

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quetiapine Teva, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Quetiapine Teva, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Quetiapine Teva, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

25 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
200 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
300 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).

INN. *Quetiapinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

25 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14 mg laktoosi ja 0,031 mg päikeseloojangukollast (E110).
200 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 113 mg laktoosi.
300 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 170 mg laktoosi.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

25 mg: Heleoranž ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "25" ja mille teine külg on tühi.

200 mg: Valge kuni valkjas ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "200" ja mille teine külg on tühi.

300 mg: Kahvatukollane kapslikujuline kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "300" ja mille teine külg on tühi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skisofreenia.

Bipolaarne häire:

- bipolaarse häirega seotud mõõdukas kuni raske mania episood
- bipolaarse häirega seotud depressiooni episood
- mania või depressiooni episoodide retsidiivide vältimine bipolaarse häirega patsientidel, kes on eelnevalt allunud kvetiapiinravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Iga näidustuse puhul kehtivad erinevad annustamisskeemid. Seetõttu tuleb veenduda, et patsient on saanud täpsed juhised oma haigusele vastava annustamise kohta.

Kvetiapiini võib võtta koos toiduga või ilma.

Täiskasvanud

Skisofreenia ravi

Skisofreenia raviks tuleb kvetiapiini manustada kaks korda ööpäevas. Ööpäevane koguannus esimesel 4 ravipäeval on 50 mg (1. päev), 100 mg (2. päev), 200 mg (3. päev) ja 300 mg (4. päev) kvetiapiini.

Alates 4. päevast tuleb annus tiitrida tavalise efektiivse annuseni 300...450 mg kvetiapiini ööpäevas. Sõltuvalt individuaalse patsiendi kliinilisest vastusest ja taluvusest võib annust kohandada vahemikus 150...750 mg kvetiapiini ööpäevas.

Bipolaarse häirega kaasnevate mõõdukate kuni raskete mania episoodide ravi

Bipolaarse häirega seotud mania episoodide raviks tuleb kvetiapiini manustada kaks korda ööpäevas. Ööpäevane koguannus esimesel 4 ravipäeval on 100 mg (1. päev), 200 mg (2. päev), 300 mg (3. päev) ja 400 mg (4. päev) kvetiapiini. Edasisel annuse kohandamisel kuni 800 mg kvetiapiinini ööpäevas 6. päevaks peab annuse suurendamisintervall olema mitte suurem kui 200 mg ööpäevas.

Sõltuvalt individuaalse patsiendi kliinilisest vastusest ja taluvusest võib annust kohandada vahemikus 200...800 mg kvetiapiini ööpäevas. Tavaline efektiivne annus on vahemikus 400...800 mg kvetiapiini ööpäevas.

Bipolaarse häirega kaasnevate depressiooni episoodide ravi

Kvetiapiini manustatakse üks kord ööpäevas, enne magaminekut. Ööpäevane koguannus esimesel 4 ravipäeval on 50 mg (1. päev), 100 mg (2. päev), 200 mg (3. päev) ja 300 mg (4. päev) kvetiapiini. Soovitav ööpäevane annus on 300 mg. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud täiendavat kasu 600 mg annuserühmas võrreldes 300 mg rühmaga (vt lõik 5.1). Üksikutel patsientidel võib olla kasu annusest 600 mg ööpäevas. Suuremat kui 300 mg annust võib määrata bipolaarse häire ravis kogenud arst. Üksikutel patsientidel, kellel tekib probleeme ravimi talutavusega, on kliiniliste uuringute andmetel soovitatav vähendada annust minimaalselt 200 mg-ni.

Bipolaarse häire retsidiivide ennetamine

Bipolaarse häirega seotud mania, segatüüpi või depressiooni episoodide retsidiivide ennetamiseks peab patsientidel, kes on allunud ravile kvetiapiiniga ägeda bipolaarse häire korral, kaaluma ravi jätkamist sama annusega. Annust võib kohandada sõltuvalt individuaalse patsiendi kliinilisest ravivastusest ja taluvusest vahemikus 300 mg kuni 800 mg ööpäevas, manustatuna kaks korda ööpäevas. On tähtis, et säilitusraviks kasutatakse väikseimat toimivat annust.

