

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SEROQUEL XR, 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
SEROQUEL XR, 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
SEROQUEL XR, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
SEROQUEL XR, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

SEROQUEL XR, 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad 50 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)  
SEROQUEL XR, 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad 200 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)  
SEROQUEL XR, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad 300 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)  
SEROQUEL XR, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad 400 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)  
INN. *Quetiapinum*

Abiained vt 6.1.

### 3. RAVIMVORM

SEROQUEL XR, 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on virsiku värvi ning ühele poolele on graveeritud "XR 50".  
SEROQUEL XR, 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on kollast värvi ning ühele poolele on graveeritud "XR 200".  
SEROQUEL XR, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on helekollast värvi ning ühele poolele on graveeritud "XR 300".  
SEROQUEL XR, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on valget värvi ning ühele poolele on graveeritud "XR 400".

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

## **Täiskasvanud**

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

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

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

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

Soovitatav ööpäevane annus on 300 mg. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest võib SEROQUEL XR annust tõsta tasemele kuni 600 mg ööpäevas. Kvetiapiinil on tõestatud depressioonivastane toime annuses 300 mg ja 600 mg. Siiski, 600 mg kasutamisel lühiajalises ravis ei esinenud ravitulemuse märgatavat paranemist võrreldes 300 mg annuse kasutamisega (vt 5.1). Kliinilised uuringud on näidanud, et üksikutel patsientidel, kellel on probleem ravitaluvusega, võib annust langetada tasemele 200 mg ööpäevas.

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

## **Bipolaarse häire säilitusravi retsidiivide ennetamiseks**

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

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

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

## **Eakad patsiendid**

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

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

## **Lapsed ja noorukid**

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

## **Neerupuudulikkusega patsiendid**

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

### **Maksapuudulikkusega patsiendid**

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

### **4.3 Vastunäidustused**

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

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

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

SEROQUEL XR 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 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.

#### **Südameveresoonehaigused**

SEROQUEL XRi tuleb kasutada erilise tähelepanuga patsientidel, kes teadaolevalt põevad kardiovaskulaarset või tserebrovaskulaarset haigust või kel esineb eelsoodumus hüpotensiooniks. Kvetiapiin võib esile kutsuda ortostaatilist hüpotensiooni, eriti ravi alguses ravimi tiitrimise perioodil; selle esinemisel tuleb mõelda annuse vähendamisele või järk-järgulisemale annuse muutmisele.

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.

### **Krambihood**

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei täheldatud erinevust krambihoogude esinemissageduses kvetiapiiniga ravitud patsientidel ja neil, kes kasutasid platseebot. Nii nagu teiste antipsühhootikumide korral, soovitatakse ka SEROQUEL XRi manustades olla eriliselt 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).

### **Tardiivne düskineesia**

Kui ilmnevad tardiivse düskineesia nähud ja sümptomid, tuleb kaaluda SEROQUEL XR annuse vähendamist või ravi katkestamist. Tardiivse düskineesia sümptomid võivad halveneda või isegi tekkida pärast ravi katkestamist (vt 4.8).

### **Maliigne neuroleptiline sündroom**

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

### **Raskekujuline neutropeenia**

Rasket neutropeeniat (neutrofiilide väärtus  $<0,5 \times 10^9/l$ ) on aeg-ajalt ilmnunud kvetiapiini kliinilistes uuringutes. Enamus raske neutropeenia juhte esines kvetiapiini ravi esimese paari kuu jooksul. Kindlat seost annusega ei ole täheldatud. Turuletulekujärgsete andmete järgi on kvetiapiini ravi katkestamise järgselt leukopeenia ja/või neutropeenia lahenenud. Võimalikeks neutropeenia riskiteguriteks on eelnev madal leukotsüütide hulk ja ravimindutseeritud neutropeenia anamneesis. Kui neutrofiilide väärtus langeb alla  $<1,0 \times 10^9/l$ , tuleb ravi kvetiapiiniga katkestada. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes, lisaks määrata neutrofiilide hulka (kuni see tõuseb  $>1,5 \times 10^9/l$ ). (Vt 5.1).

