

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quetiapine Teva, 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Quetiapine Teva, 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Quetiapine Teva, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Quetiapine Teva, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 50 mg tablett sisaldab 50 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)
Üks 200 mg tablett sisaldab 200 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)
Üks 300 mg tablett sisaldab 300 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)
Üks 400 mg tablett sisaldab 400 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)
INN. *Quetiapinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

50 mg: pruunid kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega ligikaudu 6,5 mm x 16,3 mm, mille ühele küljele on sisse pressitud „Q 50“ ja teine külg on sile.
200 mg: kollased kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega ligikaudu 6,8 mm x 16,5 mm, mille ühele küljele on sisse pressitud „Q 200“ ja teine külg on sile.
300 mg: helekollased kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega ligikaudu 6,8 mm x 17,1 mm, mille ühele küljele on sisse pressitud „Q 300“ ja teine külg on sile.
400 mg: valged kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega ligikaudu 7,6 mm x 19,0 mm, mille ühele küljele on sisse pressitud „Q 400“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skisofreenia, sh:

- retsidiivide ennetamine stabiilsetel skisofreeniahaigetel, kelle säilitusraviks on kasutatud kvetiapiini.

Bipolaarne häire, keskmise raskusega kuni raske mania episood.

Bipolaarne häire, depressiooni episood.

Bipolaarse häire retsidiivide ennetamine patsientidel, kellel mania või depressiooni episood on allunud kvetiapiinravile.

Depressiooni täiendravi, kui monoteeraapia antidepressandiga ei ole andnud optimaalset ravivastust (vt lõik 5.1). Enne ravi alustamist tuleb arvesse võtta kvetiapiini ohutusprofiili (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Iga näidustuse puhul on erinevad annustamisskeemid. Seetõttu tuleb patsientidele kindlasti anda selged annustamisjuhised vastavalt nende seisundile.

Kvetiapiini võetakse üks kord ööpäevas, ilma toiduta. Tabletid tuleb tervelt alla neelata, neid ei tohi poolitada, närida ega purustada.

Täiskasvanud

Skisofreenia ja bipolaarse häirega kaasneva mõõduka kuni raske mania episoodide ravi

Kvetiapiini tuleb võtta vähemalt üks tund enne sööki. Ravi alustamisel on ööpäevane annus esimesel ravipäeval 300 mg ja teisel ravipäeval 600 mg. Soovitatav ööpäevane annus on 600 mg, kuid kliinilisel vajadusel võib annust suurendada 800 mg-ni ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest tuleb annust kohandada annusevahemikus 400 mg kuni 800 mg ööpäevas. Skisofreenia säilitusravi puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Bipolaarse häirega kaasnevate depressiooni episoodide ravi

Kvetiapiini võetakse enne magamaminekut. Esimesel neljal ravipäeval on ööpäevane koguanus järgmine: 50 mg (1. päev), 100 mg (2. päev), 200 mg (3. päev) ja 300 mg (4. päev). Soovitatav ööpäevane annus on 300 mg. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud 600 mg grupis täiendavat kasu võrreldes 300 mg grupiga (vt lõik 5.1). Üksikute patsientide puhul võib olla kasu annusest 600 mg. Suuremaid annuseid kui 300 mg tohivad määrata vaid bipolaarse häire ravis kogenud arstid. Kliinilistest uuringutest nähtub, et üksikutel patsientidel võib taluvusprobleemide korral vähendada annust kuni 200 mg-ni.

Bipolaarse häire retsidiivide ennetamiseks

Patsientidel, kellel esines ravivastus ägeda bipolaarse häire ravile kvetiapiiniga, tuleb bipolaarse häirega seotud mania, depressiooni või segaepisoodide retsidiivide ärahoidmiseks jätkata sama kvetiapiini annusega, mis võetakse enne magamaminekut. Sõltuvalt ravivastusest ja konkreetse patsiendi taluvusest võib kvetiapiini annust kohandada annusevahemikus 300 mg kuni 800 mg ööpäevas. On tähtis, et säilitusravis kasutatakse väikseimat toimivat annust.

Depressiooni täiendravi

Kvetiapiini tuleb võtta enne magamaminekut. Ravi algul on ööpäevane annus: 50 mg 1. ja 2. päeval ning 150 mg 3. ja 4. päeval. Depressioonivastast toimet täheldati lühiajalistes täiendravi uuringutes (lisaks amitriptüliini, bupropiooni, tsitalopraami, duloksetiini, esitsitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini ja venlafaksiinile - vt lõik 5.1) annuste 150 mg ja 300 mg ööpäevas puhul ja lühiajalistes monoterapia uuringutes 50 mg ööpäevase annuse puhul. Suuremate annuste puhul esineb suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks. Seetõttu peavad arstid tagama, et raviks kasutatakse väikseimat toimivat annust, alustades annusega 50 mg ööpäevas. Vajadus suurendada annust 150 mg-lt 300 mg-ni ööpäevas peab tulenema hinnangust konkreetse patsiendi seisundile.

Üleviimine kvetiapiini toimeainet kiiresti vabastavate tablettidelt

Patsiendid, kes saavad käesolevalt ravi kvetiapiini toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega, mida manustatakse mitu korda ööpäevas, võib üle viia Quetiapine Teva samaväärsele annusele, mida võetakse üks kord ööpäevas. Vajalikuks võib osutada individuaalne annuse kohandamine.

Eakad

Sarnaselt teistele antipsühhootikumidele ja antidepressantidele, tuleb olla ettevaatlik, kui kvetiapiini kasutatakse eakatel, eriti ravi alguses. Võimalik, et kvetiapiini annuse tiitrimise kiirus ja ööpäevased raviannused on väiksemad, kui need, mida kasutatakse nooremate patsientide puhul. Võrreldes nooremate patsientidega vähenes eakatel kvetiapiini kliirens plasmast 30% kuni 50% võrra. Eakatel patsientidel alustatakse ravi annusega 50 mg ööpäevas. Sõltuvalt konkreetse patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada 50 mg kaupa ööpäevas kuni toimiva annuseni.

Depressiooni diagnoosiga eakatel patsientidel tuleb ravi alustada annusega 50 mg ööpäevas esimesel kolmel päeval, suurendades seda 100 mg-ni ööpäevas neljandal päeval ja 150 mg-ni ööpäevas kaheksandal päeval. Kasutada tuleb vähimat toimivat annust, alustades annusest 50 mg ööpäevas. Kui konkreetse patsiendi seisundile antud hinnangu põhjal on annust vaja suurendada 300 mg-ni ööpäevas, ei tohi seda teha varem kui 22. ravipäeval.

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

Lapsed ja noorukid

Kvetiapiini ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed, mis toetaksid selle kasutamist antud vanuserühmas. Platseebokontrolliga kliinilistest uuringutest kättesaadavad andmed on esitatud lõikudes 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annust vaja kohandada.

Maksakahjustus

Kvetiapiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Seetõttu tuleb kvetiapiini kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel teadaolevalt esineb maksakahjustus, seda eriti algsel annustamisperioodil. Maksakahjustusega patsientidel alustatakse ravi annusega 50 mg ööpäevas. Sõltuvalt konkreetse patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada 50 mg kaupa ööpäevas kuni toimiva annuseni.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna kvetiapiin on näidustatud skisofreenia ja bipolaarse häire raviks ning depressiooniga patsientide täiendraviks, tuleb arvesse võtta patsiendi diagnoosile ja manustatavale annusele vastavat ohutusprofiili.

Pikaajalist ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud depressiooniga patsientide täiendravi puhul, kuid seda on hinnatud täiskasvanud patsientide monoterapia puhul (vt lõik 5.1).

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

Kvetiapiini ei soovitata kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed, mis toetaksid ravimi kasutamist antud vanuserühmas.

Kvetiapiini kliinilistes uuringutes on ilmnenu, et lisaks täiskasvanutel tuvastatud ohutusprofiilile (vt lõik 4.8) tekkisid teatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel (söögiisu tõus, prolaktiini taseme tõus seerumis, oksendamine, riniit ja sünnikoop) või olid laste ning noorukite jaoks teistsuguse tähendusega (ekstrapüramidaalsed häired) ning teatati ühest kõrvaltoimest, mida varasemates täiskasvanuid hõlmanud uuringutes ei olnud tekkinud (vererõhu tõus). Lastel ja noorukitel on täheldatud ka muutusi kilpnäärme funktsiooni analüüsides.

