

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SEROQUEL, 25 mg/100 mg/200 mg õhukese polümeerikattega tabletid, stardipakend  
SEROQUEL, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
SEROQUEL, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab:

25 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)  
100 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)  
200 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)

INN. *Quetiapinum*

Abiained vt 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

25 mg tabletid on virsikuvärvi ümmargused kaksikkumerad ning ühel küljel on kirje "Seroquel 25".

100 mg tabletid on kollased ümmargused kaksikkumerad ning ühel küljel on kirje "Seroquel 100".

200 mg tabletid on valged ümmargused kaksikkumerad ning ühel küljel on kirje "Seroquel 200".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Skisofreenia.

Bipolaarse häirega seotud mania episoodide ravi.

Bipolaarse häirega seotud depressiivsete episoodide ravi.

Bipolaarse häire säilitusravi retsidiivide ennetamiseks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

SEROQUELi võib manustada koos toiduga või ilma.

#### *Täiskasvanud*

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

1. päeval 50 mg;

2. päeval 100 mg;

3. päeval 200 mg;

4. päeval 300 mg.

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

Versioon 14

Ravimiametis kinnitatud 26.01.2010

mg/ööpäevas.

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

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

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

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

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

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

SEROQUELi annust võib tõsta tasemele 400 mg 5. päeval ning kuni 600 mg 8. päeval. SEROQUELil on tõestatud depressioonivastane toime annuses 300 mg ja 600 mg. Siiski, 600 mg kasutamisel lühiajalises ravis ei esinenud ravitulemuse märgatavat paranemist võrreldes 300 mg annuse kasutamisega (vt 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 ilmnenu 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 osaks. Oluline on, et säilitusravis kasutatakse madalaimat efektiivset annust.

#### **Eakad patsiendid**

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

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

#### **Lapsed ja noorukid**

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

### ***Neerupuudulikkusega patsiendid***

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

### ***Maksapuudulikkusega patsiendid***

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

## **4.3 Vastunäidustused**

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

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

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

SEROQUEL 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 ohutusandmestikule (vt 4.8), tekkisid teatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel (söögiisu tõus, prolaktiini seerumi taseme tõus ja ekstrapüramidaalsed sümptomid) ning teatati ühest kõrvaltoimest, mida varasemates täiskasvanuid hõlmanud uuringutes ei olnud tekkinud (vererõhu tõus). Lastel ja noorukitel on tekkinud ka kilpnäärme talitluse testides muutusi.

Lisaks ei ole uuritud pikaajalise ravi (enam kui 26 nädalat) ohutust ja mõju kasvule ja küpsemisele. Andmed pikaajalise mõju kohta kognitiivsele ja käitumuslikult arengule puuduvad.

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

### **Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine**

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, 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.

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

### **Unisus**

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

## **Raskekujuline neutropeenia**

Kliinilistes uuringutes SEROQUELiga on aeg-ajalt esinenud raskekujulist neutropeeniat ( $<0,5 \times 10^9/l$ ). Enamus raskekujulise neutropeenija juhte on tekkinud SEROQUELi ravi esimese kahe kuu jooksul. Kindlat seost annusega ei ole täheldatud. Neutropeenija tekke võimalikeks riskiteguriteks on eelnev madal leukotsüütide väärtus ning varasemast teadaolev ravimindutseeritud neutropeenija. Kvetiapiinravi tuleb katkestada, kui patsiendi neutrofiilide väärtus langeb alla  $1,0 \times 10^9/l$ . Neid patsiente tuleb jälgida infektsioonisümptomite suhtes ning kontrollida neutrofiilide väärtust (kuni see tõuseb üle  $1,5 \times 10^9/l$ ) (vt 4.8).

### **Veresuhkru väärtuste tõus ja hüperglükeemia**

Kvetaapiiniga ravi ajal on väga harva täheldatud hüperglükeemiat või varem esinenud suhkurtõve süvenemist. Patsiente, kellel esineb suhkurtõbi või riskifaktorid selle arenemiseks, soovitatakse ravi jooksul eraldi jälgida (vt ka 4.8).

### **Südameveresoonehaigused**

SEROQUELi tuleb kasutada erilise tähelepanuga patsientidel, kes teadaolevalt põevad kardiovaskulaarset või tserebrovaskulaarset haigust või kel esinevad muud eelsoodumused hüpoteensiooniks. SEROQUEL võib esile kutsuda ortostaatilist hüpoteensiooni, eriti ravi alguses ravimi tiitrimise perioodil ja pigem eakatel kui noorematel patsientidel.

