

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
Seroquel XR, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Seroquel XR, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad 345,38 mg kvetiapiinfumaraati, mis vastab 300 mg kvetiapiinile.

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 49,31 mg laktoosmonohüdraati.

Seroquel XR, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad 460,50 mg kvetiapiinfumaraati, mis vastab 400 mg kvetiapiinile.

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 15,5 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Quetiapinum*

Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Seroquel XR, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on helekollast värvi ning ühel küljel on märgistus "XR 300".

Seroquel XR, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on valget värvi ning ühel küljel on märgistus "XR 400".

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Skisofreenia ravi.

Skisofreenia säilitusravi retsidiivide ennetamiseks.

Bipolaarse häirega seotud mania episoodide ravi.

Bipolaarse häirega seotud depressiivsete episoodide ravi.

Bipolaarse häire säilitusravi retsidiivide ennetamiseks.

Depressiooni lisaravi, kui monoteraapia antidepressandiga ei ole andnud optimaalset ravivastust (vt 5.1).

Ravi alustades tuleb arvesse võtta Seroquel XR ohutusandmeid (vt 4.4).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Igale näidustusele vastab erinev annustamisskeem. Seetõttu tuleb veenduda, et patsiendid saavad aru oma seisundile vastavast õigest annustamisest.

Seroquel XR toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette tuleb manustada üks kord ööpäevas, ilma toiduta (vähemalt üks tund enne söögikorda). Tabletid tuleb tervena alla neelata, neid ei tohi poolitada, närida ega purustada.

#### Täiskasvanud

**Skisofreenia ja bipolaarse häirega seotud mania episoodide ravis** on ööpäevane annus esimesel

ravipäeval 300 mg ja teisel ravipäeval 600 mg. Soovitatav ööpäevane annus on 600 mg, kliinilise vajaduse ilmnedes võib annust tõsta kuni 800 mg-ni ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja ravimtaluvusest võib annust kohandada vahemikus 400...800 mg/ööpäevas. Skisofreenia säilitusravis ei ole annuse kohandamine vajalik.

### **Bipolaarse häirega seotud depressiivsete episoodide ravi**

Seroquel XRi tuleb võtta enne magaminekut. Esimesel neljal ravipäeval on annustamine järgmine:

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

Soovitatav ööpäevane annus on 300 mg. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest võib Seroquel XR annust tõsta tasemele kuni 600 mg ööpäevas. Kvetiapiinil 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 ravitaluvusega, 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.

### **Depressiooni lisaravi**

SEROQUEL XRi tuleb võtta enne magaminekut. Esimesel neljal ravipäeval on annustamine järgmine:

1. päeval 50 mg,
2. päeval 50 mg,
3. päeval 150 mg,
4. päeval 150 mg.

Depressioonivastane toime ilmnes annuste korral 150 mg ja 300 mg/ööpäevas lisaravi lühiajalistes uuringutes (lisaks amitriptülliini, bupropiooni, tsitalopraami, duloksetiini, esitsitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini ja venlafaksiinile – vt lõik 5.1) ja 50 mg/ööpäevas lühiajalistes monoravi uuringutes. Kõrgemate annuste kasutamisel suureneb risk kõrvaltoimete tekkeks. Raviarst peab veenduma, et raviks kasutatakse madalaimat efektiivset annust, alustades 50 mg/ööpäevas. Annuse tõstmine kõrgemaks kui 150 mg või 300 mg ööpäevas peab tuginema konkreetse patsiendi seisundi hindamisel.

### **Üleminek Seroquel tablettidelt Seroquel XR toimeainet prolungeeritult vabastavatele tablettidele**

Patsiendid, kes saavad ravi kaks korda päevas ravimiga Seroquel, võivad mugavama annustamise eesmärgil üle minna ravile Seroquel XR toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega samas ööpäevases annuses. Vajalikuks võib osutada individuaalne annuse kohandamine.

### **Eakad patsiendid**

Nii nagu teisi antipsühhootikumide ja antidepressantide, tuleb ka Seroquel XRi manustada eakatele patsientidele ettevaatusega, eriti ravi alguses. Annuse tiitrimisaeg on pikem ja päevane annus madalam kui noorematel patsientidel. Kvetiapiini keskmine plasmakliirens oli eakatel langenud 30...50% võrreldes nooremate patsientidega. Eakatel tuleb ravi Seroquel XRiga alustada annusega 50 mg/ööpäevas. Annust tuleb iga päev suurendada 50 mg võrra kuni toimiva annuseni, sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest.

