 600 mg 8. päeval. Seroquelil on tõestatud depressioonivastane toime annuses 300 mg ja 600 mg. Siiski, 600 mg kasutamisel lühiajalises ravis ei esinenud ravitulemuse märgatavat paranemist võrreldes 300 mg annuse kasutamisega (vt lõik 5.1).

Kliinilised uuringud on näidanud, et üksikutel patsientidel, kellel on probleem ravimtaluvusega, võib annust langetada tasemele 200 mg ööpäevas.

Bipolaarse häirega seotud depressiivse episoodi ravimisel määrab ravi bipolaarse häire ravi kogemustega arst.

Bipolaarse häire säilitusravi retsidiivide ennetamiseks

Bipolaarse häirega seotud mania, segatüüpi või depressiivsete episoodide retsidiivide ennetamiseks tuleb patsientidel, kellel on ilmnenud ravivastus kvetiapiinravile ägeda bipolaarse häire korral, jätkata ravi samas annuses. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib annust kohandada vahemikus 300...800 mg/ööpäevas jaotatuna kaheks annuseks. Oluline on, et säilitusravis kasutatakse madalaimat efektiivset annust.

Eakad patsiendid

Nii nagu teisi antipsühhootikume, tuleb ka Seroqueli manustada eakatele patsientidele ettevaatusega, eriti ravi alguses. Annuse tiitrimisaeg on pikem ja päevane raviannus madalam kui noorematel patsientidel, sõltudes individuaalsest ravivastusest ja taluvusest. Eakatel oli võrreldes nooremate patsientidega kvetiapiini keskmine plasmakliirens langenud 30...50%. Eakatel tuleb Seroqueli ravi alustada annusega 25 mg/ööpäevas. Annust tuleb iga päev suurendada 25...50 mg võrra kuni toimiva annuseni, mis peaks tõenäoliselt olema madalam kui noorematel patsientidel.

Üle 65-aastastel patsientidel, kes põevad bipolaarse häirega seotud depressiivset episoodi, ei ole ravimi toimet ja ohutust hinnatud.

Lapsed ja noorukid

Seroquel ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed, mis toetaksid selle kasutamist antud vanuserühmas. Saadaolevad andmed kontrollitud kliinilistest uuringutest on toodud lõikudes 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Kvetiapiin metaboliseerub ulatuslikult maksas ning seetõttu tuleb ravimit kasutada ettevaatusega (eriti ravi alustamisel) patsientidel, kellel teadaolevalt esineb maksakahjustus. Maksakahjustusega patsientidel tuleks ravi alustada annusest 25 mg/ööpäevas. Annust tuleb iga päev suurendada 25...50 mg kaupa kuni toimiva annuseni, sõltuvalt patsiendi ravivastusest ning taluvusest.

4.3 Vastunäidustused

Seroquel on vastunäidustatud patsientidele, kes on ülitundlikud kvetiapiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Tsütokroom P450 3A4 inhibiitorite, nagu HIV proteaasi inhibiitorite, asooli tüüpi seentevastaste ravimite, erütromütsiini, klaritromütsiini ja nefasodooni samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lapsed ja noorukid (10...17-aastased)

Kvetiapiin ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed, mis toetaksid selle kasutamist antud vanuserühmas. Kvetiapiini kliinilistes uuringutes on ilmnenud, et lisaks täiskasvanutel tuvastatud ohutusandmetele (vt lõik 4.8), tekkisid teatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel (söögiisu tõus, prolaktiini taseme tõus seerumis, oksendamine, riniit ja süngoop) ja kõrvaltoimed võisid eri vanuserühmades erinevalt väljenduda (ekstrapüramidaalsed sümptomid). Teatati ühest kõrvaltoimest, mida varasemates täiskasvanuid hõlmanud uuringutes ei olnud tekkinud (vererõhu tõus). Lastel ja noorukitel on tekkinud ka kilpnäärme funktsiooni testides muutusi.

Lisaks ei ole uuritud kvetiapiini pikaajalise ravi (enam kui 26 nädalat) ohutust ja toimet kasvule ning küpsemisele. Andmed pikaajalise toime kohta kognitiivsele ja käitumuslikule arengule puuduvad.

Skisofreenia, bipolaarse mania ja bipolaarse depressiooni diagnoosiga lapsi ja noorukeid hõlmanud platseebo kontrolliga kliinilistes uuringutes ilmnes, et kvetiapiini rühmas esines sagedamini ekstrapüramidaalseid sümptomeid võrreldes kontrollrühmaga (vt lõik 4.8).

Suitsiid/suitsidaalsed mõtted või kliiniline süvenemine

Depressioon on seotud suitsidaalsete mõtete, enesevigastamise ja suitsiidide (suitsiidiga seotud juhtumid) suurenenud riskiga. Risk püsib arvestatava remissiooni saabumiseni. Kuna paranemine võib saabuda hiljem kui ravi esimestel nädalatel, tuleb patsiente selle ajani hoolikalt jälgida. Üldiselt on teada, et suitsiidirisk võib tõusta paranemise algstaadiumis.

Lisaks, arstidel tuleb arvestada suitsiidiga seotud juhtumite tõusnud riskiga kvetiapiinravi järsul katkestamisel ravitava haigusega seotud riskitegurite tõttu.

Ka teised psühhiaatrilised seisundid, mille puhul rakendatakse ravi kvetiapiiniga, on seotud suitsiidiga seotud juhtumite tõusnud riskiga. Lisaks võivad need seisundid kaasneda depressioonile. Seetõttu tuleb depressiooniga patsientide ravimisel rakendatavaid abinõusid kasutada ka teiste psühhiaatriliste seisundite korral.

Patsientidel, kellel on anamneesis suitsiidiga seotud juhtumid või kes väljendavad olulisel määral suitsiidiga seotud mõtteid enne ravi algust, on suurem risk suitsidaalseteks mõteteks või suitsiidikatseteks, mistõttu neid peab ravi ajal hoolikalt jälgima. Depressioonivastast ravi saavate psühhiaatriliste seisunditega täiskasvanud patsientide platseebo kontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüsis ilmnes riski

tõus suitsidaalseks käitumiseks depressioonivastaste ravimite rühmas alla 25-aastastel patsientidel võrreldes platseeboga.

Koos medikamentoosse raviga tuleb rakendada patsientide, kindlasti kõrgesse riskirühma kuuluvate patsientide hoolikat jälgimist eriti ravi alguses ja annuse muutmisel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest tähele panna kliinilist halvenemist, suitsidaalset käitumist või mõtteid ja ebatavaliseks muutunud käitumist ning vajadusest selliste tunnuste ilmnemisel kohe arstiabi otsida.

Bipolaarse häirega seotud depressiivsete episoodidega patsiente hõlmavates kliinilistes uuringutes täheldati suitsiidiga seotud juhtude suurenenud riski kvetiapiinravi saavate alla 25-aastaste noorte täiskasvanute seas võrreldes platseeborühmaga (vastavalt 3,0% ja 0%).

Unisus

Kvetiapiinravi on seostatud unisuse ja sellega seotud sümptomitega, nagu sedatsiooniga (vt lõik 4.8). Bipolaarse depressiooniga patsiente hõlmanud kliinilistes uuringutes tekkis patsientidel unisus tavaliselt ravi esimesel kolmel päeval ning oli tavaliselt kerge või keskmise raskusega. Rasket unisust kogevad bipolaarse häirega patsiendid võivad vajada sagedasemat kontakti arstiga vähemalt 2 nädala jooksul alates unisuse tekkimisest või seni kuni sümptomid kaovad ning vajalik võib olla isegi ravi katkestamine.

Kvetiapiinravi on seostatud ortostaatilise hüpotensiooni ja sellega seotud pearinglusega (vt lõik 4.8), mis sarnaselt unisusele tekib tavaliselt esimese annuse tiitrimise perioodil. Eriti eakatel võib seetõttu tekkida rohkem õnnetusi (kukkumised). Seetõttu peavad patsiendid olema tähelepanelikud, kuni nad on teadlikud ravimi võimalikest toimetest.

Neutropeenia ja agranulotsütoos

Kvetiapiini lühiajalistes platseebokontrolliga monoravi kliinilistes uuringutes on infektsioonita patsientidel aeg-ajalt tekkinud rasket neutropeenia (neutrofiilide arv $<0,5 \times 10^9/l$). Agranulotsütoosist (raske neutropeenia infektsiooni foonil) on teatatud kvetiapiinirühma patsientidel kliiniliste uuringute ajal (harv) ning turuletuleku järgselt (sealhulgas fataalsed juhud). Enamus nendest raske neutropeenia juhtudest esines kvetiapiinravi esimese paari kuu jooksul. Kindlat seost annusega ei ole täheldatud. Turustamisjärgsete andmete järgi on kvetiapiinravi katkestamise järgselt leukopeenia ja/või neutropeenia lahenenud. Võimalikeks neutropeenia riskiteguriteks on eelnev madal leukotsüütide hulk ja ravimindutseeritud neutropeenia anamneesis.