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud venoosse tromboemboolia (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.

### **Lipiidid**

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

### **QT-intervalli pikenemine**

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

Vältida tuleb samaaegset teiste neuroleptikumide kasutamist.

### **Krambihood**

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

### **Ekstrapüramidaalsed sümptomid**

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

### **Maliigne neuroleptiline sündroom**

Version 14

Ravimiametis kinnitatud 26.01.2010

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

### **Koostoimed**

Vt ka 4.5.

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

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

### **Ravi katkestamine**

Antipsühhootilise ravi (k.a. SEROQUEL) järsu katkestamise järel on kirjeldatud ägedaid ravi katkestamisega seotud sümptomeid, nagu unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peeringlus ja ärrituvus. Soovitav on ravi katkestada järk-järgult ühe kuni kahe nädala jooksul (vt 4.8).

### **Dementsusega seotud psühhosiga vanemaealised patsiendid**

SEROQUEL ei ole näidustatud dementsusega seotud psühhosiraviks.

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

Atüüpiliste antipsühhootiliste ravimite metaanalüüsis leiti, et dementsusega seotud psühhosiga vanemaealistel patsientidel on tõusnud risk suremusele. Siiski, kahes selles populatsioonis läbi viidud 10-nädalases platseebo-kontrolliga SEROQUELi uuringus (n=710; keskmine vanus: 83 aastat, vanusevahemik: 56-99 aastat) oli suremus SEROQUELi ravi saanutel 5,5% ning platseebo rühmas 3,2%. Nendes uuringutes osalenud surid erinevatel põhjustel, mis olid kooskõlas selle populatsiooniga seotud ootustega. Olemasolevad andmed ei seosta SEROQUELi kasutamist surmlõppega vanemaealiste dementsusega patsientide seas.

### **Düsfaagia**

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

### **Laktoos**

Ravimipreparaat SEROQUEL sisaldab laktoosi. Patsiendid harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga ei tohi ravimit SEROQUEL kasutada.

### **Lisateave**

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

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

Kvetiapiini primaarselt kesknärvisüsteemile suunatud toimete tõttu tuleb SEROQUELi kasutada ettevaatusega, kui seda kombineeritakse 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.

Liitiumi farmakokineetilised omadused SEROQUELiga samaaegsel manustamisel ei muutunud.

Kvetiapiin ei indutseerinud maksa ensüümsüsteeme, mis osalevad naatriumvalproaadi metabolismis.

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

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

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud pärast koosmanustamist tsimetidiiniga.

Formaalseid koostoime uuringuid enamkasutatavate kardiovaskulaarsete ravimitega ei ole läbi viidud.

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

Kvetiapiin ei indutseeri antipüriinide metabolismis osalevaid maksaensüüme. Siiski suurenes kliinilises uuringus korduval koosmanustamisel karbamasepiiniga (tuntud maksaensüümide indutseerija) kvetiapiini kliirens statistiliselt oluliselt. See põhjustas (AUC muutuse põhjal otsustades) kvetiapiini süsteemse saadavuse langust keskmiselt 13% võrreldes monoteeraapiaga, kusjuures üksikutel patsientidel olid kõikumised suuremad. Selle koostoimega võib kaasneda plasmakontsentratsiooni langus ja võimalikust kliinilise efektiivsuse langusest tingitud vajadus suurema annuse järele. SEROQUELi ja fenütoiini (mikrosomaalsete ensüümide induktori) samaaegne manustamine põhjustas samuti kvetiapiini kliirensi suurenemist ligikaudu 450%. Suuremad SEROQUELi annused võivad osutada vajalikuks, kui tahetakse säilitada kontrolli psühhootiliste sümptomite üle patsientidel, kellele manustatakse antud ravimiga üheaegselt fenütoiini või teisi ensüüminduktoreid (nt barbituraadid, rifampitsiin). On oluline, et igasugune ensüüminduktori annuse muutus toimuks järk-järgult ning vajadusel asendatakse see mõne teise ravimiga (nt naatriumvalproaat) (vt ka 4.4).