### **Koostoimed**

Vt ka 4.5.

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

### **Hüperglükeemia**

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

### **Lipiidid**

Kliinilistes uuringutes kvetiapiiniga on esinenud triglütseriidide, LDL-kolesterooli ja üldkolesterooli 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 üleannustamisel tekkis QT-intervalli pikenemine raviannuste juures (vt 4.8) ning üleannustamisel (vt 4.9). 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 hüpomagneseemiaga patsientidele (vt 4.5).

### **Ravi katkestamine**

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

### **Dementsusega seotud psühhosisega vanemaealised patsiendid**

SEROQUEL XR ei ole näidustatud dementsusega seotud psühhosisega vanemaealiste patsientide ravis. Mõnede atüüpiliste antipsühhootikumidega tehtud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutes on leitud ligikaudu kolmekordselt tõusnud risk tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks dementsel patsientidel. Põhjust riski suurenemiseks ei ole kindlaks tehtud. Teiste antipsühhootikumide või teiste patsiendirühmade korral ei saa välistada suurenenud riski. Ravimit SEROQUEL XR on soovitatav ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad insuldi riskitegurid.

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

### **Düsfaagia**

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

### **Laktoos**

SEROQUEL XR tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga ei tohi SEROQUEL XRi 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 SEROQUEL XRi kasutada ettevaatusega, samaaegselt teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga.

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

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

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 samaaegsel manustamisel antipsühhootikumide risperidooni või haloperidooliga. Kvetiapiini ja tioridasiini üheaegne manustamine põhjustas siiski kvetiapiini kliirensi tõusu ligikaudu 70%.

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused tsimetidiiniga samaaegsel manustamisel ei muutunud.

Liitiumi farmakokineetilised omadused kvetiapiiniga samaaegsel manustamisel ei muutunud.

Naatriumvalproaadi ja kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud samaaegsel kasutamisel kliiniliselt oluliselt.

Formaalseid koostoimete 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, levometadüülatsetaat, mesoridasiin, tioridasiin, pimosiid, sparfloksatsiin, gatifloksatsiin, moksifloksatsiin, dolansetronmesülaat, meflokviiin, sertindool, tsisapriid) ja elektrolüütide häireid põhjustavad ravimid.

#### **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 loodetav kasu õigustab võimalikku ohtu. Kui raseduse ajal oli kasutatud kvetiapiini, täheldati vastsündinutel võõrutusnähte.

Kvetiapiini rinnapiima imendumise määr on teadmata. Seepärast soovitatakse naistel vältida imetamist SEROQUEL XRi manustamise 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 kvetiapiini manustamisel on unisus, pearinglus, suukuivus, kergekujuline jõuetus, kõhukinnisus, tahhükardia, ortostaatiline hüpotensioon ja düspepsia.