Agranulotsütoosi on esinenud ilma teadaolevate riskiteguriteta patsientidel. Neutropeenia võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel on infektsioon, ka siis kui puuduvad otsesed neutropeeniale viivad tegurid, samuti ebaselge palavikuga patsientide puhul. Neutropeenia tuleb ravida vastavalt kliinilisele seisundile.

Kui neutrofiilide arv langeb alla $<1,0 \times 10^9/l$, tuleb ravi kvetiapiiniga katkestada. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes, lisaks kontrollida neutrofiilide hulka (kuni see tõuseb $>1,5 \times 10^9/l$). (Vt lõik 5.1).

Südameveresoonekonna haigused

Seroqueli tuleb kasutada erilise tähelepanuga sellistel patsientidel, kes teadaolevalt põevad kardiovaskulaarset või tserebrovaskulaarset haigust või kellel esinevad muud eelsoodumused hüpotensiooniks.

Seroquel võib esile kutsuda ortostaatilist hüpotensiooni, eriti ravi alguses ravimi tiitrimise perioodil ja pigem eakatel kui noorematel patsientidel.

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Kuna antipsühhootikume kasutataval patsientidel esineb tihti VTE omandatud riskitegureid, tuleb kõik võimalikud VTE riskitegurid identifitseerida kvetiapiinravi alustamise eelselt ning jooksvalt ravi ajal,

samuti tuleb tarvitusele võtta VTE ennetavad abinõud.

Lipiidid

Kliinilistes uuringutes kvetiapiiniga on esinenud triglütseriidide, LDL- ja üld kolesterooli taseme tõusu ning HDL-kolesterooli taseme langust (vt lõik 4.8). Lipiidide taseme muutusi tuleb ravida vastavalt sellealastele ravijuhistele.

Metaboolsed tegurid

Kuna kliinilistes uuringutes on täheldatud kehakaalu, veresuhkru (vt hüperglükeemia) ja -lipiidide kõrvalekaldeid normist, võib patsientidel (kaasa arvatud nendel, kelle vastavad algväärtused on normi piires) tekkida metaboolse riski suurenemine. Muutuseid nendes parameetrites tuleks kliiniliselt adekvaatselt ravida.

QT-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes ja kasutamisel vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes antud soovitudele, ei kaasne kvetiapiini kasutamisega püsiva QT-intervalli absoluutset pikenemist. Siiski ilmselt turustamisjärgselt juhtumeid, kus terapeutiliste annuste juures (vt lõik 4.8) ning üleannustamisel (vt lõik 4.9) tekkis QT-intervalli pikenemine. Nagu teiste antipsühhootikumidega, tuleb ka kvetiapiini määramisel samaaegselt teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega olla ettevaatlik kardiovaskulaarset haigust põdevate või teadaoleva perekondliku QT-intervalli pikenemisega patsientide puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka kvetiapiini samaaegsel määramisel kas teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega või neuroleptikumidega eakate, kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomiga, südamepuudulikkusega, südame hüpertroofiaga, hüpokaleemiaga või hüpomagneseemiaga patsientide puhul (vt lõik 4.5). Vältida tuleb samaaegset teiste neuroleptikumide kasutamist.

Krambihood

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei täheldatud erinevust krambihoogude esinemissageduses kvetiapiiniga ravitud patsientidel ja neil, kes manustasid platseebot. Nii nagu teiste antipsühhootikumide korral, soovitatakse ka Seroqueli manustades olla erilisel tähelepanelik, kui ravitakse varem krambihooge kogunud patsiente (vt lõik 4.8).

Ekstrapüramidaalsed sümptomid

Platseebo kontrolliga kliinilistes uuringutes, milles osalesid bipolaarse häirega seotud depressiivse episoodiga täiskasvanud patsiendid, oli ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissagedus kvetiapiini rühmas kõrgem kui platseebo rühmas (vt lõik 4.8).

Tardiivne düskineesia

Tardiivse düskineesia tunnuste ja sümptomite tekkimisel tuleb annust vähendada või kvetiapiinravi katkestada. Ravi katkestamisel võivad tardiivse düskineesia sümptomid süveneda või isegi tekkida (vt lõik 4.8).

Maliigne neuroleptiline sündroom

Antipsühhootilise raviga (k.a kvetiapiin) on seostatud maliigse neuroleptilise sündroomi teket (vt lõik 4.8). Selle kliiniliste nähtude hulka kuuluvad hüpertermia, vaimse seisundi muutus, lihasrigiidsus, motoorne rahutus ja kreatiinfosfokinaasi väärtuste tõus. Sellisel juhul tuleb ravi kvetiapiiniga katkestada ja määrata vajalik ravi.

Koostoimed

Vt ka lõik 4.5.

Kvetiapiini süsteemne imendumine võib oluliselt langeda maksaensüümide indutseerijate (karbamasepiin) kaasuval manustamisel. Sellistel juhtudel võib sõltuvalt ravivastusest osutada vajalikuks kvetiapiini manustamine suuremates annustes.

Seroqueli koosmanustamisel potentsiaalsete CYP3A4 inhibiitoritega (nagu asooli tüüpi seentevastased ravimid, makroliid-antibiootikumid ja HIV proteaasi inhibiitorid) võib kvetiapiini plasmakontsentratsioon olla oluliselt kõrgem. Sellest tulenevalt peab taolistel juhtudel koosmanustamist vältima või kasutama väiksemaid kvetiapiini annuseid ning patsienti jälgima. Eriline ettevaatlikkus on vajalik eakate ning vaimupuudega patsientide puhul. Igal patsiendil tuleb individuaalselt kaaluda võimaliku riski/kasu suhet.

Kehakaal

Kvetiapiinravi saanud patsiendid on teatanud kehakaalu tõusust; seda tuleb jälgida ja sellega tegeleda vastavalt kasutatud antipsühhootikumide ravijuhistele (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Hüperglükeemia

Harva on teatatud hüperglükeemiast ja/või suhkurtõve avaldumisest/ägenemisest, mis aeg-ajalt võib olla seotud ketoatsidoosi või koomaga, sealhulgas üksikute surmlõppega juhtudega (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on kehakaal tõusnud enne ravi, olles predisponeeriv tegur. Vastavalt kasutatud antipsühhootikumide ravijuhistele tuleb kliinilist seisundit jälgida. Antipsühhootikumidega, sealhulgas kvetiapiiniga, ravitud patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia nähtude suhtes (polüdüpsia, polüuuria, polüfaagia, nõrkus) ning suhkurtõvega patsiente või patsiente, kellel on suhkurtõve riskitegurid, veresuhkru kontrolli halvenemise suhtes. Kehakaalu tuleb regulaarselt mõõta.

Ravi katkestamine

Antipsühhootilise ravi (k.a. kvetiapiin) järsu katkestamise järel on kirjeldatud ägedaid ravi katkestamisega seotud ärajätusümptomeid, nagu unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peapööritus ja ärrituvus. Soovitatav on ravi lõpetada järk-järgult ühe kuni kahe nädala jooksul (vt lõik 4.8).

Dementsusega seotud psühhosiga eakad patsiendid

Seroquel ei ole näidustatud dementsusega seotud psühhosiga eakate patsientide ravis.

Kuigi Seroqueli kohta sellised andmed puuduvad, on dementsete patsientide seas läbiviidud randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes leitud ligikaudu kolmekordselt tõusnud risk ajuveresoonkonna kõrvaltoimete tekkeks mõnede atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel. Nende kõrvaltoimete sagenemise põhjused ei ole teada. Sama populatsiooni seas läbiviidud platseebo-kontrolliga uuringutes ei olnud Seroqueliga ravitud patsientide hulgas ajuveresoonkonna kõrvaltoimete esinemus 100 patsientaasta kohta kõrgem platseeboga ravi saanute omast. Siiski, nagu igasuguse ravi korral, tuleb Seroqueli ravi ajal olla ettevaatlik, kui patsiendil on tõusnud risk ajuinfarkti tekkeks.