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

Kvetiapiini ohutust ja efektiivsust inimese raseduse ajal ei ole tõestatud. Praeguseks ei ole loomkatsetes ilmnenud kahjulikke toimeid, võimalikku toimet loote silmadele ei ole uuritud. Seepärast võib SEROQUEL XRI kasutada raseduse korral ainult siis, kui sellest loodetakse kasu õigustab võimalikku ohtu.

Kui raseduse ajal oli kasutatud kvetiapiini, täheldati vastsündinutel võõrutusnähte.

Kvetiapiini rinnapiima imendumise määr on teadmata. Seepärast soovitatakse naistel vältida rinnaga toitmist SEROQUELi kasutamise ajal.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemad kõrvalnähud SEROQUELi manustamisel on unisus, pearinglus, suukuivus, kergekujuline astenia, kõhukinnisus, tahhükardia, ortostaatiline hüpotensioon ja düspepsia.

Kvetiapiini, nagu teistegi antipsühhootikumide kasutamisega, võivad kaasneda kaalutõus, süngoobid, maliigne neuroleptiline sündroom, leukopeenia, neutropeenia ja perifeerne turse.

Alljärgnevalt on loetletud SEROQUELi kasutamise ajal täheldatud kõrvaltoimed. Selles tabelis toodud kõrvaltoimed on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10000$ ).

Organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Sage ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Leukopeenia
	Aeg-ajalt ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ )	Eosinofiilia, trombotsütopeenia
	Tadmata	Neutropeenia (1)
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Aeg-ajalt ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ ) Väga harv ( $< 1/10000$ )	Ülitundlikkus Anafülaktiline reaktsioon (6)
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Väga harv ( $< 1/10000$ )	Suhkurtõbi (1,5,6)
<i>Endokriinsed häired:</i>	Sage ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Hüperprolaktineemia (17)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Sage ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Hirmuunenäod
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Pearinglus (4, 18) Unisus (2, 18) Peavalu
	Sage ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Süngoob (4, 18) Ekstrapüramidaalsed sümptomid (1, 14) Düsartria
	Aeg-ajalt ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ )	Krambid (1) Rahutute jalgade sündroom Düsartria Tardiivne düskineesia (1, 6)
<i>Silma kahjustused:</i>	Sage ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Nägemise hägunesimine
<i>Südame häired:</i>	Sage ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Tahhükardia (4)
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Sage ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Ortostaatiline hüpotensioon (4, 18)
	Harv ( $> 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Venoosne tromboemboolia (1)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Sage ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Nohu
<i>Seedetrakti häired:</i>	Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Suukuivus

	Sage (>1/100, <1/10)	Kõhukinnisus Düspepsia
	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Düsfaagia (9)
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Harv (> 1/10000, <1/1000)	Priapism
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Ravi katkestamise sümptomid (1, 9)
	Sage (>1/100, <1/10)	Kerge väsimus Perifeerne turse
	Harv (> 1/10000, <1/1000)	Maliigne neuroleptiline sündroom (1)
<i>Uuringud:</i>	Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Triglütseriidide kontsentratsiooni tõus veres(10) Üldkolesterooli (peamiselt LDL-kolesterooli) tõus veres(11) HDL-kolesterooli langus veres (19) Kehakaalu tõus (10)
	Sage (>1/100, <1/10)	Maksa transaminaaside (ALT, AST) kontsentratsiooni suurenemine seerumis (3) Neutrofiilide väärtuse langus Veresuhkru väärtuse tõus hüperglükeemilisele tasemele (8)
	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Gamma-GT kontsentratsiooni tõus veres (3) Trombotsüütide väärtuse langus (15) QT-intervalli pikenemine (1, 14, 20)
	Harv (> 1/10000, <1/1000)	Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus (16)