Depressiooni diagnoosiga eakatel patsientidel tuleb ravi alustada annusega 50 mg/ööpäevas esimesel kolmel päeval, tõstes annust 100 mg-ni/ööpäevas neljandal päeval ning 150 mg-ni/ööpäevas kaheksandal päeval. Raviks tuleb kasutada madalaimat efektiivset annust, alustades 50 mg/ööpäevas. Sõltuvalt konkreetse patsiendi seisundi vajadustest, kui annust tuleb tõsta kuni 300 mg-ni/ööpäevas, ei tohi seda teha enne 22. ravipäeva.

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

### **Lapsed ja noorukid**

Seroquel XR 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 annusega 50 mg/ööpäevas. Annust tuleb iga päev suurendada 50 mg kaupa kuni toimiva annuseni, sõltuvalt patsiendi ravivastusest ning taluvusest.

## **4.3 Vastunäidustused**

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

Tsütokroom P4503A4 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**

SEROQUEL XR on näidustatud skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooniga patsientidel, mistõttu tuleb tähelepanu pöörata ohutusalasale teabele, mis on seotud patsiendi diagnoosi ja manustatava annusega.

Puuduvad andmed pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta kasutamisel lisaravimina depressiooniga patsientidel, kuid pikaajalist efektiivsust ja ohutust on hinnatud monoravimina kasutamisel täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

### **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. Kliinilistes uuringutes on ilmnenud, et lisaks täiskasvanutel tuvastatud ohutusandmetele (vt lõik 4.8), tekkisid teatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel (söögiisu tõus, prolaktiinitaseme tõus, 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 kilpnäärmefunktsiooni testides muutusi.

Lisaks ei ole uuritud 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 ilmnas, 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, mida ravitakse SEROQUEL XRiga, on seotud suitsiidiga seotud juhtumite tõusnud riskiga. Lisaks võivad need seisundid kaasuda 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 ilmnas 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.

Lühemaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes depressiooniga patsientide hulgas ilmnas ravirühma noortel täiskasvanud patsientidel (alla 25-aastased) tõusnud risk suitsiidiga seotud sündmusteks võrreldes platseeboga (vastavalt 3,0% ja 0%). Depressiooniga patsientide kliinilistes uuringutes oli suitsiidiga seotud sündmuste sagedus alla 25-aastaste patsientide seas 2,1% (3/144) ravirühmas ning 1,3% (1/75) platseebo rühmas.

### **Unisus ja pearinglus**

Kvetiapiinravi on seostatud unisuse ja sellega seotud sümptomitega, nagu sedatsiooniga (vt lõik 4.8). Bipolaarse depressiooniga ja 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 ja depressiooniga 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.

### **Südameveresoonehaigused**

Kvetiapiini tuleb kasutada erilise tähelepanuga sellistel patsientidel, kes teadaolevalt põevad kardiovaskulaarset või tserebrovaskulaarset haigust või kellel esineb eelsoodumus hüpotensiooniks. Kvetiapiin võib esile kutsuda ortostaatilist hüpotensiooni, eriti ravi alguses ravimi tiitrimise perioodil;

selle esinemisel tuleb mõelda annuse vähendamisele või veelgi aeglasemale annuse muutmisele.

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Kuna antipsühhootikumide 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.

### **Krambihood**

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei täheldatud erinevust krambihoogude esinemissageduses kvetiapiiniga ravitud patsientidel ja neil, kes kasutasid platseebot. Nagu teiste antipsühhootikumide korral, soovitatakse ka kvetiapiini manustades olla eriliselt tähelepanelik, kui ravitakse varem krambihooge kogenud patsiente (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 sisalduse tõus veres. Sellisel juhul tuleb ravi kvetiapiiniga katkestada ja määrata vajalik ravi.

### **Neutropeenia ja agranulotsütoos**

Kvetiapiini lühiajalistes platseebokontrolliga monoravi kliinilistes uuringutes on infektsioonita patsientidel aeg-ajalt tekkinud raske 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).

### **Koostoimed**

Vt ka lõik 4.5.

Kvetiapiini plasmakontsentratsioon võib oluliselt langeda tugevate maksaensüümide indutseerijate (nt karbamasepiin või fenütoiin) kaasaval manustamisel ning see võib mõjutada kvetiapiinravi efektiivsust. Maksaensüümide indutseerivaid ravimeid kasutaval patsiendil võib ravi Seroquel XRiga alustada ainult juhul, kui Seroquel XR ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski, mis tekib maksaensüümide indutseerijatega ravi katkestamisel. Oluline on, et kõik maksaensüümide indutseerijate suhtes asetleidvad muutused toimuvad järk-järgult ning vajadusel asendatakse mitteindutseeriva ravimiga (nt naatriumvalproaat).

### **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 surmlõppede 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.