Atüüpiliste antipsühhootiliste ravimitega teostatud uuringute metaanalüüsis leiti, et dementsusega seotud psühhosiga eakatel patsientidel on tõusnud risk suremusele. Siiski, kahes selles populatsioonis läbi viidud 10-nädalases platseebo-kontrolliga kvetiapiini uuringus (n=710; keskmine vanus 83 aastat, vanusevahemik 56-99 aastat) oli suremus kvetiapiini ravi saanutel 5,5% ning platseebo rühmas 3,2%. Nendes uuringutes osalenud patsiendid surid erinevatel põhjustel, mis olid kooskõlas eeldatuga selles populatsioonis. Olemasolevad andmed ei kinnita põhjusliku seose esinemist kvetiapiini kasutamise ja eakate dementsete patsientide surma vahel.

Düsfaagia

Kvetiapiini kasutamisel on teatatud düsfaagiast (vt lõik 4.8). Kvetiapiini peab ettevaatusega kasutama aspiratsioonipneumoonia kõrgenenud riskiga patsientidel.

Kõhukinnisus ja soolesulgus

Kõhukinnisus on riskitegur soolesulguse tekkeks. Kvetiapiini kasutamisel on teatatud kõhukinnisuse ja soolesulguse tekkest (vt lõik 4.8). Teatatud on ka fataalse lõppega juhtudest suurema soolesulguse riskiga patsientidel, kes kasutavad soolemotoorikat aeglustavat ravi ja/või ei teata oma kõhukinnisusest.

Pankreatiit

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud pankreatiidi juhtudest, kuid põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Turuletulekujärgsel kasutamisel on paljudel patsientidel olnud kaasuvaid tegureid, mis teadaolevalt soodustavad pankreatiidi teket, nagu triglütseriidide taseme tõus (vt lõik 4.4 Lipiidid), sapikivid ja alkoholi tarbimine.

Laktoos

Seroquel tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi ravimit Seroquel kasutada.

Lisateave

Andmed kvetiapiini kombineerimise kohta naatriumvalproaadi või liitiumpreparaadiga keskmise raskusega ja raskete mania episoodide ravis on piiratud; siiski ilmnes, et kombineeritud ravi taluti hästi (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Uuringu andmetele tuginedes ilmnes 3. ravinädalal täiendav toime.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kvetiapiini primaarselt kesknärvisüsteemile suunatud toimete tõttu tuleb kvetiapiini kasutada ettevaatusega, kui seda kombineeritakse teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga.

Tsütokroom P450 alatiüp 3A4 on tähtsaim ensüüm, mis osaleb kvetiapiini metabolismis. Tervetel vabatahtlikel läbiviidud koostoimete kliinilises uuringus põhjustas kvetiapiini (annuses 25 mg) samaaegne kasutamine ketokonasooli, CYP3A4 inhibiitoriga, 5...8-kordse tõusu kvetiapiini plasmakontsentratsiooni kõveraalusel pindalal (AUC). Seetõttu ei ole soovitatav kasutada kvetiapiini koos CYP3A4 inhibiitoritega. Kvetiapiini ei soovitata manustada koos greipfruudi mahlaga.

Liitiumi farmakokineetilised omadused Seroqueliga samaaegsel manustamisel ei muutunud.

6-nädalases randomiseeritud uuringus, milles uuriti liitiumi ja Seroquel XR kombinatsiooni võrdluses platseebo ja Seroquel XR kombinatsiooniga ägedat maniat põdevatel patsientidel, täheldati ekstrapüramidaalsümptomeid (eriti treemorit), unisust ja kehakaalutõusu liitiumi täiendavalt võtvas rühmas võrreldes platseebot täiendavalt võtva rühmaga (vt lõik 5.1).

Kvetiapiin ei indutseerinud maksa ensüümsüsteeme, mis osalevad naatriumvalproaadi metabolismis.

Kvetiapiini farmakokineetika ei muutunud oluliselt antidepressantide imipramiini (teadaolev CYP 2D6 inhibiitor) ega fluoksetiini (teadaolev CYP 3A4 ja CYP 2D6 inhibiitor) koosmanustamisel.

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud märkimisväärselt pärast samaaegset manustamist antipsühhootikumide risperidooni või haloperidooliga. Seroqueli ja tioridasiini samaaegne manustamine põhjustas siiski kvetiapiini kliirensi tõusu ligikaudu 70%.

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud pärast koosmanustamist tsimetidiiniga.

Formaalseid koostoime uuringuid enamkasutatavate kardiovaskulaarsete ravimitega ei ole läbi viidud.

QT-intervalli pikenemise oht suureneb kvetiapiini kooskasutamisel järgmiste ravimitega: QT-intervalli pikendavad ravimid (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, arseentrioksiid, halofantriin, levometadüülatsetaat, mesoridasiin, tioridasiin, pimosiid, sparfloksatsiin, gatifloksatsiin, moksifloksatsiin, dolansetroonmesülaat, mefloksiin, sertindool, tsisapriid) ja elektrolütide häireid põhjustavad ravimid.

Kvetiapiin ei indutseeri antipüriinide metabolismis osalevaid maksaensüüme. Siiski suurenes kliinilises uuringus korduval koosmanustamisel karbamasepiiniga (tuntud maksaensüümide indutseerija) kvetiapiini kliirens statistiliselt oluliselt. See põhjustas (AUC muutuse põhjal otsustades) kvetiapiini süsteemse

saadavuse langust keskmiselt 13% võrreldes monoteerapiaga, kusjuures üksikudel patsientidel olid kõikumised suuremad. Selle koostoimega võib kaasneda plasmakontsentratsiooni langus ja võimalikust kliinilise efektiivsuse langusest tingitud vajadus suurema annuse järele. Seroqueli ja fenütoiini (mikrosomaalsete ensüümide induktori) samaaegne manustamine põhjustas samuti kvetiapiini kliirensi suurenemist ligikaudu 450%. Suuremad Seroqueli annused võivad osutada vajalikuks, kui tahetakse säilitada kontrolli psühhootiliste sümptomite üle patsientidel, kellele manustatakse antud ravimiga üheaegselt fenütoiini või teisi ensüüminduktoreid (nt barbituraadid, rifampitsiin). On oluline, et igasugune ensüüminduktori annuse muutus toimuks järk-järgult ning vajadusel asendatakse see mõne teise ravimiga (nt naatriumvalproaat) (vt ka 4.4).

Kvetiapiinravi kasutanud patsientidel on saadud valepositiivseid tulemusi metadooni ja tritsükliliste antidepressantide määramisel ensüümide immunoloogilisel analüüsil. Soovitav on kinnitada küsitavad immunoloogilise määramise tulemused sobival kromatograafilisel meetodil.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Kvetiapiini ohutust ja efektiivsust inimestel raseduse ajal ei ole tõestatud. Praeguseks ei ole loomkatsetes ilmnenud kahjulikke toimeid, samas võimalikku toimet loote silmadele ei ole uuritud. Kui raseduse ajal oli kasutatud kvetiapiini, täheldati vastsündinutel ärajätusümptomeid. Seepärast võib kvetiapiini kasutada raseduse korral ainult siis, kui sellest loodetak kasu ületab võimalikku ohtu.

Kirjanduses on avaldatud andmeid kvetiapiini imendumise kohta rinnapiima, kuid imendumise määr on teadmata. Seepärast soovitatakse naistel rinnaga toitmist vältida kvetiapiini kasutamise ajal.

Raseduse kolmanda trimestri ajal antipsühhootikumidele (k.a. kvetiapiin) eksponeeritud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete (sealhulgas ekstrapüramidaalsümptomite ja ärajätusümptomite) tekkeks, mis võivad erineda raskusastme ja kestuse poolest pärast sündi. Teatatud on agiteeritusest, liiga kõrgest või madalast vererõhust, treemorist, unisusest, hingamisraskusest ning toitmishäirest. Seetõttu tuleb vastsündinuid hoolikalt jälgida.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kvetiapiin võib oma toime tõttu kesknärvisüsteemile mõjutada tähelepanu nõudvaid tegevusi. Seetõttu tuleb patsiente hoiatada tähelepanu nõudvate masinatega töötamise ja sõidukite juhtimise suhtes, kuni individuaalne vastuvõtlikkus kvetiapiinile on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemad kõrvalnähud Seroqueli manustamisel on unisus, peapööritus, suukuivus, peavalu, ärajätusümptomid, triglütseriidide taseme tõus seerumis, üldkolesterooli (peamiselt LDL-kolesterool) taseme tõus veres, HDL-kolesterooli taseme langus, kehakaalutõus, hemoglobiini taseme langus ja ekstrapüramidaalsed sümptomid.

Alljärgnevalt on loetletud kvetiapiini kasutamise ajal täheldatud kõrvaltoimed. Selles tabelis toodud kõrvaltoimed on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata sagedusega (sagedust ei saa määrata olemasolevate andmete põhjal).

Organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Väga sage	Hemoglobiini taseme langus (23)
	Sage	Leukopeenia (1, 29), neutrofiilide arvu langus, eosinofiilide arvu tõus (28)

	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, aneemia, trombotsüütide arvu langus (14)
	Harv	Agranulotsütoos (27)
	Teadmata	Neutropeenia (1)
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Aeg-ajalt Väga harv	Ülitundlikkus (k.a. allergilised nahareaktsioonid), anafülaktiline reaktsioon (6)
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Väga sage:	Triglütseriidide kontsentratsiooni tõus veres(11, 31), üldkolesterooli (peamiselt LDL- kolesterooli) tõus veres (12, 31), HDL-kolesterooli langus veres (18, 31), kehakaalu tõus (9, 31)
	Sage	Söögiisu tõus, veresuhkru väärtuse tõus hüperglükeemilisele tasemele (7, 31)
	Aeg-ajalt	Hüponatreemia (20), suhkurtõbi (1,5,6)
	Harv	Metaboolne sündroom (30)
<i>Endokriinsed häired:</i>	Sage	Hüperprolaktineemia (17), üld-T ₄ taseme langus (23), vaba-T ₄ taseme langus (23), üld-T ₃ taseme langus (23), TSH taseme tõus (23)
	Harv	Vaba-T ₃ taseme langus (23), hüpotüreoidism
	Väga harv	Antidiureetilise hormooni ebaõige eritumine
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Sage	Hirmunenäod, suitsidaalsed mõtted ja käitumine (21)
	Harv	Uneskõndimine ja teised sarnased nähud
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Väga sage	Peapööritus (4, 17), unisuus (2, 17), peavalu, ekstrapüramidaalsed sümptomid (1, 22)
	Sage	Düsartria
	Aeg-ajalt	Krambid (1) Rahutute jalgade sündroom Tardiivne düskineesia (1, 6) Sünkoop (4, 17)
<i>Silma kahjustused:</i>	Sage	Nägemise hägunemine
<i>Südame häired:</i>	Sage	Tahhükardia (4) Palpitatsioonid (24)
	Aeg-ajalt	QT-pikenemine (1, 13, 19), bradükardia (33)
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Sage	Ortostaatiline hüpotensioon (4, 17)
	Harv	Venoosne tromboemboolia (1)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Sage	Düspnoe (24)
	Aeg-ajalt	Nohu

<i>Seedetrakti häired:</i>	Väga sage	Suukuivus
	Sage	Kõhukinnisus Düspepsia Oksendamine (26)
	Aeg-ajalt	Düsfaagia (8)
	Harv	Pankreatiit (1) Soolesulgus/iileus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Aeg-ajalt	Kusepeetus
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Sage	Alaniinaminotransferaasi (ALT) aktiivsuse tõus seerumis (3), gamma-GT kontsentratsiooni tõus veres (3)
	Aeg-ajalt	Aspartaattransferaasi (AST) aktiivsuse tõus seerumis (3)
	Harv	Ikterus (6), hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Väga harv	Angioödeem (6) Stevensi-Johnsoni sündroom (6)
	Teadmata	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, <i>erythema multiforme</i>
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga harv	Rabdomüolüüs
<i>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</i>	Teadmata	Vastsündinu ravimi ärajätusündroom (32)
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt	Seksuaalfunktsiooni häired
	Harv	Priapism, galaktorröa, rindade turse, menstruaaltsükli häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Väga sage	Ärajätusümptomid (1, 10)
	Sage	Kerge väsimus, perifeerne turse, ärritus, palavik
	Harv	Maligne neuroleptiline sündroom (1) Hüpotermia
<i>Uuringud:</i>	Harv	Veres kreatiinfosfokinaasi taseme tõus (15)

(1) vt lõik 4.4.

(2) Unisus võib ilmnedas esimesel kahel ravinädalal ja üldiselt möödub ravi jätkudes.

(3) Mõnedel kvetiapiini kasutanud patsientidel on täheldatud seerumis transaminaaside (ALT, AST) või gamma-GT kontsentratsiooni asümptomaatilist tõusu (normis oleva algväärtuse nihe tasemele, mis ületab normi ülemise piiri kolmekordselt). Selline tõus möödus enamasti kvetiapiini kasutamise jätkumisel.

(4) Nagu ka teiste alfa-1-adrenoretseptoreid blokeerivate omadustega antipsühhootikumide kasutamisel, võib ka kvetiapiiniga kaasnedas peapöörituse, tahhükardia ja mõnedel patsientidel teadvusekaotusega kulgev ortostaatiline hüpotensioon, eriti ravi alguses ravimi tiitrimise perioodil.

- (5) Olemasoleva suhkurtõve süvenemist on esinenud väga harva.
- (6) Loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb ainult ravimi turustamisjärgsetel andmetel.
- (7) Vähemalt ühel korral leitud veresuhkru väärtus üle 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) (ilma söömata) või üle 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) (eelnevalt söönud patsiendil).
- (8) Düsfagia sageduse tõus Se^roqueli rühmas võrreldes kontrollrühmaga ilmnes ainult bipolaarse depressiooni kliinilist^es uuringutes.
- (9) Kehakaalu tõus >7% algväärtusest. Esineb enamasti täiskasvanutel esimestel ravinädalatel.
- (10) Ägeda faasi monoravi kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles hinnati ravi katkestamisega kaasnevaid sümptomeid, ilmnesid järgmised ärajätusümptomid: unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peapööritus ja ärrituvus. Nende sümptomite sagedus vähenes oluliselt ühe nädala jooksul pärast ravi katkestamist.
- (11) Triglytseriidid ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (≥ 18 -aastased patsiendid) või ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (<18-aastased patsiendid) vähemalt ühel korral.
- (12) Kolesterool ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (≥ 18 -aastased patsiendid) või ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (<18-aastased patsiendid) vähemalt ühel korral. Väga sageli on registreeritud LDL-kolesterooli tõusu ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Kirjeldatud taseme tõusuga patsientidel oli keskmine muutus 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l)
- (13) vt tekst allpool.
- (14) Trombotsüütide arv $\leq 100 \times 10^9/l$ vähemalt ühel juhul.
- (15) Kliiniliste uuringute kõrvaltoimete teatiste alusel vere kreatiinfosfokinaasi tõus ei olnud seotud neuroleptilise maliigse sündroomiga.
- (16) Prolaktiini tase (>18-aastased patsiendid): >20 mikrogrammi/l (>869,56 pikomooli/l) meestel; >30 mikrogrammi/l (>1304,34 pikomooli/l) naistel sõltumata ajahetkest.
- (17) Võib põhjustada kukkumisi.
- (18) HDL-kolesterool: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) meestel või <50 mg/dl (1,282 mmol/l) naistel sõltumata ajahetkest.
- (19) Patsientide sagedus, kellel ilmnes QT nihe väärtustelt <450 msek väärtustele ≥ 450 msek, kusjuures tõus oli ≥ 30 msek. Kvetiapiini platseebo kontrolliga uuringutes oli kliiniliselt olulise tasemega nihkega patsientide keskmine hulk ning keskmine muutus sarnased kvetiapiini- ning kontrollrühmas.
- (20) Muutus tasemelt >132 mmol/l tasemele <132 mmol/l vähemalt ühel juhul.
- (21) Suitsidaalseid mõtteid ja käitumist on kirjeldatud kvetiapiinravi ajal ning vahetult pärast ravi katkestamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
- (22) Vt lõik 5.1
- (23) Hemoglobiin ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) meestel ja ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) naistel leiti 11% kvetiapiinravi kasutanud patsientidel vähemalt ühel korral kõikides, sealhulgas avatud uuringutes. Nendel patsientidel oli keskmine maksimaalne hemoglobiini taseme langus mõõdetuna ükskõik millisel ajal -1,5 g/dl.
- (24) Kirjeldatud tihti kõrvaltoimete kombinatsioonis, mis hõlmab tahhükardiat, peapööritust, ortostaatilist hüpotensiooni ja/või kaasuvat südame-veresoonkonna haigust.
- (25) Põhineb normis oleva algväärtuse nihkel potentsiaalselt kliiniliselt oluliseks väärtuseks mõõdetuna misiganes ajahetkel kõikides uuringutes. Nihe üld-T₄, vaba-T₄, üld-T₃ ja vaba-T₃ väärtustes on määratletud kui väärtus <0,8 x normi alumine piir (pmol/l) ja TSH nihe kui väärtus >5 mIU/l sõltumata ajahetkest.
- (26) Põhineb oksendamise juhtude sagenemisel eakate rühmas (>65-aastased).
- (27) Muutus neutrofiilide tasemelt $\geq 1,5 \times 10^9/l$ tasemele <0,5 x 10⁹/l mõõdetuna misiganes ajal ravi ajal.
- (28) Põhineb normis oleva algväärtuse nihkel potentsiaalselt kliiniliselt oluliseks väärtuseks mõõdetuna misiganes ajahetkel kõikides uuringutes. Nihe eosinofiilide tasemes on määratletud kui >1 x 10⁹ raku/l sõltumata ajahetkest.
- (29) Põhineb normis oleva algväärtuse nihkel potentsiaalselt kliiniliselt oluliseks väärtuseks mõõdetuna misiganes ajahetkel kõikides uuringutes. Nihe leukotsüütide tasemes on määratletud kui <3 x 10⁹ raku/l sõltumata ajahetkest.