- (1) vt 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel.
- (2) Unisus võib ilmnedes esimesel kahel ravinädalal ja üldiselt möödub ravi jätkudes.
- (3) Mõnedel SEROQUELi kasutanud patsientidel on tekkinud seerumi transaminaaside (ALT, AST) või gamma-GT kontsentratsiooni asümptomaatiline tõus veres. Selline tõus möödus enamasti SEROQUELi kasutamise lõpetamisel.
- (4) Nagu ka teiste  $\alpha_1$ -adrenoretseptoreid blokeerivate omadustega antipsühhootikumide kasutamisel, võib ka SEROQUELiga kaasnedes pearingluse, 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 turuletulekujärgsetel andmetel.
- (7) Kõikides kontrollitud kliinilistes monoterapia uuringutes langes neutrofiilide väärtus alla  $1,5 \times 10^9/l$  1,72%-l patsientidest, kelle algne neutrofiilide väärtus oli vähemalt  $1,5 \times 10^9/l$ , võrreldes 0,73%-ga kontrollrühmas. Kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi enne protokollilise laiendamise sätestusega, et patsiendid, kelle ravist tulenev neutrofiilide väärtus oli alla  $1,0 \times 10^9/l$ , eemaldatakse uuringust, langes vähemalt üks kord neutrofiilide väärtus alla  $0,5 \times 10^9/l$  0,21%-l patsientidest SEROQUELi rühmas ning 0%-l kontrollrühmas. Neutrofiilide väärtus langes vahemikku  $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$  0,75%-l

- patsientidest SEROQUELi rühmas ning 0,11%-l kontrollrühmas.
- (8) 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).
  - (9) Düsfaagia sageduse tõus SEROQUELi rühmas võrreldes kontrollrühmaga ilmnes ainult bipolaarse depressiooni kliinilistes uuringutes.
  - (10) Kehakaalu tõus  $\geq 7\%$  algväärtusest. Esineb enamasti täiskasvanutel esimestel ravinädalatel.
  - (11) Ägeda faasi monoravi ja kontrolliga kliinilistes uuringutes, milles hinnati ravi katkestamise sümptomeid, ilmnesid järgmised katkestamise sümptomid: unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peeringlus ja ärrituvus. Nende reaktsioonide sagedus vähenes oluliselt ühe nädala jooksul pärast ravi katkestamist.
  - (12) Triglytseriidid  $\geq 200$  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.
  - (13) 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 patsientide keskmine muutus oli 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l)
  - (14) vt tekst allpool.
  - (15) Trombotsüütide väärtus  $\leq 100 \times 10^9/l$  vähemalt ühel korral.
  - (16) Kliiniliste uuringute kõrvaltoimete teatiste alusel vere kreatiinfosfokinaasi tõus mitte seotud neuroleptilise maliigse sündroomiga.
  - (17) Prolaktiini tase ( $> 18$ -aastased patsiendid):  $> 20$  mcg/l ( $> 869,56$  pmol/l) meestel;  $> 30$  mcg/l ( $> 1304,34$  pmol/l) naistel sõltumata ajahetkest.
  - (18) Võib põhjustada kukkumisi.
  - (19) HDL-kolesterool:  $< 40$  mg/dl (1,025 mmol/l) meestel või  $< 50$  mg/dl (1,282 mmol/l) naistel sõltumata ajahetkest.
  - (20) Patsientide sagedus, kellel ilmnes QT nihe väärtustelt  $< 450$  msek väärtustele  $\geq 450$  msek, kusjuures tõus oli  $\geq 30$  msek. Kvetiapiini platseebo kontrolliga uuringutes oli kliiniliselt olulise tasemega nihkega patsientide keskmine hulk ning keskmine muutus sarnased kvetiapiini- ning kontrollrühmas.

Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid skisofreenia ning bipolaarse mania diagnoosiga patsiente, oli ekstrapüramidaalsümptomite summaarne sagedus sarnane platseebole (skisofreenia: 7,8% SEROQUEL ja 8,0% platseebo rühmas; bipolaarne mania: 11,2% SEROQUEL ja 11,4% platseebo rühmas). Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid bipolaarse depressiooni diagnoosiga patsiente, oli ekstrapüramidaalsümptomite summaarne sagedus 8,9% SEROQUEL ja 3,8% platseebo rühmas, kuid üksikute kõrvaltoimete esinemus (nt akatiisia, ekstrapüramidaalhäire, treemor, düskineesia, düstoonia, rahutus, tahtmatud lihastõmblused, psühhomotoorne hüperaktiivsus ja lihasrigiidsus) oli üldiselt madal ja ei ületanud 4% üheski ravirühmas.

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

#### *Kilpnäärmehormooni tasemed*

SEROQUELi manustamine oli seotud väikeste annus-sõltuvate türeoidhormooni taseme langustega, eriti üld- ja vaba  $T_4$  osas. Üld- ja vaba  $T_4$  langus oli maksimaalne esimese 2...4 ravinädala jooksul, kusjuures pikaajalise ravi korral see enam ei langenud. Peaaegu kõigil juhtudel kaasnes kvetiapiinravi lõpetamisega üld- ja vaba  $T_4$  normaliseerumine, sõltumata ravi kestvusest. Vaid ravimi suuremate annuste kasutamisel täheldati üld- ja reverse  $T_3$  langust. Enamasti ei täheldatud TSH kontsentratsiooni tõusu, kliiniliselt olulist hüpötüreoidismi SEROQUEL ei põhjusta.