### **Lipiidid**

Kliinilistes uuringutes kvetiapiiniga on esinenud triglütseriidide, LDL-kolesterooli ja üldkolesterooli 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 ilmnes turustamisjärgselt juhtumeid, kus tekkis QT-intervalli pikenemine raviannuste juures (vt lõik 4.8) ning üleannustamisel (vt lõik 4.9). 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 eakatele, kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomiga, südamepuudulikkusega, südame hüpertroofiaga, hüpokaleemiaga või hüpomagneseemiaga patsientidele (vt lõik 4.5).

### **Ravi katkestamine**

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

### **Dementsusega seotud psühhosiga eakad patsiendid**

Seroquel XR ei ole näidustatud dementsusega seotud psühhosiga eakate patsientide raviks.

Mõnede atüüpiliste antipsühhootikumidega tehtud randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes on leitud ligikaudu kolmekordselt tõusnud risk tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks dementsedel patsientidel. Põhjust riski suurenemiseks ei ole kindlaks tehtud. Teiste antipsühhootikumide või teiste patsiendirühmade korral ei saa välistada suurenenud riski. Ravimit Seroquel XR on soovitatav ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad insuldi riskitegurid.

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 platseebokontrollitud kvetiapiini uuringus (n=710; keskmine vanus 83 aastat, vanusevahemik 56-99 aastat) oli suremus kvetiapiini kasutanutel 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 kõrge 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 soolemotorikat aeglustavat ravi ja/või ei teata oma kõhukinnisusest.

### **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.

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kvetiapiini primaarselt kesknärvisüsteemile suunatud toimete tõttu tuleb kvetiapiini kasutada ettevaatusega samaaegselt teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga.

Tsütokroom P450 alatüüp 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.

Kvetiapiini farmakokineetikaga seotud kliinilises uuringus suurenes kvetiapiini kliirens statistiliselt oluliselt, kui seda kasutati korduvalt enne karbamasepiini (teadaolev maksaensüümide indutseerija) ravi või ravi ajal. See põhjustas (AUC muutuse põhjal otsustades) kvetiapiini süsteemse saadavuse langust keskmiselt 13% võrreldes monoterapiiaga, kusjuures üksikutele patsientidele olid kõikumised suuremad. Selle koostoimega võib kaasneda plasmakontsentratsiooni langus, mis võib mõjutada Seroquel XR ravi efektiivsust. Kvetiapiini ja fenütoiini (mikrosomaalsete ensüümide indutseerija) samaaegne manustamine põhjustas kvetiapiini kliirensi suurenemise ligikaudu 450% võrra. Maksaensüümide indutseerivaid ravimeid kasutatavatel patsientidel võib ravi Seroquel XRga alustada ainult juhul, kui Seroquel XR ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski, mis tekib maksaensüümide indutseerija ärajätmisega. Oluline on, et kõik indutseerija suhtes asetleidvad muutused toimuksid järk-järgult ning vajadusel asendataks mitteindutseeriva ravimiga (nt naatriumvalproaat) (vt lõik 4.4).

Kvetiapiini farmakokineetika ei muutunud oluliselt antidepressantide imipramiini (teadaolev CYP2D6 inhibiitor) ega fluoksetiini (teadaolev CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitor) koosmanustamisel.

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud märkimisväärselt samaaegsel manustamisel antipsühhootikumide risperidooni või haloperidooliga. Kvetiapiini ja tioridasiini samaaegne manustamine põhjustas siiski kvetiapiini kliirensi tõusu ligikaudu 70%.

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused tsimetidiiniga samaaegsel manustamisel ei muutunud.

Liitiumi farmakokineetilised omadused kvetiapiiniga 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).

Samaaegsel kasutamisel naatriumvalproaadi ja kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud kliiniliselt oluliselt.

Formaalseid koostoimete uuringuid enamkasutatavate kardiovaskulaarsete ravimitega ei ole läbi viidud.

QT-intervalli piknemise oht suureneb kvetiapiini kooskasutamisel järgmiste ravimitega: QT-intervalli pikendavad ravimid (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, arseentrioksiid, halofantriin, levometadüülsetaat, mesoridasiin, tioridasiin, pimosiid, sparfloksatsiin, gatifloksatsiin, moksifloksatsiin, dolansetronmesülaat, mefloквиin, sertindool, tsisapriid) ja elektrolüütide häireid põhjustavad ravimid.