Lisaks ei ole uuritud pikaajalise kvetiapiinravi (enam kui 26 nädalat) ohutust ja toimet kasvule ning küpsemisele. Puuduvad andmed pikaajalise toime kohta kognitiivsele ja käitumuslikule arengule.

Skisofreenia, bipolaarse mania ja bipolaarse depressiooni diagnoosiga lapsi ja noorukeid hõlmanud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ilmnes, et ekstrapüramidaalseid sümptomeid (EPS) esines kvetiapiini rühmas sagedamini kui kontrollrühmas (vt lõik 4.8).

Suitsiid/suitsidaalsed mõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsidaalsete mõtete, enesevigastamise ja suitsiidide (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud riskiga. Risk püsib arvestatava remissiooni saabumiseni. Kuna paranemine võib

saabuda hiljem kui ravi esimestel nädalatel, tuleb patsiente selle ajani hoolikalt jälgida. Üldine kliiniline kogemus näitab, et paranemise algstaadiumis võib suitsiidirisk suureneda.

Lisaks peavad arstid arvestama võimaliku suitsiidiga seotud juhtumite riskiga kvetiapiinravi järsu lõpetamise järgselt, mille põhjuseks on ravitava haiguse teadaolevad riskitegurid.

Ka teiste psühhiaatriliste haigustega, mille raviks kvetiapiini välja kirjutatakse, võib kaasneda suitsiidiga seotud juhtumite riski suurenemine. Lisaks võivad need seisundid esineda samaaegselt depressiooni episoodidega. Seetõttu tuleb teiste psühhiaatriliste haigustega patsientide ravimisel rakendada samasuguseid ettevaatusabinõusid nagu depressiooni episoodiga patsientide ravimisel.

Patsientidel, kellel on anamneesis suitsiidiga seotud juhtumeid või kellel enne ravi alustamist esineb olulisel määral suitsiidimõtteid, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõtete tekkeks ja suitsiidikatseteks, mistõttu neid tuleb ravi jooksul hoolikalt jälgida. Täiskasvanud, psühhiaatrilise häirega patsientidel läbi viidud antidepressantide platseebokontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüs näitas, et antidepressante saavate patsientide suitsidaalse käitumise risk oli platseeboga võrreldes suurem neil patsientidel, kes olid nooremad kui 25-aastased.

Medikamentoosse raviga (eriti ravi alguses ja annuse muutmisel) peab kaasnema patsientide hoolikas jälgimine, eeskätt kõrge riskiga patsientide puhul. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida patsienti mistahes kliinilise halvenemise, suitsidaalse käitumise või mõtete ja käitumise ebatavaliste muutuste suhtes, pöördudes otsekohe abi saamiseks arsti poole, kui need sümptomid tekivad.

Lühiajalistes platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes depressiooni episoodiga bipolaarset häiret põdevatel patsientidel täheldati suitsiidiga seotud juhtude suurenenud riski kvetiapiinravi saavate alla 25-aastaste noorte täiskasvanute seas võrreldes platseeborühmaga (vastavalt 3,0% ja 0%).

Depressiooniga patsientide kliinilistes uuringutes oli suitsiidiga seotud juhtumite esinemissagedus noortel täiskasvanud patsientidel (alla 25-aastastel) kvetiapiini rühmas 2,1% (3/144) ja platseeborühmas 1,3% (1/75).

Ekstrapüramidaalsed sümptomid

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täiskasvanud patsientidel, kellel raviti bipolaarse häirega seotud depressiooni episoodi või depressiooni, kaasnes kvetiapiiniga ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissageduse suurenemine platseeboga võrreldes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Kvetiapiini kasutamist on seostatud akatiisia kujunemisega, millele on iseloomulikud subjektiivselt ebameeldiv või häiriv rahutus ja vajadus sageli liigutada koos võimetusega rahulikult paigal istuda või seista. See esineb kõige tõenäolisemalt esimestel ravinädalatel. Patsientidele, kellel tekivad need sümptomid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Tardiivne düskineesia

Kui tekivad tardiivse düskineesia nähud ja sümptomid, tuleb kaaluda kvetiapiini annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Tardiivse düskineesia sümptomid võivad süveneda (või hoopis ilmnedagi) pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.8).

Unisus ja pearinglus

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

Bipolaarse depressiooni ja depressiooniga patsientide ravi kliinilistes uuringutes tekkis patsientidel unisus tavaliselt ravi esimese kolme päeva jooksul ning oli tavaliselt kerge või keskmise raskusega. Bipolaarse häirega patsiendid ja depressiooniga patsiendid, kellel esineb tugev unisus, võivad vajada sagedasemat kontakti arstiga vähemalt 2 nädala jooksul alates unisuse tekkimisest või kuni sümptomid kaovad ning vajalik võib olla isegi ravi katkestamise kaalumine.

Kvetiapiinravi on seostatud ortostaatilise hüpotensiooni ja sellest tingitud pearinglusega (vt lõik 4.8), mis nagu unisuski algab tavaliselt algsel annuse tiitrimise perioodil. See võib suurendada olmeõnnetuste (kukkumised) esinemissagedust, eeskätt eakate vanuserühmas. Seetõttu tuleb patsientidel soovitada olla ettevaatlik, kuni nad teavad, milline on ravimi võimalik mõju.

Südameveresoonkond

Teadaoleva südameveresoonkonna haigusega, ajuveresoonkonna haigusega või muude hüpotensiooni soodustavate seisunditega patsiendid peavad kvetiapiini kasutama ettevaatusega. Kvetiapiin võib põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni eeskätt algsel annuse tiitrimise perioodil ja seetõttu tuleb vastavate sümptomite ilmnemisel kaaluda annuse vähendamist või aeglasemat suurendamist. Olemasoleva südameveresoonkonna haigusega patsientidel võib kaaluda aeglasemat annuse suurendamise skeemi.

Krambid

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei leitud kvetiapiinravi saanud patsientidel, võrreldes platseeboga mingit erinevust krampide esinemissageduses. Puuduvad andmed krampide esinemissagedusest patsientidel, kellel on anamneesis krambid. Sarnaselt teistele antipsühhootikumidele on soovitatav ettevaatus, kui ravitakse patsiente, kellel on anamneesis krambid (vt lõik 4.8).

Maliigne neuroleptiline sündroom

Antipsühhootilise raviga, sh kvetiapiiniga, on seostatud maliigset neuroleptilist sündroomi (vt lõik 4.8). Kliiniliselt väljendub see hüpertermia, muutunud vaimse seisundi, lihasjäikuse ja autonoomse ebastabiilsusena ning kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemisena. Sel juhul tuleb kvetiapiinravi lõpetada ja määrata sobiv medikamentoosne ravi.

Raske neutropeenia

Kvetaapiini kliinilistes uuringutes on aeg-ajalt teatatud raskest neutropeeniast (neutrofiilide arv $<0,5 \times 10^9/l$). Enamus raske neutropeenia juhte esines kvetiapiinravi esimese paari kuu jooksul. Kindlat seost annusega ei ole täheldatud. Turuletulekujärgsete andmete järgi lahenesid leukopeenia ja/või neutropeenia pärast kvetiapiinravi katkestamist. Võimalikeks neutropeenia riskiteguriteks on eelnev madal leukotsüütide hulk ja ravimindutseeritud neutropeenia anamneesis. Kui neutrofiilide arv langeb alla $<1,0 \times 10^9/l$, tuleb ravi kvetiapiiniga katkestada. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes, lisaks kontrollida neutrofiilide hulka (kuni see tõuseb väärtuseni $>1,5 \times 10^9/l$) (vt lõik 5.1).

Koostoimed

Vt ka lõik 4.5.

Kvetaapiini manustamine koos tugevate maksaensüümide indutseerijatega nagu karbamasepiin või fenütoiin vähendab oluliselt kvetiapiini kontsentratsiooni plasmas, mis võib mõjutada kvetiapiinravi efektiivsust. Patsientidel, kes saavad maksaensüümide indutseerijaid, tohib kvetiapiinravi alustada ainult juhul kui arst leiab, et kvetiapiinist saadav kasu kaalub üles maksaensüümide indutseerija ärajätmisega kaasnevad riskid. On tähtis, et igasugused indutseerijate manustamise muutused oleksid järkjärgulised ja vajadusel tuleb need asendada mõne mitte-indutseerijaga (nt naatriumvalproaat).