#### *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 noorukite seas võivad ilmned a sagedamini kui täiskasvanute seas või mida täiskasvanutel ei ole kirjeldatud.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $>1/100$ , $<1/10$ ), aeg-ajalt ( $>1/1000$ , $<1/100$ ), harv ( $> 1/10000$ , $<1/1000$ ), 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>Närvisüsteemi häired:</i> Väga sage: ekstrapüramidaalsümptomid (3)
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i> Sage: Ärrituvus (4)

(1)- Prolaktiini tase ( $<18$ -aastastel patsientidel):  $>20 \mu\text{g/l}$  ( $>869,56 \text{ pmol/l}$ ) noormeestel;  $>26 \mu\text{g/l}$  ( $>1130,428 \text{ pmol/l}$ ) tütarlastel sõltumata ajahetkest. Prolaktiini taseme tõus  $>100 \mu\text{g/l}$  ilmnis vähem kui 1% patsientidest.

(2)- Kahes lühiajalises (3-6 nädalat) laste ja noorukite kontrollitud kliinilises uuringus täheldatud vererõhu normväärtuste muutused (vastavalt USA Rahvusliku Terviseinstituudi kriteeriumidele) või tõus  $>20 \text{ mmHg}$  (süstoolne) või  $>10 \text{ mmHg}$  (diastoolne) sõltumata ajahetkest.

(3)- vt 5.1

(4)- Tähelepanu: sagedus on võrdne täiskasvanute kõrvaltoime sagedusega, kuid laste ja noorukite ärrituvust võib seostada teistsuguste kliiniliste järeloomõjudega kui täiskasvanutel.

#### 4.9 Üleannustamine

Üksikjuhul on teatatud 13,6-grammise üleannuse võtmisele järgnenud surmast kliinilise uuringu ajal. Turuletuleku järgselt on teatatud 6 g üleannuse võtmisele järgnenud surmast. Siiski on ägedate üleannustamiste korral patsiendid jäänud elama kuni 30 g kvetiapiini manustamisel. Ravimi turustamisjärgselt on täheldatud väga üksikuid SEROQUELI üleannustamisele järgnenud surma, kooma või QTc- pikenemise juhte.

Eelnevalt teadaoleva raske kardiovaskulaarse haigusega patsientidel on tõusnud risk üleannustamisega seotud kõrvaltoimetele (vt 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. Raskekujulise intoksikatsiooni korral tuleb kaaluda mitme ravimi koostoime võimalust ning sel juhul soovitatakse intensiivravi, k.a hapnikravi ning ventilatsiooni tagamine ning südameveresoonekonna seisundi püsiv jälgimine ja toetus. Üleannuse imendumise ennetamist ei ole uuritud, kaaluda tuleks maoloputust (teadvuseta patsiendi korral 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

Versioon 14

Ravimiametis kinnitatud 26.01.2010

### *Toimemehhanism*

Kvetiapiin on atüüpiline antipsühhootiline aine. Kvetiapiin ning selle aktiivne metaboliit plasmast - norkvetiapiin toimivad laia skaalasse neuromediaatorite retseptoreisse. Kvetiapiin ja norkvetiapiin ilmutavad kõrgemat afiinsust serotoniini (5HT<sub>2</sub>) ja dopamiini D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>retseptorite suhtes. Norkvetiapiin omab lisaks ka kõrget afiinsust norepinefriini transportijavalgu (NET) suhtes. Kvetiapiinil ja norkvetiapiinil on kõrge afiinsus ka histamiinergiliste ja adrenergiliste α<sub>1</sub>-retseptorite suhtes, omades samal ajal madalamat afiinsust adrenergiliste α<sub>2</sub>- ja serotoniini 5HT<sub>1A</sub>-retseptorite suhtes. Kvetiapiin ei oma märgatavat afiinsust kolinergiliste muskariini- ja bensodiasepiini retseptorite suhtes.