- (30) Põhineb kõikidel metaboolse sündroomi kõrvaltoimete teadetal kõikidest kliinilistest uuringutest kvetiapiiniga.
- (31) Mõnedel patsientidel leiti kliinilistes uuringutes enam kui ühe metaboolse teguri (kehakaal, veresuhkur ja –lipiidid) halvenemine (vt lõik 4.4).
- (32) Vt lõik 4.6.
- (33) Võib tekkida ravi alguses ning olla seotud hüpotensiooni ja/või süngoobiga. Sagedus põhineb bradükardia ja sellega seotud sündmuste kui kõrvaltoime teadetal kõikides kvetiapiini uuringutes.

Neuroleptiliste ainete kasutamisel on väga harva teatatud QT-intervalli pikenemisest, ventrikulaarsest rütmihäirest, ebaselge põhjusega äkksurmast, südameseiskusest ning Torsades de Pointes'ist. Seda peetakse neuroleptikumide klassiefektiks.

Lapsed ja 10...17-aastased noorukid

Ülalkirjeldatud täiskasvanutel ilmnenud kõrvaltoimed võivad ilmned ka lastel ja noorukitel. Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mis laste ja 10...17-aastaste patsientide seas võivad ilmned sagedamini kui täiskasvanute seas või mida täiskasvanutel ei ole kirjeldatud.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($> 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($> 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$).
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i> Väga sage: söögiisu tõus
<i>Uuringud:</i> Väga sage: prolaktiini tõus (1), vererõhu tõus (2)
<i>Seedetrakti häired:</i> Väga sage: oksendamine
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i> Sage: riniit
<i>Närvisüsteemi häired:</i> Sage: süngoop
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i> Sage: ärrituvus (3)

- (1)- Prolaktiini tase (<18-aastastel patsientidel): >20 mikrogrammi/l ($>869,56$ pikomooli/l) noormeestel; >26 mikrogrammi/l ($>1130,428$ pikomooli/l) tütarlastel sõltumata ajahetkest. Prolaktiini taseme tõus >100 mikrogrammi/l ilmnis vähem kui 1% patsientidest.
- (2)- Kahes lühiajalises (3-6 nädalat) laste ja noorukite kontrollitud kliinilises uuringus täheldatud vererõhu normväärtuste muutused (vastavalt USA Rahvusliku Terviseinstituudi kriteeriumidele): tõus >20 mmHg (süstoolne) või >10 mmHg (diastoolne) sõltumata ajahetkest.
- (3)- Tähelepanu: sagedus on võrdne täiskasvanute kõrvaltoime sagedusega, kuid laste ja noorukite ärrituvust võib seostada teistsuguste kliiniliste järeloomjudega kui täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on üksikjuhudel teatatud 13,6-grammise üleannuse võtmisele järgnenud surmast. Turustamisjärgselt on teatatud 6 g kvetiapiini annuse võtmisele järgnenud surmast. Siiski on ägedate üleannustamiste korral patsiendid jäänud ka elama kuni 30 g kvetiapiini manustamisel. Turustamisjärgse kogemuse põhjal esineb väga harva ainult kvetiapiini üleannusest tingitud surma, koomat või QT-pikenemise juhtusid.

Eelnevalt teadaoleva raske kardiovaskulaarse haigusega patsientidel on tõusnud risk üleannustamisega seotud kõrvaltoimetele (vt lõik 4.4).

Üldiselt kuuluvad registreeritud üleannustamise nähtude hulka ravimi teadaolevate farmakoloogiliste toimete tugevnemist väljendavad sümptomid nagu unisus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon.

Kvetiapiinile ei ole spetsiifilist antidooti. Raske intoksikatsiooni korral tuleb kaaluda mitme ravimi koostoime võimalust ning sel juhul soovitatakse rakendada intensiivravi, k.a hapnikravi ning ventilatsiooni tagamine ning südameveresoonkonna seisundi püsiv jälgimine ja toetus. Publikatsioonides on kirjeldatud tõsiste KNS toimete, nagu kooma ja deliirium, vähenemist veenisiseses füstostigmiini (1...2 mg) manustamisel pideva EKG jälgimise all.

Üleannuse imendumise ennetamist ei ole uuritud, kaaluda tuleks maoloputust (teadvuseta patsiendi puhul pärast intubeerimist) ning aktiivsõe ja kõhulahtisti koosmanustamist.

Hoolikas meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma kuni patsiendi paranemiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antipsühhootilised ained

ATC-kood: N05AH04

Toimemehhanism

Kvetiapiin on atüüpiline antipsühhootiline aine. Kvetiapiin ning selle aktiivne metaboliit plasmast - norkvetiapiin toimivad neuromediaatorite retseptorite laia skaalasse. Kvetiapiin ja norkvetiapiin ilmutavad kõrgemat afiinsust serotoniini (5HT₂) ja dopamiini D₁- ja D₂retseptorite suhtes ajus. Kvetiapiin ei oma afiinsust norepinefriini transportijavalgu (NET) suhtes ning sel on nõrk afiinsus serotoniini 5HT_{1A} retseptorite suhtes, samal ajal kui norkvetiapiin omab kõrget afiinsust mõlema suhtes. Norkvetiapiini omadus pärssida NET ja selle osaline agonism 5HT_{1A} suhtes võib kaasa aidata Seroquelil antidepressiivsele toimele. Kvetiapiin ja norkvetiapiin omavad kõrget afiinsust histaminergiliste ja adrenergiliste alfa-1-retseptorite suhtes ning mõõdukat afiinsust adrenergiliste alfa-2-retseptorite suhtes. Kvetiapiin omab vähest või ei oma mingit afiinsust muskariinretseptorite suhtes, samal ajal kui norkvetiapiini afiinsus mitme muskariinretseptori alatüübi suhtes on mõõdukas kuni kõrge.

Farmakodünaamiline toime

Kvetiapiini efektiivsus on kinnitust leidnud antipsühhootilist aktiivsust uurivates, nt tingitud hoidumise katsetes. Ravim pärsib dopamiini retseptorite agonistide toimet mõõdetuna nii käitumuslikult kui elektrofüsioloogiliselt ja suurendab dopamiini metaboliitide kontsentratsiooni, mis on D₂-retseptori blokaadi neurokeemiliseks tõenduseks.

Ekstrapüramidaalnähtude sündroomi tekkevõimalust uurivate loomkatsete põhjal võib eristada kvetiapiini tüüpilistest antipsühhootikumidest ja liigitada selgelt atüüpiliste antipsühhootikumide hulka. Kroonilisel manustamisel ei põhjusta kvetiapiin dopamiin D₂-retseptorite ülitundlikkust. Toimivates dopamiini D₂-retseptoreid blokeerivates annustes põhjustab kvetiapiin ainult nõrka katalepsiat. Kroonilisel manustamisel on kvetiapiin näidanud selektiivsust limbilise süsteemi suhtes, põhjustades depolariseerivat blokaadi A10 mesolimbiliseses, mitte aga A9 nigrostriataalsetes dopamiinisaldavates neuronites.

Nii pärast akuutset kui ka kroonilist manustamist avaldab kvetiapiin minimaalset düstoonilist kalduvust haloperidooliga sensibiliseeritud või ravim-naivsetel *Cebus* ahvidel. (Vt lõik 4.8)

Kliiniline efektiivsus

Skisofreenia

Kolme platseebokontrolliga ravimuringu tulemused ei osutanud ühelegi erinevusele Seroqueli ja platseebo vahel EPS'i esinemissageduse ega kaasvalt manustatavate antikolinergiliste ainete vajaduse osas. Platseebokontrolliga uuring ei andnud kogu kasutatud SEROQUELi annusteskaala (75...750 mg/ööpäevas) ulatuses mingeid tõendeid EPS'i tekke tõenäosuse või kaasvalt manustatavate antikoliinergiliste ravimite vajaduse suurenemise kohta. Seroqueli pikaajaline efektiivsus skisofreenia retsidiivide ennetamises ei ole tõestatud pimendatud kliiniliste uuringutega. Skisofreenia patsiente hõlmavates avatud uuringutes osutus kvetiapiin efektiivseks kliinilise paranemise säilitamisel jätkuva ravi korral nendel patsientidel, kellel oli algselt tekkinud ravivastus. See viitab pikaajalisele efektiivsusele.