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

Alljärgnevalt on loetletud kvetiapiini 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 (1)
	Aeg-ajalt ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ )	Eosinofiilia, trombotsütopeenia
	Teadmata	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 ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Sünkoop (4, 18) Ekstrapüramidaalsed sümptomid (1, 14) Düsartria
	Aeg-ajalt ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ )	Krambid (1) Rahutute jalgade sündroom Tardiivne düskineesia (1,6)
<i>Silma kahjustused:</i>	Sage ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Nägemise hägunemine
<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>	Sage ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Suukuivus Kõhukinnisus Düspepsia
	Aeg-ajalt ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ )	Düsfaagia (9)
<i>Maksa-sapiteede häired:</i>	Harv ( $> 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Ikterus (6)
	Väga harv ( $< 1/10000$ )	Hepatiit (6)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Väga harv ( $< 1/10000$ )	Angioödem (6) Stevens-Johnsoni sündroom (6)
<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, 11)
	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 (12) Üldkolesterooli (peamiselt LDL-kolesterooli) tõus veres (13) HDL-kolesterooli langus veres (19) Kehakaalu tõus (10)
	Sage ( $> 1/100, < 1/10$ )	Maksa transaminaaside (ALT, AST) kontsentratsiooni suurenemine seerumis (3) Neutrofiilide arvu langus (7)
	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 kvetiapiini kasutanud patsientidest on täheldatud seerumi transaminaaside (ALT, AST) või gamma-GT kontsentratsiooni asümptomaatilist tõusu veres. Selline tõus möödus enamasti kvetiapiini kasutamise lõpetamisel.
- (4) Nagu ka teiste  $\alpha_1$ -adrenoretseptoreid blokeerivate omadustega antipsühhootikumide kasutamisel, võib kvetiapiiniga kaasneda peeringluse, tahhükardia ja mõnedel patsientidel teadvusekaotusega kulgev ortostaatiline hüpotensioon, eriti ravi alguses ravimi tiitrimise perioodil (vt 4.4).
- (5) Olemasoleva suhkurtõve süvenemist on esinenud väga harva.
- (6) Loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb ainult turuletulekujärgsetel andmetel kvetiapiini koheselt vabastavate tablettide osas.
- (7) Kolme uuringurühmaga platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes SEROQUEL XRiga, kus osalesid patsiendid, kelle neutrofiilide lähteväärtus veres oli  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , langes neutrofiilide arv vähemal ühel korral alla  $1,5 \times 10^9/l$  1,5%-l patsientidest SEROQUEL XRi rühmas, 1,5%-l SEROQUELi rühmas ja 0,8%-l platseebo rühmas.
- (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 kvetiapiini rühmas võrreldes kontrollrühmaga ilmnes ainult bipolaarse depressiooni kliinilistes uuringutes.
- (10) Kehakaalu tõus  $\geq 7\%$ . Esineb tavaliselt 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) Triglütseriidid  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) ( $\geq 18$ -aastased patsiendid) või  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) ( $< 18$ -aastased patsiendid) vähemalt ühel korral.

(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 meestel (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% kvetiapiini ja 8,0% kontrollrühmas; bipolaarne mania: 11,2% kvetiapiini ja 11,4% kontrollrühmas). Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid bipolaarse depressiooni diagnoosiga patsiente, oli ekstrapüramidaalsümptomite summaarne sagedus 8,9% kvetiapiini ja 3,8% kontrollrühmas, 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 pikenedamisest, ventrikulaarsest rütmihäirest, ebaselge põhjusega äkksurmast, südameseiskusest ning Torsades de Pointes'ist. Seda peetakse neuroleptikumide klassiefektiks.

#### *Kilpnäärmehormooni tasemed*

Kvetaapiini manustamine oli seotud vähese annus-sõltuva türeoidhormooni taseme langusega, eriti üld- ja vaba  $T_4$  osas. Üld- ja vaba  $T_4$  langus oli maksimaalne esimese 2...4 ravinädala jooksul, kusjuures pikaajalise ravi korral langus enam ei suurenenud. Peaaegu kõigil juhtudel kaasnes ravi lõpetamisega üld- ja vaba  $T_4$  normaliseerumine, sõltumata ravi kestvusest. Vaid ravimi suuremate annuste kasutamisel täheldati üld- ja pöörd- $T_3$  langust. Enamasti ei täheldatud TSH kontsentratsiooni tõusu, kliiniliselt olulist hüpötüreoidismi kvetiapiin ei põhjusta.

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

Ülalkirjeldatud täiskasvanutel ilmnenu kõrvaltoimed võivad ilmneda ka lastel ja noorukitel. Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mis laste ja 10...17-aastaste noorukite seas võivad ilmneda 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 µg/l (>869,56 pmol/l) noormeestel; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) tütarlastel sõltumata ajahetkest. Prolaktiini taseme tõus >100 µg/l ilmnes 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 mmHg (süstoolne) või >10 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 järeldajadega 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. Turuletuleku järgse kogemuse põhjal esineb väga harva ainult kvetiapiini üleannusest tingitud surma-, kooma- või QTc-pikenemise juhte.

Teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel võib risk üleannustamisega seotud toimete tekkimisele olla tõusnud (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 mürgistuse korral tuleb kaaluda mitme ravimi koostoime võimalust ning sel juhul soovitatakse intensiivravi, k.a hapnikravi ning ventilatsiooni tagamine ning südameveresoone 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

#### 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 ajus. Kvetiapiini kliinilise antipsühhootilise efektiivsuse ja samaaegse madala ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete esinemissageduse aluseks peetakse retseptorite antagonismi kombinatsiooni, kusjuures 5HT<sub>2</sub>-retseptorite suhtes on selektiivsus suurem kui D<sub>2</sub>-retseptorite suhtes. Norkvetiapiin omab lisaks ka kõrget afiinsust norepinefriini transporteri (NET) suhtes. Kvetiapiinil ja norkvetiapiinil on kõrge afiinsus ka histamiinergiliste ja adrenergiliste α<sub>1</sub>-retseptorite suhtes, samal ajal kui afiinsus adrenergiliste α<sub>2</sub>-retseptorite suhtes on madalam. Kvetiapiin ei oma märgatavat afiinsust kolinergiliste muskariin- või 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.

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

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

### **Kliiniline efektiivsus**

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

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

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

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

Dementsusega seotud psühhooosiga vanemaealiste patsientide seas teostatud platseebokontrolliga uuringutes ei erinenud haigestumus ajuveresoontega seotud kõrvaltoimetusse kvetiapiini- ning platseeborühma vahel.

Kahes monoterapia uuringus keskmise raskusega ja raskete mania episoodidega patsientide hulgas oli SEROQUEL mania sümptomite vähendamisel platseebost parem. SEROQUEL XR oluline efektiivsus võrreldes platseeboga ilmnis ka 3-nädalases lisauuringus. SEROQUEL XR annus oli vahemikus 400...800 mg/ööpäevas ning keskmine annus oli ligikaudu 600 mg/ööpäevas. Andmed SEROQUEL'i kohta manustatuna koos liitiumpreparaadi või naatriumvalproaadiga ägeda keskmise raskusega või raske mania episoodi raviks 3 ja 6 nädala jooksul on piiratud. Siiski on teada, et kombinatsioonravi taluti hästi. Andmed näitasid 3. nädalal lisanduvat toimet. Teises uuringus 6. nädalal lisanduvat toimet ei ilmnenu.

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

Veel neljas 8-nädalises kliinilises uuringus kvetiapiiniga I ja II tüüpi bipolaarse häirega keskmise raskusega ja raske depressiivse episoodiga patsientide hulgas oli SEROQUEL annuses 300 ja 600 mg oluliselt parem olulistest tulemusnäitajates: keskmine MADRS-skaala tulemuse paranemine ning vähemalt 50% MADRS kogupunkti summa paranemine võrreldes algtaasemega. Toime ulatus ei erinenud 300 mg annust ning 600 mg annust saavate patsientide vahel.

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

Kahes retsidiivide ennetamise uuringus, kus 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 koguannuses 400...800 mg/ööpäevas kombineerituna liitiumpreparaadi või naatriumvalproaadiga.

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

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 protokollil laiendamist 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.

### **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, kellel teadaolevalt puudus ravivastus SEROQUELile. Ravi SEROQUELiga alustati annuses 50 mg ööpäevas, 2. päeval tõsteti seda 100 mg-ni ööpäevas, mille järel annus titreeriti eesmärknähtsuseni (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**

### Imendumine

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

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

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

### Jaotumine

Kvetiapiin seondub ligikaudu 83% ulatuses plasmavalkudega.