### *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.

Ekstrapüramidaalnähtude sündroomi tekkevõimalust uurivate loomkatsete põhjal võib eristada kvetiapiini tüüpilistest antipsühhootikumidest ja liigitada selgelt atüüpiliste antipsühhootikumide hulka. Kroonilisel manustamisel ei põhjusta kvetiapiin dopamiin 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 dopamiinisaldavates neuronites.

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

### *Kliiniline efektiivsus*

Kolme platseebokontrolliga ravimuuringu tulemused ei osutanud ühelegi erinevusele SEROQUELi ja platseebo vahel EPS'i esinemissageduse ega kaasvalt manustatavate antikolinergiliste ainete vajaduse osas. Platseebokontrolliga uuring ei andnud kogu kasutatud SEROQUELi annusteskaala (75...750 mg/ööpäevas) ulatuses mingeid tõendeid EPS'i tekke tõenäosuse või kaasvalt manustatavate antikolinergiliste ravimite vajaduse suurenemise kohta.

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

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

Erinevalt paljudest teistest antipsühhootikumidest, ei kutsu SEROQUEL esile prolaktiini taseme pidevat tõusu, mida üldiselt peetakse atüüpilistele antipsühhootikumidele omaseks tunnuseks. Kliinilises uuringus, kus korduvalt manustati fikseeritud annuseid, ei erinenud SEROQUELi rühmas prolaktiini tase platseeborühma omast.

Kliinilistes uuringutes on SEROQUEL osutunud efektiivseks nii skisofreenia positiivsete kui negatiivsete sümptomite ravis. Võrdlevates kliinilistes uuringutes kloorpromasiiniga ja haloperidooliga osutus SEROQUEL sama efektiivseks kui konventsionaalsed antipsühhootikumid.

Bipolaarse maniaga patsientidega läbiviidud uuringutes on SEROQUEL osutunud efektiivseks nii monoterapiana kui mania sümptomite vastase lisaravimina.

Kahes monoterapia uuringus keskmise raskusega ja raskete mania episoodidega patsientide hulgas oli SEROQUEL mania sümptomite vähendamisel platseebost parem. SEROQUEL XR oluline efektiivsus võrreldes platseeboga ilmnes 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 ilmnud.

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

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

Nendest platseebo kontrolliga 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 hinnati ravimi SEROQUEL koosmõju meeleolu stabiliseerivate ravimitega mania, depressiooni või segatüüpi patsientidel, pikendas SEROQUEL aega järgmise (depressiooni, segatüüpi või mania episoodi) retsidiivini paremini kui ükski meeleolu stabiliseeriv ravim eraldi. Kvetiapiini manustati kaks korda päevas koguanuses 400...800 mg/ööpäevas kombineerituna liitiumpreparaadi või naatriumvalproaadiga.

Kahes bipolaarse depressiooni patsientide hulgas tehtud kliinilises uuringus tõestati depressioonivastase toime püsivus. Uuringud algasid 8-nädalase kontrollitud ägeda faasiga, millele järgnes 26...52-nädalane kontrollitud säilitusfaas. Säilitusfaasi arvati patsiendid, kes olid ägeda faasi lõpuks stabiilsed. Mõlemas uuringus pikendas SEROQUEL aega järgmise (depressiooni, segatüüpi või mania episoodi) retsidiivini paremini kui platseebo. Mõlema uuringu andmete summeerimisel ilmnis riski vähenemine 49%. Meeleoluhäire risk vähenes SEROQUEL kasutamisel 41% võrra 300 mg annuse juures ning 55% võrra 600 mg annuse juures.

Ühes pikaajalises (ravi kestus kuni kaks aastat) retsidiivide ennetamise uuringus, mis viidi läbi mania, segatüüpi ja depressiooni episoodide patsientide hulgas, leiti, et kvetiapiin pikendas aega misiganes 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 pikenedamisega meeleoluhäire retsidiivini võrreldes patsientidega, kes jätkasid kvetiapiinravi.

Kliinilised uuringud on näidanud, et SEROQUEL manustatuna kaks korda ööpäevas skisofreenia ja mania näidustusel on efektiivne, ehkki tema poolväärtusaeg plasmas on 7 tundi. Positron-emissioon-tomograafia (PET) on kinnitanud, et kvetiapiin seondub serotoniini 5HT<sub>2</sub> ja dopamiini D<sub>2</sub> retseptoritega kuni 12 tundi. Ravimi annuste, mis ületaks 800 mg /ööpäevas, ohutust ning efektiivsust pole uuritud.