Bipolaarne häire

Neljas kontrollitud kliinilises uuringus, kus kasutati bipolaarse mania raviks Seroqueli annustes kuni 800 mg/ööpäevas, ei erinenud Seroqueli poolt põhjustatud EPS esinemissagedus ega vajadus antikolinergilise ravi järele platseebo omast.

Bipolaarse maniaga patsientidega läbiviidud uuringutes on Seroquel osutunud efektiivseks nii monoterapiiana kui mania sümptomite vastase lisaravimina.

Kahes monoterapia uuringus keskmise raskusega ja raskete mania episoodidega patsientide hulgas oli Seroquel mania sümptomite vähendamisel platseebost efektiivsem 3. ja 12. nädalal. Puuduvad pikaajalised uuringute andmed, mis tõestaksid Seroqueli efektiivsust järgnevate mania või depressiooni episoodide vältimisel. Andmed Seroqueli kohta manustatuna koos liitiumpreparaadi või naatriumvalproaadiga ägeda keskmise raskusega või raske mania episoodi raviks 3 ja 6 nädala jooksul on piiratud. Siiski on teada, et kombinatsioonravi taluti hästi. Andmed näitasid 3. nädalal lisanduvat toimet. Teises uuringus 6. nädalal lisanduvat toimet ei ilmnenu.

Seroquelile reageerinud patsientidel oli viimase ravinädala annus keskmiselt 600 mg ööpäevas ja 85% patsientidest manustas ravimit annuses 400...800 mg ööpäevas.

Neljas 8-nädalases platseebo kontrolliga kliinilises uuringus, mis hõlmas I ja II tüüpi bipolaarse häirega keskmise raskusega ning raskete depressiivsete episoodidega patsiente, oli Seroquel annuses 300 ja 600 mg oluliselt parem olulistest tulemusnäitajates: keskmine MADRS-skaala tulemuse paranemine ning vähemalt 50% MADRS kogupunktsümme paranemine võrreldes algtasemega. Toime ulatus ei erinenud 300 mg annust ning 600 mg annust saavate patsientide vahel.

Nendest platseebo kontrolliga uuringutest kahe pikendusfaasis ilmnes, et 300 mg või 600 mg annusega ravivastuse saanud patsientide pikaajaline ravi oli efektiivne depressiooni sümptomite, kuid mitte mania sümptomite osas.

Kahes retsidiivide ennetamise uuringus, kus mania, depressiooni või segatüüpi episoodidega patsientidel hinnati ravimi Seroquel koosmõju meeleolu stabiliseerivate ravimitega, pikendas Seroquel aega järgmise (depressiooni, segatüüpi või mania episoodi) retsidiivini paremini kui meeleolu stabiliseeriv ravim eraldi. Kvetiapiini manustati kaks korda päevas koguanuses 400...800 mg/ööpäevas kombineerituna liitiumpreparaadi või naatriumvalproaadiga.

6-nädalases randomiseeritud uuringus, milles uuriti liitiumi ja Seroquel XR kombinatsiooni võrdluses platseebo ja Seroquel XR kombinatsiooniga ägedat maniat põdevatel patsientidel, oli erinevus keskmises YMRS-skaala (ingl k Young Mania Rating Scale) tulemuse paranemises 2,8 punkti parem täiendavat liitiumi saavas rühmas; protsentuaalne erinevus ravile vastanute (50% paranemine algtasemest YMRS-skaalal) vahel oli 11% (79% täiendavat liitiumi saavas rühmas võrreldes 68% kontrollrühmas).

Kahes bipolaarse depressiooni patsientide hulgas tehtud kliinilises uuringus tõestati depressioonivastase toime püsivus. Uuringud algasid 8-nädalase kontrollitud ägeda faasiga, millele järgnes 26...52-nädalane kontrollitud säilitusfaas. Säilitusfaasi arvati patsiendid, kes olid ägeda faasi lõpuks stabiilsed. Mõlemas uuringus pikendas Seroquel aega järgmise (depressiooni, segatüüpi või mania episoodi) retsidiivini

paremini kui platseebo. Mõlema uuringu andmete summeerimisel ilmnes riski vähenemine 49%. Meeleoluhäire risk vähenes Seroqueli kasutamisel 41% võrra 300 mg annuse juures ning 55% võrra 600 mg annuse juures.

Ühes pikaajalises (ravi kestus kuni kaks aastat) retsidiivide ennetamise uuringus, mis viidi läbi mania, segatüüpi ja depressiooni episoodidega patsientide hulgas, leiti, et kvetiapiin pikendas aega mistahes meeleoluhäireni (mania, segatüüpi või depressioon) paremini kui platseebo I tüüpi bipolaarse häirega patsientidel. Meeleoluhäirega patsientide hulk oli 91 (22,5%) kvetiapiini rühmas, 208 (51,5%) platseebo rühmas ning 95 (26,1%) liitiumravi rühmas. Kvetiapiinile ravivastuse andnud patsientide kohta ilmnes, et üleminek liitiumravile ei olnud seotud aja pikenedamisega meeleoluhäire retsidiivini võrreldes patsientidega, kes jätkasid kvetiapiinravi.

Kliinilised uuringud on näidanud, et Seroquel manustatuna kaks korda ööpäevas skisofreenia ja mania näidustusel on efektiivne, ehkki tema poolväärtusaeg plasmas on 7 tundi. Positron-emissioon-tomograafia (PET) on kinnitanud, et kvetiapiin seondub serotoniini 5HT₂ ja dopamiini D₂ retseptoritega kuni 12 tundi. Ravimi annuste, mis ületaks 800 mg /ööpäevas, ohutust ning efektiivsust pole uuritud.

Kliiniline ohutus

Lühiajalistes platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes skisofreenia või bipolaarse mania diagnoosiga patsientidel oli ekstrapüramidaalsümptomite agregeeritud sagedus sarnane platseebole (skisofreenia: 7,8% kvetiapiini ja 8,0% kontrollrühmas; bipolaarne mania: 11,2% kvetiapiini ja 11,4% kontrollrühmas). Lühiajalistes platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes MDD või bipolaarse depressiooni diagnoosiga patsientidel täheldati ekstrapüramidaalsümptomite kõrgemat taset. Lühiajalistes platseebokontrolliga uuringutes bipolaarse depressiooni diagnoosiga patsientidel leiti, et ekstrapüramidaalsümptomite agregeeritud sagedus oli 8,9% kvetiapiinirühmas ja 3,8% kontrollrühmas. Lühiajalistes platseebokontrolliga monoravi kliinilistes uuringutes depressiooni diagnoosiga patsientidel oli ekstrapüramidaalsümptomite agregeeritud sagedus 5,4% Seroquel XR rühmas ja 3,2% kontrollrühmas. Lühiajalises platseebokontrolliga monoravi uuringus vanemaalistel depressiooni diagnoosiga patsientidel oli ekstrapüramidaalsümptomite agregeeritud sagedus 9,0% Seroquel XR rühmas ja 2,3% platseebo rühmas. Nii bipolaarse depressiooni kui depressiooni diagnoosi korral ei olnud üksikute kõrvaltoimete sagedus nt akatiisia, ekstrapüramidaalne häire, treemor, düskinesia, düstoonia, rahutus, tahtmatud lihastõmbused, psühhomotoorne hüperaktiivsus ja lihaskõvumus enam kui 4% kummaski ravirühmas.

Lühiajalistes (3...8 nädalat) kontrolliga uuringutes fikseeritud annustega (50...800 mg/ööpäevas) tõusis kvetiapiinravi saavatel patsientidel kehakaal keskmiselt 0,8 kg (50 mg/ööpäevas) kuni 1,4 kg (600 mg/ööpäevas), võrreldes 0,2 kg kontrollrühmas. Kvetiapiinravi saavate patsientide osakaal, kelle kehakaal tõusis $\geq 7\%$ kehakaalust oli 5,3% (50 mg/ööpäevas) kuni 15,5% (400 mg/ööpäevas) (väiksem tõus 600 mg ja 800 mg annuste korral), võrreldes 3,7% kontrollrühmas.