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 Fertiilsus, 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 Seroquel XR-i 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 kõrge 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 tähelepanunõudvate masinatega töötamise ja sõidukite juhtimise suhtes, kuni individuaalne vastuvõtlikkus kvetiapiinile on selgunud.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige sagedasemad kõrvalnähud kvetiapiini 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):

| <b>Organsüsteem</b>                    | <b>Esinemissagedus</b> | <b>Kõrvaltoime</b>  |
|--|------------------------|---|
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired:</b>   | 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)  |
| <b>Immuunsüsteemi häired:</b>          | Aeg-ajalt<br>Väga harv | Ülitundlikkus (k.a. allergilised nahareaktsioonid), anafülaktiline reaktsioon (6)   |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired:</b> | 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)  |
| <b>Endokriinsed häired:</b>            | Sage                   | Hüperprolaktineemia (17), üld-T4 taseme langus (23), vaba-T4 taseme langus (23), üld-T3 taseme langus (23), TSH taseme tõus (23)  |
|  | Harv                   | Vaba-T3 taseme langus (23), hüpötüreoidism  |
|  | Väga harv              | Antidiureetilise hormooni ebaõige eritumine   |
| <b>Psühhiaatrilised häired:</b>        | Sage                   | Hirmunenäod, suitsidaalsed mõtted ja käitumine (21)   |
|  | Harv                   | Uneskõndimine ja teised sarnased nähud  |
| <b>Närvisüsteemi häired:</b>           | Väga sage              | Peapööritus (4, 17),  |

|  |           |  |
|--|-----------|--|
|  |           | unigus (2, 17),<br>peavalu,<br>ekstrapüramidaalsed<br>sümptomid (1, 22)  |
|  | Sage      | Düsartria  |
|  | Aeg-ajalt | Krambid (1)<br>Rahutute jalgade sündroom<br>Tardiivne düskineesia (1, 6)<br>Sünkoop (4, 17)                        |
| <b>Silma kahjustused:</b>                                      | Sage      | Nägemise hägumine  |
| <b>Südame häired:</b>  | Sage      | Tahhükardia (4)<br>Palpitatsioonid (24)  |
|  | Aeg-ajalt | QT-pikenemine (1, 13, 19),<br>bradükardia (33)   |
| <b>Vaskulaarsed häired:</b>                                    | Sage      | Ortostaatiline hüpotensioon (4,<br>17)   |
|  | Harv      | Venoosne tromboemboolia (1)  |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja<br/>mediastiinumi häired:</b>   | Sage      | Düspnoe (24)   |
|  | Aeg-ajalt | Nohu   |
| <b>Seedetrakti häired:</b>                                     | Väga sage | Suukuivus  |
|  | Sage      | Kõhukinnisus<br>Düspepsia<br>Oksendamine (26)  |
|  | Aeg-ajalt | Düsfaagia (8)  |
|  | Harv      | Pankreatiit (1)<br>Soolesulgus/iileus  |
| <b>Neerude ja kuseteede häired:</b>                            | Aeg-ajalt | Kusepeetus   |
| <b>Maksa ja sapiteede häired:</b>                              | Sage      | Alaniinaminotransferaasi<br>(ALT) aktiivsuse tõus<br>seerumis (3),<br>gamma-GT kontsentratsiooni<br>tõus veres (3) |
|  | Aeg-ajalt | Aspartaattransferaasi (AST)<br>aktiivsuse tõus seerumis (3)  |
|  | Harv      | Ikterus (6),<br>hepatiit   |
| <b>Naha ja nahaaluskoe<br/>kahjustused:</b>                    | Väga harv | Angioödeem (6)<br>Stevensi-Johnsoni sündroom<br>(6)  |
|  | Teadmata  | Toksiline epidermaalne<br>nekrolüüs,<br>erythema multiforme  |
| <b>Lihaskoe ja sidekoe<br/>kahjustused</b>                     | Väga harv | Rabdomüolüüs   |
| <b>Rasedus, sünnitusjärgsed ja<br/>perinataalsed seisundid</b> | Teadmata  | Vastsündinu ravimi<br>äräjätusündroom (32)   |

|   |           |  |
|---|-----------|--|
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</b> | Aeg-ajalt | Seksuaalfunktsiooni häired   |
|   | Harv      | Priapism,<br>galaktorröa,<br>rindade turse,<br>menstruaaltsükli häired |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</b> | Väga sage | Ärajätusümptomid (1, 10)   |
|   | Sage      | Kerge väsimus,<br>perifeerne turse,<br>ärrituvus,<br>palavik           |
|   | Harv      | Maliigne neuroleptiline sündroom (1),<br>hüpotermia                    |
| <b>Uuringud:</b>                                      | 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<sup>o</sup>queli rühmas võrreldes kontrollrühmaga ilmnas ainult bipolaarse depressiooni kliinilist<sup>e</sup> uuringutes.
- (9) Kehakaalu tõus >7% algväärtusest. Esineb enamasti täiskasvanutel esimestel ravinädalatel.
- (10) Ägeda faasi monoravi kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles hinnati ravi katkestamisega kaasnevaid sümptomeid, ilmnasid järgmised ärajätusümptomid: unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peapööritus ja ärrituvus. Nende sümptomite sagedus vähenes oluliselt ühe nädala jooksul pärast ravi katkestamist.
- (11) Triglütseriidid  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) ( $\geq 18$ -aastased patsiendid) või  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (<18-aastased patsiendid) vähemalt ühel korral.
- (12) Kolesterool  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) ( $\geq 18$ -aastased patsiendid) või  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (<18-aastased patsiendid) vähemalt ühel korral. Väga sageli on registreeritud LDL-kolesterooli tõusu  $\geq 30$  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 msec väärtustele  $\geq 450$  msec, kusjuures tõus oli  $\geq 30$  msec. 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  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) meestel ja  $\leq 12$  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-T<sub>4</sub>, vaba-T<sub>4</sub>, üld-T<sub>3</sub> ja vaba-T<sub>3</sub> 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 10<sup>9</sup>/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 10<sup>9</sup> rakku/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 10<sup>9</sup> rakku/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 pikenedamisest, ventrikulaarsest rütmihäirest, ebaselge põhjusega äkksurmast, südameseiskest 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><br>Sage: riniit |
| <i>Närvisüsteemi häired:</i><br>Sage: süngoop                            |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:<br>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 ilmnes vähem kui 1% patsientidest.