SEROQUEL pikaajaline efektiivsus skisofreenia retsidiivide ennetamises ei ole tõestatud pimendatud kliiniliste uuringutega. Skisofreenia patsiente hõlmavates avatud uuringutes osutus kvetiapiin efektiivseks kliinilise paranemise säilitamisel jätkuva ravi korral nendel patsientidel, kellel oli algelt tekkinud ravivastus. See viitab pikaajalisele efektiivsusele.

Kõikides kontrollitud kliinilistes monoteeraapia uuringutes langes neutrofiilide väärtus alla  $1,5 \times 10^9/l$  1,72%-l patsientidest, kelle algne neutrofiilide väärtus oli vähemalt  $1,5 \times 10^9/l$ , võrreldes 0,73%-ga kontrollrühmas. Kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi enne protokollilise laiendamise sätetusega, et patsiendid, kelle ravist tulenev neutrofiilide väärtus oli alla  $1,0 \times 10^9/l$ , eemaldatakse uuringust, langes

vähemalt üks kord neutrofiilide väärtus alla  $0,5 \times 10^9/l$  0,21%-l patsientidest SEROQUELi rühmas ning 0%-l kontrollrühmas. Neutrofiilide väärtus langes vahemikku  $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$  0,75%-l patsientidest SEROQUELi rühmas ning 0,11%-l kontrollrühmas.

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

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, kellele teadaolevalt puudus ravivastus SEROQUELile. Ravi SEROQUELiga alustati annuses 50 mg ööpäevas, 2. päeval tõsteti seda 100 mg-ni ööpäevas, mille järel annus titreeriti eesmärknähtu (mania 400-600 mg/ööpäevas; skisofreenia 400-800 mg/ööpäevas) 100 mg annuste kaupa ööpäevas, mis olid jaotatud kahele või kolmele manustamiskorrale.

Mania 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). Kvetiapiin 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. Kõrgemad annused andsid tulemuseks madalama ravivastuse määra nii mania kui skisofreenia puhul.

Selles vanuserühmas puuduvad andmed toime säilitamise ja retsidiivide ennetamise kohta.

26-nädalasest avatud lühiajaliste uuringute pikendusfaasist (n=380 patsienti), milles kasutati SEROQUELi paindlikku annustamist (400-800 mg/ööpäevas), saadi täiendavaid ohutusandmeid. Lastel ja noorukitel teatati vererõhu tõusust; lastel ja noorukitel ilmnes söögiisu tõus, ekstrapüramidaalsed sümptomid ja prolaktiini seerumi taseme tõus sagedamini kui täiskasvanud patsientidel (vt 4.4 ja 4.8).

### *Ekstrapüramidaalsed sümptomid*

Lühiajalises platseebo kontrolliga monoraviuuringus noorukitest skisofreenia patsientidel (13...17-aastased) oli ekstrapüramidaalsümptomite summeeritud sagedus 12,9% kvetiapiini rühmas ning 5,3% platseebo rühmas, kuigi üksikute kõrvaltoimete (nt akatiisia, treemor, ekstrapüramidaalne häire, hüpokineesia, rahutus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, lihasjäikus, düskineesia) summeeritud sagedus ei ületanud 4,1% üheski ravirühmas. Lühiajalises platseebo kontrolliga monoravi uuringus lastest ja noorukitest bipolaarse mania patsientidel (10...17-aastased) oli ekstrapüramidaalsümptomite summeeritud sagedus 3,6% kvetiapiini rühmas ning 1,1% platseebo rühmas. Pikaajalises avatud skisofreenia ja bipolaarse mania uuringus oli ravi ajal ilmnenu EPS summeeritud sagedus 10%.

### *Kehakaalu tõus*

Pediaatriliste patsientide (10...17-aastased) lühiajalistes kliinilistes uuringutes, võtsid  $\geq 7\%$  oma kehakaalu juurde 17% kvetiapiinravi saanud patsientidest ja 2,5% platseebot saanutest. Pikaajaliste kasvuga seotud muutuste sedastamiseks kasutati standardhälvet 0,5 ja enam kehamassiindeksi algväärtusest kliiniliselt olulise muutuse mõõdikuna; 18,3% kvetiapiinravi vähemalt 26 nädalat saavatest patsientidest täitsid selle kriteeriumi.