6-nädalases randomiseeritud uuringus, milles uuriti liitiumi ja Seroquel XR kombinatsiooni võrdluses platseebo ja Seroquel XR kombinatsiooniga ägedat maniati põdevatel patsientidel, ilmnes, et Seroquel XR ja liitiumi kombinatsiooni kasutamisel tekkis rohkem kõrvaltoimeid (63%, võrreldes 48% Seroquel XR ja platseebo korral). Ohutusalsed tulemused näitasid ekstrapüramidaalsümptomite suuremat sagedust: 16,8% täiendavat liitiumi saavas rühmas ja 6,6% kontrollrühmas, millest enamuse moodustasid treemori juhud, vastavalt 15,6% täiendavat liitiumi saavas rühmas ja 4,9% kontrollrühmas. Unisuse sagedus oli kõrgem Seroquel XR ja liitiumi rühmas (12,7%) võrreldes Seroquel XR ja platseebo rühmaga (5,5%). Lisaks ilmnes, et täiendavat liitiumi saavas rühmas oli rohkem kehakaalutõusuga ($\geq 7\%$) patsiente (8,0%) kui kontrollrühmas (4,7%).

Pikemaajalistes retsidiivi ennetuse uuringutes oli avatud uuringuperiood (4...36 nädalat), mille jooksul patsiente raviti kvetiapiiniga ning randomiseeritud ravita periood, mille jooksul patsiente randomiseeriti kvetiapiini- või platseeborühma. Kvetiapiinirühma randomiseeritud patsientide keskmine kehakaalu tõus avatud perioodi jooksul oli 2,56 kg ning randomiseeritud perioodi 48. nädalaks 3,22 kg võrreldes avatud

uuringuperioodiga. Kontrollrühma patsientide keskmine kehakaalu tõus avatud perioodi jooksul oli 2,39 kg ning randomiseeritud perioodi 48. nädalaks 0,89 kg võrreldes avatud uuringsperioodiga.

Dementsusega seotud psühhooisiga vanemaealiste patsientide seas teostatud platseebokontrolliga uurinutes ei erinenud haigestumus ajuveresoontega seotud kõrvaltoimetesse kvetiapiini- ning platseeborühma vahel.

Kõikides kontrollitud kliinilistes monoterapia uurinutes langes neutrofiilide väärtus alla $1,5 \times 10^9/l$ 1,9%-l patsientidest, kelle algne neutrofiilide väärtus oli vähemalt $1,5 \times 10^9/l$, võrreldes 1,5%-ga kontrollrühmas. Kvetiapiinravi saanud patsientidel täheldati sama sagedusega (0,2%) nihet vahemikku $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ kui kontrollrühmas. Kõikides kliinilistes uurinutes (platseebokontrolliga, avatud rühmadega, võrdlusravimiga) toimus kvetiapiinravi saanud patsientidel, kelle algne neutrofiilide väärtus oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, vähemalt üks kord neutrofiilide väärtuse nihe alla $1,5 \times 10^9/l$ 2,9% patsientidest; alla $0,5 \times 10^9/l$ 0,21% patsientidest.

Kvetaapiinravi oli seotud annusest sõltuvate türeoidhormooni taseme langustega. TSH muutus vastavalt 3,2% kvetiapiinravi rühmas ja 2,7% kontrollrühmas. Üksteisest sõltuvaid ja potentsiaalselt kliiniliselt olulisi T_3 , T_4 ja TSH muutusi esines nendes uurinutes harva. Kirjeldatud kilpnäärmehormooni taseme muutused ei olnud seotud kliinilisi sümptomeid andva hüpötüreoosiga.

Üld- ja vaba T_4 langus oli maksimaalne esimese kuue ravinädala jooksul, kusjuures pikaajalise ravi korral see enam ei langenud. Peaaegu 2/3 juhtudel kaasnes kvetiapiinravi lõpetamisega üld- ja vaba T_4 normaliseerumine, sõltumata ravi kestusest.

Kae/läätsehägusus

Kliinilises uurinutes, milles uuriti võrdlevalt Seroqueli (annus 200...800 mg/ööpäevas) ja risperidooni (annus 2...8 mg/ööpäevas) omadust tekitada kaed skisofreenia ja skisoafektiivse häirega patsientidel, leiti, et Seroquel (4%) ei tekitanud risperidoonist (10%) rohkem läätsehägusus astme (LOCS II standardid läätsetuumatumumisele, kortikaalsele ja tagumisele subkapsulaarsele alale) tõusu LOCS II (II Läätsähägusus klassifikatsioon) järgi kahe aasta jooksul. Vastav tähelepanek leidis kinnitust vähemalt 21 kuud eksponeeritud olnud patsientidel.

Lapsed ja noorukid (10...17-aastased)

Kliiniline efektiivsus

Seroqueli efektiivsust ja ohutust uuriti 3-nädalases kontrollitud uurinutes mania patsientidel (n=284 USA patsienti, 10...17-aastased). Ligikaudu 45% patsientidest oli kaasuvaks diagnoosiks ADHD. Lisaks viidi läbi 6-nädalane kontrollitud uurinute skisofreenia patsientidel (n=222, 13...17-aastased). Mõlemast uurinutest jäeti välja patsiendid, kellel teadaolevalt puudus ravivastus Seroquelile. Ravi Seroqueliga alustati annuses 50 mg ööpäevas, 2. päeval tõsteti seda 100 mg-ni ööpäevas, mille järel annus titreeriti eesmärknähtu (mania 400-600 mg/ööpäevas; skisofreenia 400-800 mg/ööpäevas) 100 mg annuste kaupa ööpäevas, mis olid jaotatud kahele või kolmele manustamiskorrale.

Mania uurinutes oli vähimruutude keskmine muutus algväärtusest YMRS koguskooris (aktiivravi ja platseeborühma vahe) -5,21 (Seroquel 400 mg/ööpäevas) ja -6,56 (Seroquel 600 mg/ööpäevas). Ravivastusega (YMRS paranemine $\geq 50\%$) patsientide hulk oli 64% 400 mg/ööpäevas annuse rühmas, 58% 600 mg/ööpäevas annuse rühmas ja 37% platseebo rühmas.

Skisofreenia uurinutes oli vähimruutude keskmine muutus algväärtusest PANSS koguskooris (aktiivravi ja platseeborühma vahe) -8,16 (Seroquel 400 mg/ööpäevas) ja -9,29 (Seroquel 800 mg/ööpäevas). Kvetaapiin madalas (400 mg/ööpäevas) ega kõrges (800 mg/ööpäevas) annuses ei osutunud efektiivsemaks platseebost, mõõdetuna ravivastusega ($\geq 30\%$ vähenemine algväärtusest PANSS koguskooris) patsientide hulga kaudu. Suuremad annused andsid tulemuseks madalama ravivastuse määra nii mania kui skisofreenia puhul.

Kolmandas lühiajalises platseebokontrolliga monoravi uuringus Seroquel XR-ga bipolaarse depressiooni diagnoosiga lastel ja noorukitel (10...17-aastased), ei ilmnenud ravimi efektiivsust.

Selles vanuserühmas puuduvad andmed toime säilitamise ja retsidiivide ennetamise kohta.

Kliiniline efektiivsus

Ülalkirjeldatud lühiajalistes pediaatrilistes uuringutes kvetiapiiniga oli ekstrapüramidaalsümptomite summeeritud sagedus skisofreenia uuringus 12,9% kvetiapiini ning 5,3% kontrollrühmas, bipolaarse mania uuringus 3,6% kvetiapiini ja 1,1% kontrollrühmas ja bipolaarse depressiooni uuringus 1,1% kvetiapiini ja 0% kontrollrühmas. Kehakaalutõus üle 7% algväärtusest ilmnis 17% patsientidest ravirühmas ja 2,5% kontrollrühmas skisofreenia ja bipolaarse mania uuringutes, samuti 12,5% ravirühmas ja 6% kontrollrühmas bipolaarse depressiooni uuringus. Suitsiidiga seotud sündmuste sagedus skisofreenia uuringus oli ravi- ja kontrollrühmas vastavalt 1,4% ja 1,3%; bipolaarse mania uuringus vastavalt 1,0% ja 0% ning bipolaarse depressiooni uuringus vastavalt 1,1% ja 0%. Samas uuringus ilmnis kahel patsiendil kaks lisasündmust uuringu pikendatud järelfaasis; üks patsientidest kasutas sel ajal kvetiapiini.