Kehakaal

Kvetaapiinravi saanud patsientidel on teatatud kehakaalu suurenemisest. Neid tuleb ravida ja jälgida vastavalt kliinilisele sobivusele ja kehtivatele antipsühhootilise ravi juhiste (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Hüperglükeemia

Harva on teatatud hüperglükeemiast ja/või suhkurtõve tekkest või halvenemisest, millega mõnikord kaasnes ketoatsidoos või kooma, sh mõned surmajuhud (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel teatati ravieelsest kehakaalu suurenemisest, mis võis olla soodustavaks teguriks. Soovitatav on sobiv kliiniline jälgimine vastavalt kehtivatele antipsühhootilise ravi juhistele. Mistahes antipsühhootikumiga, sh kvetiapiiniga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia nähtude ja sümptomite suhtes (nt polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning suhkurtõvega või suhkurtõve riskiteguritega patsiente tuleb regulaarselt jälgida glükeemilise kontrolli halvenemise suhtes. Regulaarselt tuleb kontrollida kehakaalu.

Lipiidid

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

Metaboolne risk

Kliinilistes uuringutes täheldatud kehakaalu, vereglükoosi (vt hüperglükeemia) ja lipiidide normist kõrvalekallete alusel on võimalik, et mõnedel patsientidel (sh normaalse algväärtusega patsiendid) võib metaboolsete riskitegurite profiil halveneda; seda tuleb kliiniliselt adekvaatselt ravida (vt lõik 4.8).

QT-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes ja kasutamisel vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes antud soovitudele, ei kaasne kvetiapiini kasutamisega absoluutse QT-intervalli püsivat pikenemist. Turuletulekujärgselt on teatatud QT-intervalli pikenemisest 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, eeskätt eakate, kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomiga, südame paispuudulikkusega, südame hüpertroofiaga, hüpokaleemiaga või hüpomagnesemiaga patsientide puhul (vt lõik 4.5).

Ravi katkestamine

Pärast kvetiapiinravi järsku katkestamist on teatatud akuutsetest ärajätusümptomitest nagu unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, pearinglus ja ärrituvus. Soovitav on ravi lõpetada järkjärgult vähemalt ühe kuni kahe nädala jooksul (vt lõik 4.8).

Dementsusega seotud psühhosiga eakad patsiendid

Kvetiapiin ei sobi dementsusega seotud psühhosiga eakate patsientide raviks.

Dementsete patsientide seas läbiviidud randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes on leitud ligikaudu kolmekordselt tõusnud riski ajuveresoonekonna kõrvaltoimete tekkeks mõnede atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel. Riski suurenemise mehhanism ei ole teada. Suurenenud riski ei saa välistada ka teiste antipsühhootikumide ega teiste patsiendirühmade puhul. Insuldi riskiteguritega patsientidel peab kvetiapiini kasutama ettevaatusega.

Atüüpiliste antipsühhootiliste ravimitega teostatud uuringute metaanalüüsis leiti, et dementsusega seotud psühhosiga eakatel patsientidel on platseeboga võrreldes suurem risk suremusele. Siiski, kahes selles populatsioonis läbi viidud 10-nädalases platseebokontrolliga kvetiapiini uuringus (n=710; keskmine vanus 83 aastat; vanusevahemik: 56...99 aastat) oli suremus kvetiapiinravi saanud patsientidel 5,5% ning platseeborühmas 3,2%. Nendes uuringutes osalenud patsiendid surid erinevatel põhjustel, mis olid kooskõlas selles populatsioonis eeldatavaga. 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 kasutama ettevaatusega patsientidel, kellel on suurenenud risk aspiratsioonipneumoonia tekkeks.

Venoosne trombemboolia (VTE)

Antipsühhootiliste ravimite puhul on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Et patsientidel, kes saavad raviks antipsühhootikume, esineb tihti omandatud VTE riskitegureid, tuleb kõik võimalikud VTE riskitegurid välja selgitada enne ravi alustamist ja kvetiapiinravi jooksul tuleb rakendada preventiivseid meetmeid.

Pankreatiit

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes kogemustes on teatatud pankreatiidi esinemisest. Nende turuletulekujärgsete teadete hulgas mitte kõigil juhtudel ei olnud kaasuvaid riskifaktoreid, kuid siiski

paljudel patsientidel oli näitajaid, mida seostatakse pankreatiidiga, nagu suurenenud triglütseriidide tase (vt lõik 4.4), sapikivid ja alkoholi tarvitamine.

Lisainfo

Andmed kvetiapiini kasutamisest ägeda keskmise raskusega kuni raske mania episoodi ravis kombineeritult divalproeksi või liitiumiga on vähesed; kombineeritud ravi on siiski hästi talutud (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Andmete alusel ilmnes täiendav ravitoime 3. ravinädalal.

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 alatüüp 3A4 on tähtsaim ensüüm, mis osaleb tsütokroom P450-vahendatud kvetiapiini metabolismis. Tervetel vabatahtlikel läbiviidud koostoimete kliinilises uuringus põhjustas kvetiapiini (annuses 25 mg) samaaegne kasutamine ketokonasooliga (CYP3A4 inhibiitor) kvetiapiini kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) 5...8-kordse suurenemise. Seetõttu on kvetiapiini kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega vastunäidustatud. Kvetiapiinravi ajal ei ole soovitatav tarbida ka greibimahla.

Patsientidel läbi viidud korduvate annuste kliinilises uuringus hinnati kvetiapiini farmakokineetikat, kui seda manustati enne ja pärast ravi karbamasepiiniga (mis on teadaolevalt maksaensüümide indutseerija); karbamasepiini samaaegne manustamine kiirendas oluliselt kvetiapiini kliirensit. See kliirensi kiirenemine vähendas kvetiapiini süsteemset ekspositsiooni (mõõdetuna AUC abil) kuni keskmiselt 13%-ni kvetiapiini ekspositsioonist monoteraapia korral, kusjuures mõnedel patsientidel oli toime tugevam. Selle koostoime tagajärjel võib kontsentratsioon plasmas väheneda, see omakorda võib mõjutada kvetiapiinravi efektiivsust. Fenütoiini (teine mikrosomaalsete ensüümide indutseerija) manustamine koos kvetiapiiniga põhjustas kvetiapiini kliirensi tugevat kiirenemist (ligikaudu 450% võrra). Patsientidel, kes saavad ensüümide indutseerijaid, tohib kvetiapiinravi alustada ainult juhul, kui arst leiab, et kvetiapiinist saadav kasu kaalub üles maksaensüümide indutseerija ärajätmisega kaasnevad riskid. On tähtis, et igasugused muutused indutseerija kasutamisel toimuksid järkjärgult ja vajadusel asendatakse see mitte-indutseerijaga (nt naatriumvalproaat) (vt lõik 4.4).

Antidepressant imipramiini (teadaolevalt CYP 2D6 inhibiitor) või fluoksetiini (teadaolevalt CYP 3A4 ja CYP 2D6 inhibiitor) samaaegne manustamine ei muutnud oluliselt kvetiapiini farmakokineetikat.

Antipsühhootikum risperidooni või haloperidooli samaaegne manustamine ei muutnud oluliselt kvetiapiini farmakokineetikat. Kvetiapiini manustamine koos tioridasiiniga põhjustas kvetiapiini kliirensi kiirenemist ligikaudu 70%. Manustamine koos tsimetidiiniga ei muutnud kvetiapiini farmakokineetikat.

Liitiumi farmakokineetika ei muutunud pärast manustamist koos kvetiapiiniga.

Naatriumvalproaadi ja kvetiapiini koos manustamisel ei muutunud nende ravimite farmakokineetika kliiniliselt olulisel määral. Retrospektiivses uuringus lastel ja noorukitel, kes said raviks valproaati, kvetiapiini või mõlemat koos, oli leukopeenia ja neutropeenia esinemissagedus suurem kombinatsioonravi grupis, võrrelduna monoteraapia gruppidega.

Ametlikke koostoime uuringuid sageli kasutatavate kardiovaskulaarsete ravimitega ei ole läbi viidud.

Kui kvetiapiini kasutatakse samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad elektrolüütide tasakaalu häireid või pikendavad QT-intervalli, tuleb rakendada ettevaatust.

Kvetiapiinravi kasutanud patsientidel on saadud valepositiivseid tulemusi metadooni ja tritsükliliste antidepressantide määramisel ensüümimmuunoloogilisel meetodil. Soovitatav on kinnitada küsitava väärtusega immuunoloogilise uuringu tulemused sobival kromatograafilisel meetodil.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kvetiapiini ohutust ja efektiivsust inimestel raseduse ajal ei ole veel tõestatud. Siiani ei ole loomkatsetes ilmnenud kahjulikke toimeid, samas võimalikku toimet loote silmadele ei ole uuritud. Seepärast võib kvetiapiini kasutada raseduse ajal ainult siis, kui sellest loodetav kasu ületab võimalikku ohtu. On täheldatud ärajätusümptomeid vastsündinutel pärast seda, kui raseduse ajal kasutati kvetiapiini.