### *Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine*

Pediaatrilistel skisofreenia patsientidel (<18-aastased) läbiviidud lühiajalistes platseebo kontrolliga kliinilistes uuringutes oli suitsiidiga seotud sündmuste sagedus 1,4% (2/147) kvetiapiini rühmas ja 1,3% (1/75) platseebo rühmas. Pediaatrilistel bipolaarse mania patsientidel (<18-aastased) läbiviidud

lühiajalistes platseebo kontrolliga kliinilistes uuringutes oli suitsiidiga seotud sündmuste sagedus 1,0% (2/193) kvetiapiini rühmas ja 0% (0/90) platseebo rühmas.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

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

Kvetiapiini keskmine plasmakliirens vähenes ligikaudu 25% võrra raskekujulise neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel, kuid kliirensi väärtused jäid normi piiridesse. Vaba kvetiapiini keskmise molaarse annuse fraktsiooni ning norkvetiapiini eritub <5% uriiniga.

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

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

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

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

Farmakokineetilised andmed pärinevad 9 10...12-aastaselt lapselt ning 12 noorukilt, kes said kvetiapiini säilitusravi annuses 400 mg kaks korda ööpäevas. Pärast tasakaalu-kontsentratsiooni saavutamist sarnanes kvetiapiini plasma kontsentratsioon lastel ja noorukitel (10...17-aastased) täiskasvanute omale, kuigi C<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).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

### Ägeda toksilisuse uuringud

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

### *Kroonilise toksilisuse uuringud*

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

D<sub>2</sub>-dopamiinireseptorite blokeerimisest tingitud hüperprolaktineemia määr erines loomaliigiti, kuid oli enam väljendunud rottidel. 12-kuulises uuringus ilmnes rinnanäärme hüperplaasia, hüpofüüsi kaalu suurenemine, emaka kaalu vähenemine ja emasloomade pikkuse suurenemine.

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

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

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

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

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

Üheski toksilisusuuringus ei täheldatud neutrofiilide vähenemist ega agranulotsütoosi.

### *Kartsinogeensusuuringud*

Emastel rottidel esines annuste 20, 75 ja 250 mg/kg/ööpäevas manustamisel rinnanäärme hüperprolaktineemia pikenemisest tulenev adenokartsinoomi esinemissageduse tõus.

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

### *Reproduktiooniuringud*

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

Kvetiapiinil puudub teratogeenne toime.

### *Mutageensusuuringud*

Geneetilise toksilisuse uuringutes ei ole kvetiapiin osutunud mutageenseks ega klastogeenseks.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### **Sisu**

Povidoon

Versioon 14

Ravimiametis kinnitatud 26.01.2010

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat  
Naatrium tärklisglükolaat tüüp A  
Laktoosmonohüdraat  
Magneesiumstearaat

#### **Kate**

Hüpromelloos  
Makrogool 400  
Titaandioksiid  
Kollane raudoksiid 25 mg, 100 mg tablettides  
Punane raudoksiid 25 mg tablettides

#### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

#### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

25 mg tablett on ümmargune, 6 mm läbimõõduga virsikuvärvi kaksikkumer ja kattekihiga.  
100 mg tablett on ümmargune, 8,5 mm läbimõõduga kollast värvi kaksikkumer ja kattekihiga.  
200 mg tablett on ümmargune, 11 mm läbimõõduga valge kaksikkumer ja kattekihiga.

Tabletid on pakitud PVC alumiiniumist blisterpakenditesse. Blistrid on pakitud kartongist karpidesse.

Stardipakend: sisaldab kuus 25 mg tabletti, kolm 100 mg tabletti, ühe 200 mg tableti.  
100 mg tabletid: 30 või 60 tk pakendis.  
200 mg tabletid: 30 või 60 tk pakendis.

#### **6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Erinõuded puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca UK Ltd.  
Stanhope Gate 15, London W1K 1LN  
Ühendkuningriik

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

SEROQUEL stardipakend (25 mg N6 + 100 mg N3 + 200 mg N1): 256999  
SEROQUEL 100 mg: 257199

Versioon 14  
Ravimiametis kinnitatud 26.01.2010

SEROQUEL 200 mg: 257099

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

SEROQUEL stardipakend: 09.04.1999/19.08.2009

SEROQUEL 100 mg: 09.04.1999/19.08.2009

SEROQUEL 200 mg: 09.04.1999/19.08.2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2010