Pikaajaline efektiivsus

26-nädalasest avatud lühiajaliste uuringute pikendusfaasist (n=380 patsienti), milles kasutati Seroquel i paindlikku annustamist (400-800 mg/ööpäevas), saadi täiendavaid ohutusandmeid. Lastel ja noorukitel teatati vererõhu tõusust; lastel ja noorukitel ilmnis söögiisu tõus, ekstrapüramidaalsed sümptomid ja prolaktiini taseme tõus seerumis sagedamini kui täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Seoses kehakaalutõusu uuringutega: pikaajaliste kasvuga seotud muutuste sedastamiseks kasutati standardhälvet 0,5 ja enam kehamassiindeksi algväärtusest kliiniliselt olulise muutuse mõõdikuna; 18,3% vähemalt 26 nädalat kvetiapiinravi saavatest patsientidest täitsid selle kriteeriumi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kvetiapiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi ja metaboliseerub ulatuslikul määral. Toiduga manustamine ei mõjuta oluliselt kvetiapiini biosaadavust. Kvetiapiin seondub ligikaudu 83% ulatuses plasmavalkudega. Aktiivse metaboliidi norkvetiapiini tipmine püsiv molaarne kontsentratsioon pärast tasakaalu-kontsentratsiooni saavutamist moodustab 35% kvetiapiini omast. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on kvetiapiinil ja norkvetiapiinil vastavalt umbes 7 tundi ning 12 tundi.

Kvetiapiini ja norkvetiapiini farmakokineetika on lineaarne kogu soovitatava annuse lõikes. Kvetiapiini kineetika on meestel ja naistel sarnane.

Kvetiapiini keskmine kliirens vanuritel on ligikaudu 30...50% madalam kui täiskasvanuil vanuses 18...65 eluaastat.

Kvetiapiini keskmine plasmakliirens vähenes ligikaudu 25% võrra raskekujulise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m²) patsientidel, kuid kliirensi väärtused jäid normi piiresse. Vaba kvetiapiini keskmise molaarse annuse fraktsiooni ning norkvetiapiini eritub <5% uriiniga.

Kvetiapiin metaboliseerub maksas suurel määral. Radioaktiivselt märgistatud kvetiapiini eritus uriini ja väljaheitega muutumatult vähem kui 5%. Ligikaudu 73% radioaktiivsusest eritus uriiniga ja 21 % väljaheitega. Kvetiapiini keskmine plasmakliirens on maksakahjustusega patsientidel (alkohoolne tsirroos) vähenenud ligikaudu 25%. Kuna kvetiapiin lammutub eeskätt maksas, võib maksakahjustusega patsientidel eeldada kõrgeid plasmakontsentratsioone ja vajalikuks võib osutuda annuse kohaldamine (vt 4.2).

In vitro katsed tõestasid, et CYP3A4 on tähtsaim ensüüm, mis vastutab kvetiapiini metabolismi eest. Norkvetiapiin moodustub ning elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel.

On avastatud, et kvetiapiin ja mitmed tema metaboliidid (kaasa arvatud norkvetiapiin) on *in vitro* inimtsütokroom P450 1A2, 2C19, 2D6 ja 3A4 nõrgad inhibiitorid. *In vitro* ilmneb CYP pärssimine alles 5...50 korda kõrgema kontsentratsiooni juures kui see saavutatakse hariliku toimiva annuse (300...800 mg/ööpäevas) manustamisel inimestele. Tuginedes neile *in vitro* uuringute tulemustele, on ebatõenäoline, et kvetiapiini ja teiste ravimite koosmanustamine põhjustab kliiniliselt olulist teise ravimi tsütokroom P450-st vahendatud metabolismi pärssimist.

Lapsed ja noorukid (10...17-aastased)

Farmakokineetilised andmed pärinevad 9 10...12-aastaselt lapselt ning 12 noorukilt, kes said kvetiapiini säilitusravi annuses 400 mg kaks korda ööpäevas. Pärast tasakaalu-kontsentratsiooni saavutamist sarnanes kvetiapiini plasma kontsentratsioon lastel ja noorukitel (10...17-aastased) täiskasvanute omale, kuigi C_{max} olid täiskasvanutel registreeritud vahemiku ülaosas. Aktiivse metaboliidi, norkvetiapiini, AUC ja C_{max} olid täiskasvanute vastavatest näitajatest kõrgemad, vastavalt ligikaudu 62% (10...12-aastastel lastel) ja 49% (täiskasvanutel) ning 28% (13...17-aastastel noorukitel) ja 14% (täiskasvanutel).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda toksilisuse uuringud

Kvetiapiinil on madal äge toksilisus. Hiirtel ja rottidel pärast suukaudset (500 mg/kg) või intraperitoneaalset manustamist (100 mg/kg) tekkinud mürgistusnähud sarnanesid efektiivse antipsühhootikumi omadele ja sisaldasid motoorse aktiivsuse langust, ptoosi, tasakaalureflekside häirimist, vedelikku suu ümber ja krampe.

Kroonilise toksilisuse uuringud

Kvetiapiini korduval kasutamisel uuringutes rottide, koerte ja ahvidega ilmnisid eeldatavad antipsühhootiliste ravimite kõrvaltoimed (nt väikeste annuste kasutamisel unisus ja värin, suurte annuste manustamisel krambid).

D₂-dopamiinireseptorite blokeerimisest tingitud hüperprolaktineemia määr erines loomaliigiti, kuid oli enam väljendunud rottidel. 12-kuulises uuringus ilmnis rinnanäärme hüperplaasia, hüpofüüsi kaalu suurenemine, emaka kaalu vähenemine ja emasloomade pikkuse suurenemine.

Hiirtel, rottidel ja ahvidel ilmnisid pöörduvad maksa ehituse ja talitluse muutused, mis on kooskõlas maksaensüümide pärssimisega.

Kilpnäärme folliikulite hüpertroofia ja kaasnevad plasma kilpnäärmehormooni taseme muutused esinesid rottidel ja ahvidel.

Mitmete kudede (eriti kilpnäärme) pigmentatsiooniga morfoloogilisi ja talituslikke muutusi ei kaasnenud.

Koortel täheldati mööduvat südame löögisageduse tõusu, millega ei kaasnenud muutusi vererõhu väärtustes.

Taganurga katarakt, mida koortel pärast 6-kuulist ravi kvetiapiini annustega 100 mg/kg/päevas täheldati, seostub läätse toimuva kolesterooli sünteesi pärssimisega. *Cynomolgus* ahvidel (ravim annuses kuni 225 mg/kg/ööpäevas) ega närilistel sarnast toimet ei ilmnenu. Inimesel ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud ravimi kasutamise seotud sarvkesta muutusi (vt lõik 5.1).

Üheski toksilisusuuringus ei täheldatud neutrofiilide vähenemist ega agranulotsütoosi.

Kartsinogeensusuuringud

Emastel rottidel esines annuste 20, 75 ja 250 mg/kg/ööpäevas manustamisel rinnanäärme

hüperprolaktineemia pikemisest tulenev adenokartsinoomi esinemissageduse tõus.

Isastel rottidel (250 mg/kg/ööpäevas) ja hiirtel (250 ja 750 mg/kg/ööpäevas) esines kilpnäärme follikulaarrakuline adenoom, mis on kooskõlas teadaoleva näriliste-spetsiifilise türosiini ainevahetuse mehhanismiga.

Reproduktiooniuringud

Rottidel ilmnedid prolaktiini kontsentratsiooni tõusust tingitud kõrvaltoimed (isasloomade fertiilsuse vähenemine, pseudotiinus, diestruse pikenedamine, prekoitaalse intervalli vähenemine ja tiinuste arvu vähenemine). Nimetatud nähud ei ole hormonaalsüsteemide erinevuse tõttu inimestele otseselt olulised.

Kvetiapiinil puudub teratogeenne toime.

Mutageensusuuringud

Geneetilise toksilisuse uuringutes ei ole kvetiapiin osutunud mutageenseks ega klastogeenseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Povidoon

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumtärklisglükolaat tüüp A

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos 2910

Makrogool 400

Titaandioksiid E171

Kollane raudoksiid: 100 mg tablettides

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Säilitada originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 mg tablett on ümmargune, 8,5 mm läbimõõduga kollast värvi kaksikkumer ja kattekihiga.

200 mg tablett on ümmargune, 11 mm läbimõõduga valge kaksikkumer ja kattekihiga.

PVC/Al blisterpakendid. Blistrid on pakitud kartongist karpidesse.

100 mg tabletid: 30 või 60 tk pakendis.
200 mg tabletid: 30 või 60 tk pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca UK Ltd.
2 Kingdom Street,
London,
W2 6BD,
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Seroquel 100 mg: 257199
Seroquel 200 mg: 257099

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Seroquel 100 mg: 09.04.1999/27.06.2014
Seroquel 200 mg: 09.04.1999/27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014