(2)- Kahes lühiajalises (3-6 nädalat) laste ja noorukite kontrollitud kliinilises uuringus täheldatud vererõhu normväärtuste muutuseid (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 järelmõjudega kui täiskasvanutel.

### **Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes on üksikjuhtudel 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.

Teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel võib risk üleannustamisega seotud toimete tekkimiseks olla tõusnud (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 mürgistuse 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 veenisisesse füsostigmiini (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 (5HT<sub>2</sub>) ja dopamiini D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>retseptorite suhtes ajus. Kvetiapiin ei oma afiinsust norepinefriini transportijavalgu (NET) suhtes ning sel on nõrk afiinsus serotoniini 5HT<sub>1A</sub> retseptorite suhtes, samal ajal kui norkvetiapiin omab kõrget afiinsust mõlema suhtes. Norkvetiapiini omadus pärssida NET ja selle osaline agonism 5HT<sub>1A</sub> suhtes võib kaasa aidata Seroqueli 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 D<sub>2</sub>-retseptori blokaadi neurokeemiliseks tõenduseks.

Ekstrapüramidaalsündroomi (EPS) tekkevõimalust uurivate loomkatsete põhjal võib eristada kvetiapiini tüüpilistest antipsühhootikumidest ja liigitada selgelt atüüpiliste antipsühhootikumide hulka. Kroonilisel manustamisel ei põhjusta kvetiapiin dopamiini D<sub>2</sub>-retseptorite ülitundlikkust. Toimivates dopamiini D<sub>2</sub>-retseptoreid blokeerivates annustes põhjustab kvetiapiin ainult nõrka katalepsiat. Kroonilisel manustamisel on kvetiapiin näidanud selektiivsust limbilise süsteemi suhtes, põhjustades depolariseerivat blokaadi A10 mesolimbilises, mitte aga A9 nigrostriataalsetes dopamiinisisaldavates neuronites.

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

#### Kliiniline efektiivsus

##### **Skisofreenia**

Seroquel XR efektiivsus skisofreenia ravis on tõestatud ühes 6-nädalases kontrollitud uuringus DSM-IV kriteeriumidele vastava skisofreenia diagnoosiga patsientidel ning ühes Seroquelilt Seroquel XRile ülemineku uuringus ambulatoorsetel kliiniliselt stabiilsetel skisofreeniahaigetel. Esmaseks tulemusnäitajaks kontrollitud uuringus oli PANSS skaala punktisumma muutus võrreldes algtasemega. Seroquel XR 400, 600 ning 800 mg/ööpäevas andsid statistiliselt olulise psühhooosi sümptomide paranemise võrreldes platseboga. 600 mg ja 800 mg annusel oli tugevam toime kui 400 mg annusel.

6-nädalases ülemineku-uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks ravivastuseta patsientide hulk, st patsiendid, kes katkestasid uuringu ravivastuse puudumise tõttu või kelle PANSS skaala punktisumma suurenes mistahes ajal uuringu toimumise jooksul vähemalt 20% alates randomiseerimisest. Patsientidel, kelle seisund oli stabiliseerunud, kasutades Seroquelit annuses 400 kuni 800 mg, säilis stabiilne seisund ka üleminekul Seroquel XR ekvivalentsetele annustele.

Pikaajalises uuringus osutus Seroquel XR platseebost tõhusamaks haiguse retsidiveerumise ärahoidmisel 16 nädalat Seroquel XRi kasutanud stabiilsetel skisofreeniahaigetel. Pärast 6-kuulist ravi oli eeldatav retsidiivi tekkerisk Seroquel XR rühmas 14,3% ja kontrollrühmas 68,2%. Keskmise annuse suurus oli 669 mg. Kuni 9-kuulise ravi jooksul (mediaan 7 kuud) Seroquel XRga ei ilmnenud ohutusega seotud lisaleide. Täpsemalt, ekstrapüramidaalsümptomite ja kehakaalutõusuga seotud juhtude arv ei tõusnud Seroquel XR pikaajalisema ravi jooksul.