On avaldatud teateid kvetiapiini imendumisest inimese rinnapiima, kuid eritumise ulatus ei ole olnud järjepidev. Naistele, kes toidavad last rinnaga, peab seetõttu soovitama, et nad ei imetaks last kvetiapiini võtmise ajal.

Raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh kvetiapiin) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või ärajätunähtude tekkeks, mis võivad sünnitusjärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agiteerituse, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitumise probleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kvetiapiin võib oma toime tõttu kesknärvisüsteemile mõjutada tähelepanu nõudvaid tegevusi. Seetõttu tuleb patsiente hoiatada, et nad ei juhiks sõidukeid ega käsitseks masinaid, kuni individuaalne vastuvõtlikkus kvetiapiinile on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kvetiapiini kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on unisus, pearinglus, suukuivus, kerge jõuetus, kõhukinnisus, tahhükardia, ortostaatiline hüpotensioon ja düspepsia.

Sarnaselt teistele antipsühhootikumidele on ka kvetiapiiniga seostatud kehakaalu tõusu, teadvusekaotust, maliigset neuroleptilist sündroomi, leukopeeniat, neutropeeniat ja perifeerseid turseid.

Alljärgnevalt on tabelis loetletud kvetiapiinraviga seotud kõrvaltoimed vastavalt esinemissagedustele vormis, mida on soovitatud Meditsiiniteaduste Rahvusvaheliste Organisatsioonide Nõukogu - *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS III töögrupp 1995) poolt.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$).	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Väga sage:	Hemoglobiini langus ²³
Sage:	Leukopeenia ^{1, 29} , neutrofiilide arvu langus, eosinofiilide tõus ²⁸
Aeg-ajalt:	Trombotsütopeenia, aneemia, vereliistakute arvu langus ¹⁴
Harv:	Agranulotsütoos ²⁷
Teadmata:	Neutropeeniat ¹
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	Ülitundlikkus (sh allergilised nahareaktsioonid)
Väga harv:	Anafülaktiline reaktsioon ⁶
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
Sage:	Hüperprolaktineemia ¹⁶ , üldise T ₄ langus ²⁵ , vaba T ₄ langus ²⁵ , üldise T ₃ langus ²⁵ , TSH tõus ²⁵
Aeg-ajalt:	Üldise T ₃ langus ²⁵ , hüpotüreoidism ²²
Väga harv:	Antidiureetilise hormooni ebaõige sekretsioon
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage:	Triglütseriidide taseme tõus seerumis ^{11, 31} , üldkolesterooli (peamiselt LDL-kolesterooli) tõus ^{12, 31} , HDL-kolesterooli langus veres ^{18, 31} , kehakaalu tõus ^{9, 31}
Sage:	Suurenenud söögiisu, vereglükoosi väärtuse tõus hüperglükeemilisele tasemele ^{7, 31}

Aeg-ajalt:	Hüponatreemia ²⁰ , suhkurtõbi ^{1,5,6}
Harv:	Metaboolne sündroom ³⁰
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage:	Ebatavalised unenäod ja õudusunenäod
Harv:	Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine ²¹
Harv:	Somnambuulia ja sellega seotud reaktsioonid, nagu unes rääkimine ja unega seotud toitumishäire
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage:	Pearinglus ^{4,17} , unisus ^{2,17} , peavalu
Sage:	Ekstrapüramidaalsed sümptomid ^{1,22} , düsartria
Aeg-ajalt:	Krambid ¹ , rahutute jalgade sündroom, tardiivne düskineesia ^{1,6} , minestus ^{4,17}
<i>Südame häired</i>	
Sage:	Tahhükardia ⁴ , palpitatsioonid ²⁴
Aeg-ajalt:	QT-intervalli pikenemine ^{1, 13, 19} , bradükardia ³³
<i>Silma kahjustused</i>	
Sage:	Hägune nägemine
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Sage:	Ortostaatiline hüpotensioon ^{4,17}
Harv:	Venoosne trombemboolia ¹
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Sage:	Düspnoe ²⁴
Aeg-ajalt:	Riniit
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	Suukuivus
Sage:	Kõhukinnisus, düspepsia, oksendamine ²⁶
Aeg-ajalt:	Düsfaagia ⁸
Harv:	Pankreatiit ¹
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Sage:	Seerumis transaminaaside aktiivsuse tõus (ALAT, ASAT) ³ , gamma-GT taseme tõus ³
Harv:	Ikterus ⁶ , hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Väga harv:	Angioödeem ⁶ , Stevensi-Johnsoni sündroom ⁶
Teadmata:	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Väga harv:	Rabdomüolüüs
<i>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</i>	
Teadmata:	Ravimi ärajätusündroom vastündinutel ³²
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt:	Seksuaalfunktsiooni häire
Harv:	Priapism, galaktorröa, rinnanäärmete turse, menstruaaltsükli häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Väga sage:	Ärajätku- (katkestamis-) sümptomid ^{1,10}
Sage:	Kerge jõuetus, perifeersed tursed, ärrituvus, pürektsia
Harv:	Maliigne neuroleptiline sündroom ¹ , hüpotermia
<i>Uuringud</i>	
Harv:	Kreatiinfosfokinaasi tõus veres ¹⁵

1. Vt lõik 4.4.
2. Unisus võib ilmned tavaliselt esimese kahe ravinädala jooksul ja üldiselt möödub kvetiapiinravi jätkudes.
3. Mõnedel kvetiapiini kasutanud patsientidel on täheldatud seerumis transaminaaside (ALAT, ASAT) või gamma-GT kontsentratsiooni asümptomaatilist tõusu (muutus normaalsest kuni > 3 x ULN mis tahes ajahetkel). Selline tõus möödus enamasti kvetiapiini kasutamise jätkumisel.
4. Nagu ka teiste alfa-adrenoretseptoreid blokeerivate omadustega antipsühhootikumide kasutamisel, võib ka kvetiapiiniga kaasneda pearingluse, tahhükardia ja mõnedel patsientidel

- minestusega kulgev ortostaatiline hüpotensioon, eriti ravi alguses ravimi tiitrimise perioodil (vt lõik 4.4).
5. Väga harvadel juhtudel on teatatud olemasoleva suhkurtõve süvenemisest.
 6. Loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb ainult kvetiapiini toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi turuletulekujärgsetel andmetel.
 7. Vähemalt ühel korral leitud tühja kõhu vereglükoosi väärtus ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) või täis kõhu vereglükoosi väärtus ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).
 8. Düsaagia esinemissagedust kvetiapiini puhul vs. platseebo täheldati ainult bipolaarse depressiooni kliinilistes uuringutes.
 9. Kehakaalu tõus $>7\%$ algväärtusest. Esineb enamasti täiskasvanutel esimestel ravinädalatel.
 10. Ägeda faasi monoravi kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles hinnati ravi katkestamisega kaasnevaid sümptomeid, ilmnemise kõige sagedamini järgmised ärajätusümptomid: unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peeringlus ja ärrituvus. Nende sümptomite esinemissagedus 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, <50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) naistel sõltumata ajahetkest.
 19. Patsientide sagedus, kellel ilmnemise QTc nihe väärtustelt <450 msek väärtustele ≥ 450 msek, kusjuures tõus oli ≥ 30 msek. Kvetiapiini platseebokontrolliga 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. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest on teatatud kvetiapiinravi jooksul või varsti pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
 22. Vt lõik 5.1.
 23. Hemoglobiini vähenemine väärtuseni ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) meestel, ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) naistel vähemalt ühel korral esines 11% -l kvetiapiini saanud patsientidest kõigis uuringutes, sh avatud pikendatud uuringutes. Nende patsientide puhul oli maksimaalne hemoglobiini väärtuse vähenemine mistahes ajahetkel $-1,50$ g/dl.
 24. Nendest teatati tihti tingimustes, kus esines ka tahhükardia, peeringlus, ortostaatiline hüpotensioon ja/või olemasolev südamehingamisteede haigus.
 25. Põhineb muutustel normaalsest algväärtusest kuni kliiniliselt olulise väärtuseni kõikides uuringutes mis tahes ajahetkel pärast algust. Muutused üldise T_4 , vaba T_4 , üldise T_3 ja vaba T_3 väärtustes on defineeritud kui $<0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) ja muutused TSH väärtustes kui > 5 mIU/l mis tahes ajahetkel.
 26. Põhineb oksendamise esinemissageduse suurenemisel eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased).
 27. Muutus neutrofiilides algväärtusest $\geq 1.5 \times 10^9/l$ kuni $<0.5 \times 10^9/l$ mis tahes ajahetkel ravi jooksul.
 28. Põhineb muutustel normaalsest algväärtusest kuni kliiniliselt olulise väärtuseni kõikides uuringutes mis tahes ajahetkel pärast algust. Muutused eosinofiilide arvus on defineeritud kui $>1 \times 10^9$ rakku/l mis tahes ajahetkel.
 29. Põhineb muutustel normaalsest algväärtusest kuni kliiniliselt olulise väärtuseni kõikides uuringutes mis tahes ajahetkel pärast algust. Muutused valgete vereliblede arvus on defineeritud kui $\leq 3 \times 10^9$ rakku/l mis tahes ajahetkel.