Eakad

Nii nagu teisi antipsühhootikume, tuleb ka kvetiapiini eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega, eriti ravi alguses. Sõltuvalt individuaalse patsiendi kliinilisest vastusest ja taluvusest võib olla vajalik annuse aeglasem tiitrimine kui noorematel patsientidel ning väiksema raviannuse valimine. Eakatel patsientidel oli kvetiapiini keskmine plasma kliirens 30...50% võrra väiksem kui noorematel patsientidel.

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

Lapsed

Kvetiapiini ei soovitata kasutada 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.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Kvetiapiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Seetõttu tuleb kvetiapiini kasutada ettevaatusega teadaoleva maksakahjustusega patsientidel, eriti ravi alguses.

Teadaoleva maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustada annusega 25 mg kvetiapiini ööpäevas. Sõltuvalt individuaalse patsiendi kliinilisest vastusest ja taluvusest tuleb annust suurendada 25...50 mg võrra ööpäevas kuni efektiivse annuseni.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Samaaegne ravi tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega, nagu HIV proteaasi inhibiitorid, asooli rühma seenevastased ravimid, erütromütsiin, klaritromütsiin ja nefasodoon (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna kvetiapiinil on mitmeid näidustusi, tuleb ohutusprofiili hinnata sõltuvalt iga üksiku patsiendi diagnoosist ja manustatavast annusest.

Lapsed

Kvetiapiini ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed, mis toetaksid selle kasutamist antud vanuserühmas. Kliinilistes uuringutes kvetiapiiniga on ilmnenud, et lisaks täiskasvanutel tuvastatud ohutusandmetele (vt lõik 4.8) tekkisid teatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel (söögiisu tõus, prolaktiini taseme tõus seerumis, oksendamine, nohu ja süngoop) või võib neil olla erinev mõju lastele ja noorukitele (ekstrapüramidaalsed sümptomid ja ärrituvus) ning teatati ühest kõrvaltoimest, mida varasemates täiskasvanuid hõlmanud uuringutes ei olnud tekkinud (vererõhu tõus). Lastel ja noorukitel on tekkinud ka muutusi kilpnäärme funktsiooni testides.

Lisaks ei ole uuritud pikaajalise ravi (enam kui 26 nädalat) ohutust ja toimet kasvule ning küpsemisele. Andmed pikaajalise toime kohta kognitiivsele ja käitumuslikule arengule puuduvad. Skisofreenia, bipolaarse mania ja bipolaarse depressiooni diagnoosiga lapsi ja noorukeid hõlmanud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ilmnes, et kvetiapiini rühmas esines sagedamini ekstrapüramidaalseid sümptomeid võrreldes kontrollrühmaga (vt lõik 4.8).

Suitsiid/suitsidaalsed mõtted või kliiniline süvenemine

Bipolaarse häirega kaasnev depressioon on seotud suitsidaalsete mõtete, enesevigastamise ja suitsiidide (suitsiidiga seotud juhtumid) suurenenud riskiga. Risk püsib arvestatava remissiooni saabumiseni. Kuna paranemine võib saabuda hiljem kui ravi esimestel nädalatel, tuleb patsiente selle ajani hoolikalt jälgida. Üldiselt on teada, et suitsiidirisk võib tõusta paranemise algstaadiumis. Lisaks tuleb arstidel ravitava haiguse teadaolevate riskifaktorite tõttu arvestada võimaliku riskiga suitsiidiga seotud juhtude esinemiseks pärast kvetiapiinravi järsku katkestamist. Ka teised psühhiaatrilised haigused, mille puhul kvetiapiini määratakse, võivad olla seotud suitsidaalsete sündmuste suurenenud riskiga. Lisaks võivad need seisundid olla komorbiidsed depressiooni episoodidega. Depressiooni episoodidega patsientide ravi peab seega rakendama samasid ettevaatusabinõusid nagu muude psühhiaatriliste häirete korral.