##### **Bipolaarne häire**

Kahes monoteeraapia uuringus keskmise raskusega ja raskete mania episoodidega patsientide hulgas oli Seroquel mania sümptomite vähendamisel platseebost efektiivsem 3. ja 12. nädalal. Seroquel XR oluline efektiivsus võrreldes platseboga ilmnis ka 3-nädalases lisauuringus. Seroquel XR annus oli vahemikus 400..800 mg/ööpäevas ning keskmine annus oli ligikaudu 600 mg/ööpäevas. 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 ilmnenud.

Kliinilises uuringus I ja II tüüpi bipolaarse häirega seotud depressiivse episoodiga patsientide hulgas oli Seroquel annuses 300 mg/ööpäevas MADRS kogupunktsümme vähendamisel platseebost parem.

Veel neljas 8-nädalises kliinilises uuringus kvetiapiiniga I ja II tüüpi bipolaarse häirega keskmise raskusega ja raske depressiivse episoodiga patsientide hulgas 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 platseebokontrollitud uuringutest kahe pikendusfaasis ilmnis, 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).

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 ilmnis, et üleminek liitiumravile ei olnud seotud aja pikenemisega meeleoluhäire retsidiivini võrreldes patsientidega, kes jätkasid kvetiapiinravi.

### **Depressioon**

Kahes lühiajalises (6 nädalat) uuringus, milles osalesid vähemalt ühe antidepressandi suhtes ebapiisava ravitulemusega patsiendid, kes kasutasid SEROQUEL XR annuses 150 mg ja 300 mg/ööpäevas lisaravina käimasolevale antidepressantravile (amitriptüliin, bupropioon, tsitalopraam, duloksetiin, esitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin või venlafaksiin), ilmnis, et SEROQUEL XR lisaravina oli parem antidepressandi monoravist, vähendades depressiooni sümptomeid ja andes tulemuse paranemise MADRS skaalal (keskmine muutus võrreldes platseeboga 2...3,3 punkti).

Puuduvad andmed pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta kasutamisel lisaravimina depressiooniga patsientidel, kuid pikaajalist efektiivsust ja ohutust on hinnatud monoravimina kasutamisel täiskasvanud patsientidel (vt allpool).

Järgmistes uuringutes teostati SEROQUEL XR monoravi, kuid SEROQUEL XR on siiski näidustatud ainult lisaravina:

Kolmes lühiajalises (kuni 8 nädalat) monoravi uuringus neljast leiti, et depressiooniga patsientidel oli

SEROQUEL XR annustes 50, 150 ja 300 mg/ööpäevas parem platseebost, vähendades depressiooni sümptomeid, mis väljendus MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) skaalal tulemuse paranemisena (keskmine muutus võrreldes platseeboga 2...4 punkti).

Avatud monoterapia retsidiivi ennetuse uuringus, milles osalesid depressiooniga patsiendid, kes olid stabiliseerunud SEROQUEL XR raviga vähemalt 12 nädalaks, randomiseeriti 52 nädalaks SEROQUEL XR üks kord ööpäevas saavasse rühma või platseebo rühma. Randomiseeritud faasi ajal oli SEROQUEL XR keskmine annus 177 mg/ööpäevas. Retsidiiv tekkis 14,2%-l ravirühmas ning 34,4%-l platseebo rühmas.

Lühiajalises (9-nädalises) uuringus depressiooniga mittedementsetel eakatel (66...89 aastat) patsientidel ilmnis, et vahemikus 50...300 mg/ööpäevas paindlikult annustatud SEROQUEL XR leevendas depressiooni sümptomeid platseebost paremini, hinnatuna MADRSS punktisumma suurenemisega (keskmine muutus võrreldes platseeboga -7,54). Selles uuringus said SEROQUEL XR rühma patsiendid 1.-3. päeval 50 mg/ööpäevas ning seda annust oli võimalik vastavalt ravivastusele ja taluvusele suurendada 4. päeval kuni 100 mg/ööpäevas, 8. päeval kuni 150 mg/ööpäevas ning edaspidi kuni 300 mg/ööpäevas. SEROQUEL XR keskmine annus oli 160 mg/ööpäevas. Välja arvatud ekstrapüramidaalsümptomide sagedus (vt 4.8 ja 'Kliiniline efektiivsus' allpool), oli eakate patsientide taluvus võrreldav täiskasvanud patsientide (18...65-aastased) omaga. Üle 75-aastaste randomiseeritud patsientide osakaal oli 19%.