30. Põhineb kõikides kvetiapiini kliinilistes uuringutes teatatud metaboolse sündroomi kõrvaltoimete teatistel.
31. Kliinilistes uuringutes täheldati mõnedel patsientidel rohkem kui ühe metaboolse faktori halvenemist – kehakaal, vereglükoosi tase ning lipiidid (vt lõik 4.4).
32. Vt lõik 4.6.
33. Võib esineda ravi alustamisel või vahetult pärast seda ning võib esineda koos hüpotensiooni ja/või süngoobiga. Esinemissageduste arvutamisel olid aluseks kõrvaltoimete teatised bradükardia kohta ning sellega seotud nähud kõigis kvetiapiini kliinilistes uuringutes.

Neuroleptiliste ainete kasutamisel on teatatud QT-intervalli pikenemisest, ventrikulaarsest rütmihäirest, ebaselge põhjusega äkksurmast, südameseiskusest ning *torsades de pointes*'st. Neid peetakse neuroleptikumide klassiefektideks.

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

Ülalkirjeldatud kõrvaltoimetega, mis on esinenud täiskasvanutel, tuleb arvestada ka lastel ja noorukitel. Järgnevas tabelis on kokku võetud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus laste ja noorukite (10...17-aastased) seas on suurem kui täiskasvanute seas või millest täiskasvanute vanuserühmas ei ole teatatud.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage:	Suurenenud söögiisu
<i>Uuringud</i>	
Väga sage:	Prolaktiini taseme tõus ¹ , vererõhu tõus ²
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage:	Sünkoop
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Sage:	Riniit
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	Oksendamine
<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 ilmnes vähem kui 1% patsientidest.
2. Kahes lühiajalises (3...6 nädalat) laste ja noorukite platseebokontrollitud kliinilises uuringus täheldatud vererõhu normväärtuste muutused (vastavalt Rahvusliku Terviseinstituudi kriteeriumidele) või tõus > 20 mmHg (süstoolne) või > 10 mmHg (diastoolne) sõltumata ajahetkest.
3. Tähelepanu: esinemissagedus 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.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üldiselt kuuluvad registreeritud üleannustamise nähtude ja sümptomite hulka ravimi teadaolevate farmakoloogiliste toimete tugevnemist väljendavad sümptomid, st uimasus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon.

Kliinilistes uuringutes on teatatud letaalsest lõppst akuutsel üleannustamisel 13,6-grammiga ning turuletulekujärgselt nii madala annuse juures nagu 6 g (kvetiapiini monoterapia korral). Siiski on patsiendid jäänud elama ka suurte, kuni 30 g kvetiapiini üleannustamiste korral. Turuletulekujärgse

kogemuse põhjal esineb väga harva ainult kvetiapiini üleannusest tingitud surma või koomat. Lisaks on kvetiapiini monoravi üleannustamises teatatud järgmistest juhtudest: QT-intervalli pikenemine, krambid, epileptiline staatus, rütmihäired, hingamise pärssumine, uriini retentsioon, segasus, deliirium ja/või agiteeritus.

Olemasoleva raske kardiovaskulaarse haigusega patsientidel on suurenenud risk üleannustamisega seotud kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.4).

Üleannustamise ravi

Kvetiapiinile ei ole spetsiifilist antidooti. Raskete nähtude korral tuleb kaaluda mitme ravimi koostoime võimalust ning sel juhul soovitatakse rakendada intensiivravi, sh patsiendi hingamisteede avatuse loomine ja säilitamine, adekvaatse oksügenisatsiooni ja ventilatsiooni tagamine ning südameveresoonkonna seisundi püsiv jälgimine ja toetus. Üleannuse imendumise ennetamist ei ole uuritud, raske mürgistuse puhul võib olla näidustatud maoloputus, mis tuleb võimalusel teostada ühe tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Võib kaaluda aktiivsöe manustamist.

Kvetiapiini üleannustamise korral tuleb refraktoorse hüpotensiooni ravida vastavate meetmetega, nagu intravenoossete vedelike ja/või sümptomimeetiliste ainete manustamine. Efedriini ja dopamiini tuleks vältida, kuna beeta-adrenergiline stimulatsioon võib halvendada hüpotensiooni kvetiapiin-indutseeritud alfa-adrenoblokaadi tingimustes.

Hoolikas meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma kuni patsiendi paranemiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antipsühhootilised ained; diasepiinid, oksasepiinid ja tiasepiinid
ATC-kood: N05AH04

Toimemehhanism

Kvetiapiin on atüüpiline antipsühhootiline aine. Kvetiapiin ning selle aktiivne metaboliit plasmas - norkvetiapiin - toimivad neuromediaatorite retseptorite laia skaalasse. Kvetiapiin ja norkvetiapiin on afiinsed serotoniini (5HT₂) ja dopamiini D₁- ja D₂-retseptorite suhtes ajus. Selline kombineeritud retseptorite antagonism, mis on selektiivsem 5HT₂ suhtes võrreldes D₂-retseptoritega, vastutab arvatavasti kvetiapiini paremate kliiniliste antipsühhootiliste omaduste ja vähemate ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete eest, võrreldes tüüpiliste antipsühhootikumidega. Lisaks on norkvetiapiinil ka kõrge afiinsus norepinefriini transportijavalgu (NET) suhtes. Kvetiapiinil ja norkvetiapiinil on kõrge afiinsus ka histamiinergiliste ja adrenergiliste alfa₁-retseptorite suhtes, omades samal ajal madalamat afiinsust adrenergiliste alfa₂- ja serotoniini 5HT_{1A}-retseptorite suhtes. Kvetiapiin ei oma märgatavat afiinsust kolinergiliste muskariini- ja bensodiasepiini retseptorite suhtes.

Farmakodünaamilised toimed

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 atüüpiliste antipsühhootikumide hulka. Korduval manustamisel ei põhjusta kvetiapiin dopamiin D₂-retseptorite ülitundlikkust. Toimivates dopamiini D₂-retseptoreid blokeerivates annustes põhjustab kvetiapiin ainult nõrka katalepsiast. Korduval manustamisel on kvetiapiin näidanud selektiivsust limbilise süsteemi suhtes, põhjustades depolariseerivat blokaadi mesolimbilistes, mitte aga nigrostriataalsetes dopamiini sisaldavates neuronites. Nii ühekordsel kui ka korduval manustamisel avaldab kvetiapiin minimaalset düstooniat tekitavat toimet haloperidooliga sensibiliseeritud või ravim-naivsetel *Cebus* ahvidel. (vt lõik 4.8)

Kliiniline efektiivsus

Skisofreenia

Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini efektiivsus skisofreenia ravis on tõestatud ühes 6-nädalases platseebokontrolliga uuringus patsientidel, kes vastasid DSM-IV skisofreenia kriteeriumitele ja ühes toimeaine ja kontrollrühmaga toimeainet kiiresti vabastavalt kvetiapiinilt prolongeeritult vabastavale kvetiapiinile ülemineku uuringus kliiniliselt stabiilsetel skisofreeniaga ambulatoorsetel patsientidel.

Platseebokontrolliga uuringu esmane tulemusmuutuja oli PANSS üldskoori muutus ravieelsega võrreldes viimasel kohtumisel. Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini annused 400 mg ööpäevas, 600 mg ööpäevas ja 800 mg ööpäevas ravisid psühhootilisi sümptomeid platseeboga võrreldes statistiliselt olulise paremusega. Annuste 600 mg ja 800 mg toime oli suurem kui annusel 400 mg.