### Metabolism

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

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

Kvetiapiin ja mitmed tema metaboliidid (kaasaarvatud norkvetiapiin) osutusid *in vitro* inimtsütokroom P450 1A2, 2C19, 2D6 ja 3A4 nõrkadeks inhibiitoriteks. *In vitro* ilmneb CYP pärssimine alles 5...50 korda kõrgema kontsentratsiooni juures kui see saavutatakse soovitatava annuse (300...800 mg/ööpäevas) manustamisel inimestele. Tuginedes neile *in vitro* uuringute tulemustele, on ebatõenäoline, et kvetiapiini ja teiste ravimite koosmanustamine põhjustab kliiniliselt olulist teise ravimi tsütokroom P450 poolt vahendatud metabolismi pärssimist. Loomkatsetest ilmneb, et kvetiapiin võib indutseerida tsütokroom P450 ensüüme. Psühhootilistel patsientidel läbiviidud spetsiaalses koostoimete uuringus ei leitud tsütokroom P450 aktiivsuse tõusu.

### Eliminatsioon

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

### Patsientide erirühmad

#### Sugu

Kvetiapiini farmakokineetika on meestel ja naistel sarnane.

#### Vanemaealised patsiendid

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

#### Neerupuudulikkus

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

#### Maksapuudulikkus

Kvetiapiini keskmine plasmakliirens on maksakahjustusega patsientidel (alkohoolne tsirroos) vähenenud ligikaudu 25%. Kuna kvetiapiin lammutub eeskätt maksas, võib maksakahjustusega patsientidel eeldada kõrgeid plasmakontsentratsioone ja vajalikuks võib osutuda annuse kohaldamine (vt 4.2).

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

Farmakokineetilised andmed pärinevad 9 10...12-aastaselt lapselt ning 12 noorukilt, kes said kvetiapiini säilitusravi (SEROQUEL) 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).

SEROQUEL XR kasutamise kohta lastel ja noorukitel puuduvad andmed.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

*In vitro* ja *in vivo* teostatud genotoksilisuse uuringutes ei ilmnenud genotoksilisust. Kliiniliselt olulise ravimannuse kasutamisel leiti katseloomadel järgmiseid hälbeid, mis pikaajalistes kliinilistes uuringutes ei ole siiski veel kinnitust leidnud:

Rottidel ilmnes pigmendi depositsioon kilpnäärmes; makaakidel kilpnäärme rakkude follikulaarne hüpertroofia, plasma T<sub>3</sub> taseme langus, hemoglobiini kontsentratsiooni langus, valge- ja punaliblede hulga vähenemine; koertel läätse hägustumine ja kaed.

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

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumsitraat

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Hüpromelloos

#### Kate

Hüpromelloos

Makrogool

Titaandioksiid

Kollane raudoksiid 50, 200 ja 300 mg tablettides

Punane raudoksiid 50 mg tablettides

### 6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Ei vaja eritingimusi.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakitud PVC+PCTFE/alumiiniumist blisterpakenditesse. Blistrid on pakitud kartongist karpidesse.

Tableti suurus	Karbi sisu	Blister
50, 200, 300 ja 400 mg tabletid	10 tabletti	1 blister, mis sisaldab 10 tabletti
	30 tabletti	3 blisterit, mis sisaldavad 10 tabletti
	50 tabletti	10 blisterit, mis sisaldavad 5 tabletti
	60 tabletti	6 blisterit, mis sisaldavad 10

		tabletti
	100 tabletti	10 blistrit, mis sisaldavad 10 tabletti

## **6.6 Kasutamise- ja käsitlemisjuhend**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

SEROQUEL XR 50 mg: 565307  
SEROQUEL XR 200 mg: 565107  
SEROQUEL XR 300 mg: 565007  
SEROQUEL XR 400 mg: 565207

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

SEROQUEL XR 50 mg: 14.12.2007  
SEROQUEL XR 200 mg: 14.12.2007  
SEROQUEL XR 300 mg: 14.12.2007  
SEROQUEL XR 400 mg: 14.12.2007

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2010