### ***Kliiniline efektiivsus***

Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid skisofreenia ning bipolaarse mania diagnoosiga patsiente, oli ekstrapüramidaalsümptomite summaarne sagedus sarnane platseebole (skisofreenia: 7,8% kvetiapiini ja 8,0% kontrollrühmas; bipolaarne mania: 11,2% kvetiapiini ja 11,4% kontrollrühmas). Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid bipolaarse depressiooni ja depressiooni patsiente, tekkis ekstrapüramidaalsümptomeid enam kvetiapiinrühmas kui kontrollrühmas. Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid bipolaarse depressiooni diagnoosiga patsiente, oli ekstrapüramidaalsümptomite summaarne sagedus 8,9% kvetiapiini ja 3,8% kontrollrühmas. Lühiajalistes kontrollitud depressiooni monoravi uuringutes oli ekstrapüramidaalsümptomite summaarne sagedus 5,4% SEROQUEL XR rühmas ja 3,2% platseebo rühmas. Lühiajalistes kontrollitud depressiooniga eakaid patsiente hõlmavates monoravi uuringutes oli ekstrapüramidaalsümptomite summaarne sagedus 9,0% SEROQUEL XR rühmas ja 2,3% platseebo rühmas. Nii bipolaarse depressiooni kui depressiooni korral oli üksikute kõrvaltoimete esinemus (nt akatiisia, ekstrapüramidaalhäire, treemor, düskineesia, düstoonia, rahutus, tahtmatud lihastõmbused, psühhomotoorne hüperaktiivsus ja lihasriigiidus) üldiselt madal ja ei ületanud 4% üheski 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, ilmnis, 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 ilmnis, 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 uuringuperioodiga.

Dementsusega seotud psühhosiga vanemaeliste patsientide seas teostatud platseebokontrolliga uuringutes ei erinenud haigestumus ajuveresoontega seotud kõrvaltoimetesse kvetiapiini- ning platseeborühma vahel.

Kõikides kontrollitud kliinilistes monoterapia uuringutes 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 uuringutes (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 uuringutes harva. Kirjeldatud kilpnäärme hormooni 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 uuringus, 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 läätsehägususe astme (LOCS II standardid läätsetuumatumumisele, kortikaalsele ja tagumisele subkapsulaarsele alale) tõusu LOCS II (II Läätsähägususe 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 uuringus mania patsientidel (n=284 USA patsienti, 10...17-aastased). Ligikaudu 45% patsientidest oli kaasuvaks diagnoosiks ADHD. Lisaks viidi läbi 6-nädalane kontrollitud uuring skisofreenia patsientidel (n=222, 13...17-aastased). Mõlemast uuringust 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 eesmärknähtuseni (mania 400-600 mg/ööpäevas; skisofreenia 400-800 mg/ööpäevas) 100 mg annuste kaupa ööpäevas, mis olid jaotatud kahele või kolmele manustamiskorrale.

Mania uuringus 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 uuringus 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 ravivastusemäära nii mania kui skisofreenia puhul.

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

Selles vanuserühmas puuduvad andmed toime säilitamise ja retsidiivide ennetamise kohta.

#### Kliiniline efektiivsus

Ülalkirjeldatud lühiajalistes pediatrilistes 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

### Imendumine

Kvetiapiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Seroquel XR manustamisel saabub kvetiapiini ja norkvetiapiini maksimaalne plasma kontsentratsioon ( $T_{max}$ ) ligikaudu 6 tundi pärast manustamist. Aktiivse metaboliidi norkvetiapiini maksimaalne molaarne kontsentratsioon pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist moodustab 35% kvetiapiini omast.

Kvetiapiini ja norkvetiapiini farmakokineetika on lineaarne ja proportsionaalne annustega kogu soovitatavate annuste vahemikus (kuni 800 mg üks kord päevas). Üks kord päevas manustatud Seroquel XR kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) on võrreldav kaks korda päevas manustatava kvetiapiininfumaraadi (Seroquel) sama väärtusega, kuid maksimaalne plasma kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) on stabiilses seisundis 13% madalam. Seroquel XR manustamisel on norkvetiapiini AUC 18% madalam võrreldes Seroqueliga.

Toidu mõju kvetiapiini biosaadavusele hindavas uuringus leiti, et kõrge rasvasisaldusega toit suurendab annuses 50 mg ja 300 mg manustatud Seroquel XRi  $C_{max}$  ja AUC väärtusi statistiliselt oluliselt, vastavalt ligikaudu 50% ning 20%. Madala rasvasisaldusega toit seevastu  $C_{max}$  ja AUC-väärtusi ei mõjutanud. Seroquel XRi on soovitatav manustada üks kord päevas ilma toiduta.

### Jaotumine

Kvetiapiin seondub ligikaudu 83% ulatuses plasmavalkudega.