6-nädalases toimeainega kontrollitud ülemineku-uuringus oli esmaseks tulemusmuutujaks patsientide osakaal, kelle puhul toime puudus, st kes katkestasid uuringuravi seoses toime puudumisega või kelle PANSS üldskoor suurenes 20% ajavahemikul randomiseerimise hetkest ükskõik millise visiidini. Patsientidel, kelle seisund oli stabiliseeritud toimeainet kiiresti vabastava kvetiapiini annustega 400 mg kuni 800 mg, säilis ravitoime ka siis, kui patsiendid viidi üle toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini ekvivalentsele ööpäevasele annusele, mis manustati üks kord ööpäevas.

Pikaajalises uuringus stabiilse skisofreeniaga patsientidel, kes said säilitusravi toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiiniga 16 nädala jooksul, oli toimeainet prolongeeritult vabastav kvetiapiin platseebost efektiivsem retsidiivide ennetamisel. Pärast 6-kuulist ravi oli hinnanguline retsidiivi risk toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini rühmas 14,3% ja platseeborühmas 68,2%. Keskmine annus oli 669 mg. Täiendavat ohutusalast teavet seoses toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini raviga kuni 9 kuu jooksul (keskmiselt 7 kuud) ei leitud. Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini pikemaajaline ravi ei suurendanud ekstrapüramidaalseid sümptomeid ja kehakaalu suurenemist kajastavate kõrvaltoimete teatiste hulka.

Bipolaarne häire

Kahes monoterapia uuringus leidis tõestust kvetiapiini suurem efektiivsus platseeboga võrreldes mõõduka kuni raske mania episoodi ravis mania sümptomite vähendamisel nädalatel 3 ja 12. Täiendavas 3-nädalases uuringus tõestati toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini oluline efektiivsus võrreldes platseeboga. Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini annuse vahemik oli 400 mg kuni 800 mg ööpäevas, kusjuures keskmine annus oli ligikaudu 600 mg ööpäevas. On olemas vähesed andmed kvetiapiini ja divalproeksi või liitiumi kombineeritud ravi kohta akuutsete mõõdukate kuni raskete mania episoodide ravis nädalatel 3 ja 6; kombineeritud ravi oli siiski hästi talutav. Andmetest selgus täiendav toime nädalal 3. Teises uuringus ei leitud täiendavat toimet nädalal 6.

Kliinilises uuringus depressiooni episoodiga I või II tüüpi bipolaarse häirega patsientidel oli toimeainet prolongeeritult vabastav kvetiapiin ööpäevases annuses 300 mg MADRS üldskoori vähendamisel efektiivsem kui platseebo.

Veel 4-s 8-nädalase kestusega kvetiapiini kliinilises uuringus mõõduka kuni raske depressiooniga I või II bipolaarse häirega patsientidel leiti, et toimeainet kiiresti vabastav kvetiapiin annuses 300 mg või 600 mg oli platseeboga võrreldes tunduvalt efektiivsem järgmiste tulemusnäitajate osas: MADRS keskmine paranemine ja ravile allumine, mis defineeriti kui MADRS üldskoori paranemine vähemalt 50% võrreldes ravieelsega. Toime ulatuses ei leitud erinevusi patsientidel, kes said toimeainet kiiresti vabastavat kvetiapiini annuses 300 mg võrreldes nendega, kes said 600 mg annust.

Nende kahe uuringu jätkufaasides tõestati, et nende patsientide pikaajaline ravi, kes allusid toimeainet kiiresti vabastava kvetiapiini annustele 300 kuni 600 mg, oli platseeboga võrreldes efektiivsem depressiooni sümptomite puhul, kuid mitte mania sümptomite puhul.

Kahes retsidiivide ennetamise uuringus hinnati kvetiapiini ja meeleolu stabiliseerijate kombinatsiooni meeleoluhäire mania, depressiooni või segaepisoodiga patsientidel. Võrreldes meeleolu stabiliseerijate monoterapiaga oli kombineeritud ravi kvetiapiiniga tõhusam mistahes meeleoluhäire (mania, depressioon, segaepisood) retsidiivini kuluva aja pikendamisel. Kvetiapiini manustati kaks korda ööpäevas, ööpäevase koguannusena 400 mg kuni 800 g, kombineeritud ravina koos liitiumi või valproaadiga.

Ühes pikaajalises uuringus (kuni 2-aastane ravi) hinnati retsidiivide ennetamist mania, depressiooni või segaepisoodiga patsientidel. Kvetiapiini efektiivsus võrreldes platseeboga oli suurem mistahes meeleoluhäire (mania, depressioon, sega) retsidiivini kulunud aja pikendamisel I bipolaarse häirega patsientidel. Meeleoluhäire retsidiiviga patsientide hulk oli kvetiapiini rühmas 91 (22,5%), platseeborühmas 208 (51,5%) ja liitiumravi rühmas 95 (26,1%). Kvetiapiinravile allunud patsientide seas võrreldi ravi jätkamist kvetiapiiniga ja üleminekut liitiumile. Tulemustes selgus, et üleminek liitiumravile ei pikenda ilmselt aega meeleoluhäire retsidiivini.

Depressioon

Kahte lühiajalisse (6 nädalat) uuringusse kaasati patsiendid, kelle puhul ei esinenud piisavat ravivastust vähemalt ühele antidepressandile. Kvetiapiini ööpäevased annused 150 mg ja 300 mg, mida manustati täiendravina lisaks käimasolevale antidepressantravile (amitriptülin, bupropioon, tsitalopraam, duloksetiin, esitsitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin või venlafaksiin) olid efektiivsemad võrreldes ainult antidepressantraviga depressiooni sümptomite leevendamisel, kusjuures mõõdikuna kasutati MADRS üldskoori paranemist (LS keskmine muutus võrreldes platseeboga 2...3,3 punkti).

Depressiooniga patsientide puhul ei ole uuritud täiendravi pikaajalist efektiivsust ja ohutust, kuid uuritud on monoterapiat pikaajalist efektiivsust ja ohutust täiskasvanud patsientidel (vt allpool).

Kuigi kvetiapiin on näidustatud vaid täiendraviks, on kvetiapiini monoterapiat kohta läbi viidud järgmised uuringud:

Kolmes uuringus neljast lühiajalisest (kuni 8 nädalat) monoterapiat uuringust depressiooniga patsientidel leidis tõestust kvetiapiini ööpäevaste annuste 50 mg, 150 mg ja 300 mg suurem efektiivsus võrreldes platseeboga depressiooni sümptomite leevendamisel, kusjuures mõõdikuna kasutati Montgomeri-Åsbergi depressiooni määra skaala (MADRS - *Montgomeri-Åsberg Depression Rating Scale*) üldskoori paranemist (LS keskmine muutus võrreldes platseeboga 2...4 punkti).

Retsidiivide ennetamise monoterapiat uuringusse kaasatud depressiivse episoodiga patsiendid, kes olid vähemalt 12-nädalase avatud faasi jooksul stabiliseeritud kvetiapiinravi abil, randomiseeriti saama kuni 52 nädala jooksul kvetiapiini üks kord ööpäevas või platseebot. Keskmine kvetiapiini annus randomiseeritud faasi jooksul oli 177 mg ööpäevas. Retsidiivide esinemus oli kvetiapiinravi saanud patsientide seas 14,2% ja platseebot saanud patsientide seas 34,4%.

Lühiajalises (9 nädalat) uuringus dementsuseta, depressiooniga eakatel patsientidel (vanuses 66 kuni 89 aastat) tõestati paindlikult annustatud kvetiapiini (50 mg kuni 300 mg ööpäevas) paremus platseeboga võrreldes depressiooni sümptomite vähendamisel (paranemise mõõdikuna kasutati MADRS üldskoori paranemist - LS keskmine muutus platseeboga võrreldes -7,54). Selles uuringus said patsiendid juhuvaliku alusel kvetiapiini 50 mg ööpäevas päevadel 1...3, annust suurendati 100 mg-ni ööpäevas päeval 4, 150 mg-ni ööpäevas päeval 8 ja edasi maksimaalselt 300 mg-ni ööpäevas sõltuvalt ravivastusest ja taluvusest. Kvetiapiini keskmine annus oli 160 mg ööpäevas. Kui jätta kõrvale ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemus (vt lõik 4.8 ja allpool alalõik „Kliiniline ohutus“), oli üks kord ööpäevas manustatava kvetiapiini talutavus eakatel patsientidel võrreldav täiskasvanutega vanuses 18...65 aastat. Üle 75-aastaste randomiseeritud patsientide osakaal oli 19%.