### Metabolism

Kvetiapiin metaboliseerub suurel määral maksas. Uriini ja väljaheitega eritub muutumatult vähem kui 5% radioaktiivselt märgistatud kvetiapiini.

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

Kvetiapiin ja mitmed tema metaboliidid (kaasaarvatud norkvetiapiin) osutusid *in vitro* inimtsütokroom P450 isoensüümide 1A2, 2C19, 2D6 ja 3A4 nõrkadeks inhibiitoriteks. *In vitro* ilmneb CYP pärssimine alles 5...50 korda kõrgema kontsentratsiooni juures kui see saavutatakse soovitatava 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 poolt vahendatud metabolismi pärssimist. Loomkatsetest ilmneb, et kvetiapiin võib indutseerida tsütokroom P450 ensüüme. Psühhootilistel patsientidel läbiviidud spetsiaalses koostoitmete uuringus ei leitud tsütokroom P450 aktiivsuse tõusu.

### Eliminatsioon

Kvetiapiini ja norkvetiapiini poolväärtusajad plasmas on vastavalt ligikaudu 7 ja 12 tundi. Ligikaudu 73% radioaktiivsest ravimist eritus uriiniga ja 21 % väljaheitega. Vähem kui 5% kogu radioaktiivsest ravimist eritus muutumatul kujul. Molaarselt arvatuna eritub uriiniga vähem kui 5% vabast kvetiapiinist ja inimese plasmas leiduvast aktiivsest metaboliidist norkvetiapiinist.

### Patsientide erirühmad

#### Sugu

Kvetiapiini farmakokineetika on meestel ja naistel sarnane.

#### Eakad patsiendid

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

#### Neerupuudulikkus

Kvetiapiini keskmine plasma kliirens vähenes ligikaudu 25% raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirens vähem kui 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), kuid indiviiditi on kliirensi väärtused samas vahemikus, mis neerupuudulikkuseta isikutel.

#### Maksapuudulikkus

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 osutada annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

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

Farmakokineetilised andmed pärinevad 9 10...12-aastastelt lastelt ning 12 noorukitelt, kes said kvetiapiini säilitusravi (Seroquel) annuses 400 mg kaks korda ööpäevas. Pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist sarnanes kvetiapiini plasma kontsentratsioon lastel ja noorukitel (10...17-aastased) täiskasvanute omale, kuigi C<sub>max</sub> olid täiskasvanutel registreeritud vahemiku ülaosas. Aktiivse metaboliidi, norkvetiapiini, AUC ja C<sub>max</sub> olid täiskasvanute vastavatest näitajatest kõrgemad, vastavalt ligikaudu 62% (10...12-aastastel lastel) ja 49% (täiskasvanutel) ning 28% (13...17-aastastel noorukitel) ja 14% (täiskasvanutel).

SEROQUEL XR kasutamise kohta lastel ja noorukitel puuduvad andmed.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

*In vitro* ja *in vivo* teostatud genotoksilisuse uuringutes ei ilmnenud genotoksilisust. Kliiniliselt olulise

annuse kasutamisel leiti katseloomadel järgmiseid hälbeid, mis pikaajalistes kliinilistes uuringutes ei ole siiski veel kinnitust leidnud:

Rottidel ilmnes pigmendi depositsioon kilpnäärmes; makaakidel ilmnes kilpnäärmerakkude follikulaarne hüpertroofia, plasma T<sub>3</sub> taseme langus, hemoglobiini kontsentratsiooni langus, valge- ja punaliblede arvu vähenemine; koertel leiti lüüsi hägustumine ja kaed.

Arvestades neid leide, peab kvetiapiinravi määramisel kaaluma riski ja kasu suhet.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Naatiumtsitraat

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Hüpromelloos 2208

#### Tableti kate

Hüpromelloos 2910

Makrogool 400

Titaandioksiid E171

Kollane raudoksiid: 300 mg tablettides

### 6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC+PCTFE/Al blisterpakendid. Blistrid on pakitud kartongist karpidesse.

Pakendites on:

| Tableti suurus         | Karbi sisu   | Blister   |
|------------------------|--------------|---|
| 300 ja 400 mg tabletid | 10 tabletti  | 1 blister, mis sisaldab 10 tabletti             |
| 300 ja 400 mg tabletid | 60 tabletti  | 6 blisterit, mis sisaldavad igaüks 10 tabletti  |
| 300 ja 400 mg tabletid | 100 tabletti | 10 blisterit, mis sisaldavad igaüks 10 tabletti |

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Versioon 17

Ravimiametis kinnitatud

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Seroquel XR 300 mg: 565007  
Seroquel XR 400 mg: 565207

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Seroquel XR 300 mg: 14.12.2007/30.11.2012  
Seroquel XR 400 mg: 14.12.2007/30.11.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014