Kliiniline ohutus

Lühiajalistes platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes skisofreenia ja bipolaarse mania diagnoosiga patsientidel oli ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissageduse suurenemine sarnane platseeboga

(skisofreenia: 7,8% kvetiapiini ja 8,0% platseebo puhul; bipolaarne mania: 11,2% kvetiapiini ja 11,4% platseebo puhul). Ekstrapüramidaalsete sümptomite suuremat esinemissagedust kvetiapiinravi saanud patsientidel platseeboga võrreldes täheldati lühiajalistes platseebokontrolliga uuringutes depressiooniga ja bipolaarse depressiooniga patsientidel. Lühiajalistes platseebokontrolliga uuringutes bipolaarse depressiooniga patsientidel oli ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissageduse suurenemine kvetiapiini rühmas 8,9% ja platseeborühmas 3,8%. Lühiajalistes platseebokontrolliga monoterapia kliinilistes uuringutes depressiooniga patsientidel oli ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissageduse suurenemine kvetiapiini rühmas 5,4% ja platseeborühmas 3,2%. Lühiajalises platseebokontrolliga monoterapia uuringus eakatel depressiooniga patsientidel oli ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissageduse suurenemine kvetiapiini rühmas 9,0% ja platseeborühmas 2,3%. Nii bipolaarse depressiooni kui depressiooni puhul ei ületanud üksikute kõrvaltoimete (nt akatiisia, ekstrapüramidaalne häire, treemor, düskineesia, düstoonia, rahutus, tahtmatud lihaskokkutõmbed, psühhomotoorne hüperaktiivsus ja lihasjäikus) esinemissagedus üheski ravirühmas 4%.

Lühiajalistes fikseeritud annusega (50 mg ööpäevas kuni 800 mg ööpäevas) platseebokontrolliga uuringutes (kestusega 3...8 nädalat) kõikis kvetiapiinravi saanud patsientide kehakaalu keskmine juurdekasv vahemikus 0,8 kg ööpäevase annuse 50 mg puhul kuni 1,5 kg ööpäevase annuse 600 mg puhul (kusjuures ööpäevase annuse 800 mg puhul oli kehakaalu suurenemine väiksem); võrdlusena oli platseebo puhul kehakaalu juurdekasv 0,2 kg. Kvetiapiinravi saanud patsientide seas oli nende patsientide osakaal, kes võtsid juurde $\geq 7\%$ kehakaalust, vahemikus 5,3% ööpäevase annuse 50 mg puhul kuni 15,5% ööpäevase annuse 400 mg puhul (kusjuures ööpäevaste annuste 600 mg ja 800 mg puhul oli kehakaalu suurenemine väiksem); platseebot saanud patsientide puhul oli see näitaja võrdlevalt 3,7%.

Pikemaajaliste retsidiivide ennetamise uuringute avatud uuringu perioodil (vahemikus 4...36 nädalat) raviti patsiente kvetiapiiniga. Sellele järgnes juhuvalikuga ärajätuperiood, mille jooksul patsiendid randomiseeriti saama kas kvetiapiini või platseebot. Kvetiapiini rühma valitud patsientide seas oli kehakaalu juurdekasv avatud perioodil 2,56 kg ning randomiseeritud perioodi 48. nädalaks oli keskmine kehakaalu juurdekasv 3,22 kg võrreldes avatud uuringu eelse kehakaaluga. Platseeborühma valitud patsientide keskmine kehakaalu suurenemine avatud perioodi jooksul oli 2,39 kg ja randomiseeritud perioodi 48. nädalaks 0,89 kg, võrreldes avatud faasi eelse kehakaaluga.

Platseebokontrolliga uuringutes eakatel dementsusega seotud psühhosiga patsientidel ei olnud ajuveresoonkonna kõrvaltoimete esinemus 100 patsient-aasta kohta kvetiapiinravi saanud patsientide seas suurem kui platseebo puhul.

Kõikides platseebokontrolliga lühiajalistes monoterapia uuringutes patsientidel, kellel ravieelne neutrofiilide hulk oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, esines neutrofiilide hulga muutus $< 1,5 \times 10^9/l$ vähemalt ühel korral 1,9%-l kvetiapiinravi saanud patsientidest ja 1,3%-l platseebot saanud patsientidest. Muutuse $> 0,5 \times 10^9/l$ kuni $< 1,0 \times 10^9/l$ esinemissagedus oli sama (0,2%) kvetiapiinravi saanud patsientidel ja platseebot saanud patsientidel. Kõigis kliinilistes uuringutes (platseebokontrolliga, avatud, aktiivse komparaatoriga) patsientidel ravieelse neutrofiilide hulgaga $\geq 1,5 \times 10^9/l$ esines neutrofiilide hulga muutus $< 1,5 \times 10^9/l$ vähemalt ühel korral 2,9%-l ja $< 0,5 \times 10^9/l$ esines 0,21%-l kvetiapiinravi saanud patsientidest.

Kvetiapiinravi oli seotud annusest sõltuvate türeoidhormooni taseme langustega. TSH muutus vastavalt 3,2% kvetiapiinravi rühmas ja 2,7% kontrollrühmas. Üksteisest sõltuvaid ja potentsiaalselt kliiniliselt olulisi T3, T4 ja TSH muutusi esines nendes uuringutes harva. Kirjeldatud kilpnäärmehormooni taseme muutused ei olnud seotud kliinilisi sümptomeid andva hüpotüreoosiga. Üld- ja vaba T4 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 T4 normaliseerumine, sõltumata ravi kestusest.

Kae/läätsehägusus

Kliinilises uuringus, milles uuriti võrdlevalt kvetiapiini (200...800 mg ööpäevas) ja risperidooni (2...8 mg) omadust tekitada kaed skisofreenia ja skisoafektiivse häirega patsientidel, leiti, et

patsientide seas, kes said ravimit vähemalt 21 kuu jooksul, ei olnud nende osakaal, kellel esines läätsehägususe astme suurenemine, kvetiapiini (4%) puhul suurem kui risperidooni (10%) puhul.

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

Kvetiapiini efektiivsust ja ohutust uuriti 3-nädalasest platseebokontrollitud uuringus mania patsientidel (n=284 USA patsienti, 10...17-aastased). Ligikaudu 45% patsientidest oli kaasuvaks diagnoosiks ADHD. Lisaks viidi läbi 6-nädalane platseebokontrollitud uuring skisofreenia patsientidel (n=222, 13...17-aastased). Mõlemast uuringust jäeti välja patsiendid, kellel teadaolevalt puudus ravivastus kvetiapiinile. Ravi kvetiapiiniga alustati annusega 50 mg ööpäevas, 2. päeval suurendati seda 100 mg-ni ööpäevas, mille järel annus titreeriti eesmärkanudeni (mania 400...600 mg ööpäevas; skisofreenia 400...800 mg ööpäevas) 100 mg kaupa ööpäevas, mis oli jaotatud kahele või kolmele manustamiskorrale.

Mania uuringus oli vähimruutude keskmine muutus algväärtusest YMRS koguskooris (aktiivravi ja platseeborühma vahe) -5,21 (kvetiapiin 400 mg ööpäevas) ja -6,56 (kvetiapiin 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 (kvetiapiin 400 mg ööpäevas) ja -9,29 (kvetiapiin 800 mg ööpäevas). Kvetiapiini väike (400 mg ööpäevas) ega suur (800 mg ööpäevas) annus ei osutunud efektiivsemaks platseebost, arvestades ravivastuse ($\geq 30\%$ vähenemine algväärtusest PANSS koguskooris) saanud patsientide hulka protsentides. Suuremad annused andsid tulemuseks madalama ravivastuse määra nii mania kui skisofreenia puhul.

Kolmandas lühiajalises platseebokontrolliga monoteraapia uuringus kvetiapiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormiga bipolaarse depressiooniga lastel ja noorukieas patsientidel (vanuses 10...17 eluaastat) jäi ravimi efektiivsus tõestamata.

Selles vanuserühmas puuduvad andmed toime püsimise või retsidiivide ennetamise kohta.

Kliiniline ohutus

Eespool kirjeldatud kvetiapiini lühiajalistes uuringutes lastel olid EPS esinemissagedused toimeaine vs. platseeboharus järgmised: skisofreenia uuringus 12,9% vs. 5,3%, bipolaarse mania uuringus 3,6% vs. 1,1% ja bipolaarse depressiooni uuringus 1,1% vs. 0%. Kehakaalu tõus $\geq 7\%$ võrreldes ravieelsega esines toimeaine vs. platseeboharus järgmise sagedusega: skisofreenia ja bipolaarse mania uuringutes 17% vs. 2,5% ja bipolaarse depressiooni uuringus 12,5% vs. 6%. Suitsiidiga seotud sündmuste esinemissagedused toimeaine vs. platseeboharus olid järgmised: skisofreenia uuringus 1,4% vs. 1,3%, bipolaarse mania uuringus 1,0% vs. 0% ja bipolaarse depressiooni uuringus 1,1% vs. 0%. Bipolaarse depressiooni uuringu ravijärgse pikendatud jätkufaasi jooksul esines kaks täiendavat suitsiidiga seotud sündmust kahel patsiendil; üks neist patsientidest oli sündmuse toimumise ajal kvetiapiinravil.

Pikaajaline ohutus

26-nädalasest avatud lühiajaliste uuringute pikendusfaasist (n=380 patsienti), milles kasutati kvetiapiini paindlikku annustamist (400...800 mg ööpäevas), saadi täiendavaid ohutusandmeid. Lastel ja noorukitel teatati vererõhu tõusust; lastel ja noorukitel ilmnemiseid söögiisu suurenemine, ekstrapüramidaalsed sümptomid ja prolaktiini taseme tõus seerumis sagedamini kui täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Mis puutub kehakaalu suurenemisse, siis tulemuste kohandamisel normaalsele kasvukiirusele pikema ajaperioodi jooksul kasutati kliiniliselt olulise muutuse tuvastamisel mõõdikuna kehamassi indeksi (KMI) suurenemist vähemalt 0,5 standardhälbe võrra ravieelsest väärtusest; patsientidest, kes said raviks kvetiapiini vähemalt 26 nädala jooksul, vastas sellele kriteeriumile 18,3%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kvetiapiin imendub suukaudsel manustamisel hästi. Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini puhul saabuvad kvetiapiini ja norkvetiapiini maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas ligikaudu 6 tundi pärast manustamist (T_{max}). Aktiivse metaboliidi norkvetiapiini maksimaalne püsiv molaarne kontsentratsioon pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist moodustab 35% kvetiapiini omast.

Kvetiapiini ja norkvetiapiini farmakokineetika on lineaarne ja annusest sõltuv annuste puhul kuni 800 mg üks kord ööpäevas. Võrreldes toimeainet kiiresti vabastava kvetiapiinfumaraadiga (toimeainet kiiresti vabastava kvetiapiiniga) samas ööpäevases koguannuses, manustatuna kaks korda ööpäevas, jääb plasma kontsentratsioonialune kõver (AUC) ekvivalentseks toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini manustamisel üks kord ööpäevas, kuid maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) on tasakaaluseisundis 13% väiksem. Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini võrdlemisel toimeainet kiiresti vabastava kvetiapiiniga on metaboliit norkvetiapiini AUC 18% väiksem.

Uuringus toidu mõjust kvetiapiini biosaadavusele leiti, et suure rasvasisaldusega toit suurendas oluliselt toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini C_{max} ja AUC väärtusi, vastavalt ligikaudu 50% ja 20%. Ei saa välistada, et suure rasvasisaldusega eine mõju ravimvormile võib olla suuremgi. Võrdlusena ei mõjutanud kerge eine oluliselt kvetiapiini C_{max} ega AUC väärtusi. Toimeainet prolongeeritult vabastavat kvetiapiini on soovitatav võtta üks kord ööpäevas, ilma toiduta.

Jaotumine

Kvetiapiini seonduvus plasma valkudega on ligikaudu 83%.

Metabolism

Ketiapiin metaboliseerub ulatuslikult maksas, radioaktiivselt märgistatud kvetiapiinist eritus uriini ja väljaheitega muutumatult vähem kui 5%.

In vitro katsetes tõestati, et CYP3A4 on tähtsaim ensüüm, mis vastutab kvetiapiini metabolismi eest tsütokroom P450 vahendusel. Norkvetiapiin moodustub ning elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel. On avastatud, et kvetiapiin ja mitmed selle metaboliidid (kaasa arvatud norkvetiapiin) on *in vitro* inimsütokroom 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 manustamine koos teiste ravimitega põhjustaks kliiniliselt olulist teise ravimi tsütokroom P450 poolt vahendatud metabolismi pärssimist. Loomkatsete najal on selgunud, et kvetiapiin indutseerib tsütokroom P450 ensüüme. Kuid spetsiifilises koostoimete uuringus psühhosiga patsientidel ei leitud tsütokroom P450 aktiivsuse suurenemist pärast kvetiapiini manustamist.

Eritumine

Kvetiapiini ja norkvetiapiini eliminatsiooni poolväärtusajad on vastavalt ligikaudu 7 ja 12 tundi. Radioaktiivselt märgistatud ravimist eritus uriiniga ligikaudu 73% ja väljaheitega ligikaudu 21%, kusjuures vähem kui 5% kogu radioaktiivsusest kuulus muutumatule algühendile. Vaba kvetiapiini ja inimese plasmas aktiivse metaboliidi norkvetiapiini keskmisest molaarsest annusefraksioonist eritub uriiniga <5%.

Patsientide erirühmad

Sugu

Kvetiapiini farmakokineetika ei erine meestel ja naistel.

Eakad

Kvetiapiini keskmine kliirens on eakatel ligikaudu 30 kuni 50% väiksem kui 18...65-aastastel täiskasvanutel.

Neerukahjustus

Kvetiapiini keskmine kliirens vähenes raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min/1,73m²) patsientidel ligikaudu 25% võrra, kuid kliirensi individuaalsed väärtused jäävad tervete isikutega samasse vahemikku.

Maksakahjustus

Teadaoleva maksakahjustusega (stabiilne alkoholsirroos) patsientidel väheneb kvetiapiini kliirens plasmas ligikaudu 25%. Et kvetiapiin metaboliseerub ulatuslikult maksas, võib maksakahjustusega isikute rühmas oodata kontsentratsiooni suurenemist plasmas. Neil patsientidel võib olla vajalik annust kohandada (vt lõik 4.2).

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

Farmakokineetilised andmed pärinevad 9 lapselt vanuses 10...12 aastat ning 12 noorukilt, kes said tasakaaluseisundis kvetiapiini ravi annuses 400 mg kaks korda ööpäevas. Pärast tasakaalukontsentratsiooni 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% ja 49% (10...12-aastastel lastel) ning 28% ja 14% (13...17-aastastel noorukitel).

Puudub teave toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini kasutamise kohta lastel ja noorukitel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisus ei leidnud tõendamist *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringute seerias. Laboriloomadel täheldati kliiniliselt olulise ekspositsioonitaseme juures järgmisi kõrvalekaldeid, mida ei ole veel kinnitatud pikaajalistes kliinilistes uuringutes:

Rottidel leiti pigmendi kogunemist kilpnäärmesse; *Cynomolgus* ahvidel on täheldatud kilpnäärme follikulaarsete rakkude hüpertroofiat, T3 taseme langust plasmas, hemoglobiinisalduse langust ja punaste ning valgete vereliblede hulga vähenemist; koertel läätsehägusust ja kaed. (Kae/läätsehägususe kohta vt lõik 5.1).

Arvestades nende leidudega, tuleb patsiendi kvetiapiinravist saadavat kasu võrrelda võimalike riskidega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Hüpromelloos

Mikrokristalliline tselluloos

Veevaba naatriumtsitraat

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Titaandioksiid (E171)

Hüpromelloos

Makrogool/PEG 400

Polüsorbaat 80

Kollane raudoksiid (E172) (ainult 50 mg, 200 mg, 300 mg)

Punane raudoksiid (E172) (ainult 50 mg, 200 mg, 300 mg)

Must raudoksiid (E172) (ainult 50 mg, 300 mg)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast HDPE purgi esmast avamist tuleb preparaat ära kasutada 60 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Aclar-alumiinium blistrid ja valge läbipaistmatu PP korgiga 50 ml või 75 ml valged läbipaistmatud HDPE purgid, milles on kuivatusaine pakike.

- PVC/Aclar-alumiinium blistrid karbis: 10, 20, 30, 50, 50x1 (haiglapakend), 56 (kalenderpakend), 60, 90 või 100 tabletti.
- HDPE purk sisaldab 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

50 mg: 776212
200 mg: 776312
300 mg: 776412
400 mg: 775912

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014