Patsientidel, kellel on varem olnud suitsidaalseid sündmusi või kellel enne ravi alustamist oli olulisel kohal suitsidaalsete mõtete esinemine, on teadaolevalt suurem suitsiidimõtete ja –katsete risk ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häiretega täiskasvanud patsientidel läbi viidud antidepressantide platseebokontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüs näitas antidepressante kasutataval alla 25-aastastel noortel suuremat riski suitsidaalse käitumise tekkeks kui platseebo puhul. Medikamentoosse raviga, eriti ravi alustamisel ja pärast annuste muutmisi, peab kaasas käima patsientide hoolikas järelevalve, eriti kui tegemist on kõrgriskipatsientidega. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida igasuguse kliinilise halvenemise, suitsidaalsete mõtete või käitumise ning ebatavaliste käitumismuutuste suhtes ning pöörduda otsekohe arsti poole, kui tekivad sellised sümptomid.

Bipolaarse häirega kaasneva depressiooni episoodiga patsientidel läbi viidud lühemaajalistes platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati noortel täiskasvanutel (nooremad kui 25-

aastased) kvetiapiinravi puhul suuremat suitsidaalsete sündmuste riski võrreldes platseeboravi saanutega (vastavalt 3,0% vs. 0%).

Metaboolne risk

Kliinilistes uuringutes on täheldatud riski metaboolse profiili halvenemiseks, sh muutused kehakaalus, vere glükoosi- (vt hüperglükeemia) ja rasvade sisalduses, mistõttu patsiendi metaboolsed parameetrid peavad olema välja selgitatud ravi alustamise hetkeks ning neid näitajaid tuleb ka ravi kestel regulaarselt kontrollida. Nende parameetrite halvenemisel rakendatakse kliinilisele seisundile vastavat ravi (vt lõik 4.8).

Ekstrapüramidaalsed sümptomid

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, milles osalesid bipolaarse häirega seotud depressiivse episoodiga täiskasvanud patsiendid, oli ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissagedus kvetiapiini rühmas kõrgem kui platseebo rühmas (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Kvetiapiini kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, millele on iseloomulikud subjektiivselt ebameeldiv või häiriv rahutus ja vajadus ennast sageli liigutada koos võimetusega rahulikult paigal istuda või seista. Seda esineb tõenäolisemalt mõne esimese ravinädala jooksul. Patsientidele, kellel tekivad sellised sümptomid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Tardiivne düskineesia

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

Unisus ja pearinglus

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

Ortostaatiline hüpotensioon

Kvetiapiinraviga on seostatud ortostaatilist hüpotensiooni ja sellest tingitud pearinglust (vt lõik 4.8), mis, nagu ka unisus, algab tavaliselt esmasel annuse suurendamise perioodil. See võib suurendada õnnetusvigastuste (kukkumised) esinemissagedust, eriti eakate vanuserühmas. Seetõttu tuleb patsientidele soovitada, et nad oleksid ettevaatlikud, kuni teavad, kuidas ravim neile mõjub.

Kvetiapiini tuleb kasutada ettevaatusega teadaoleva kardiovaskulaarse haiguse, tserebrovaskulaarse haiguse või teiste hüpotensiooni soodustavate seisunditega patsientidel. Ortostaatilise hüpotensiooni esinemisel tuleb kaaluda annuse vähendamist või veel aeglasemat tiitrimist, eelkõige kaasuva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel.

Krambid

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei esinenud erinevusi krampide esinemissageduses kvetiapiini või platseeboga ravitud patsientidel. Puuduvad andmed krampide esinemissageduse kohta krambihäire anamneesiga patsientidel. Nagu teiste antipsühhootikumide kasutamisel, on anamneesis esinevate krampidega patsientide ravimisel soovitatav rakendada ettevaatust (vt lõik 4.8).

Maliigne neuroleptiline sündroom

Maliigset neuroleptilist sündroomi on seostatud antipsühhootilise raviga, sh kvetiapiiniga (vt lõik 4.8). Selle kliiniliste nähtude hulka kuuluvad hüpertermia, vaimse seisundi muutused, lihaste rigiidsus, autonoomne ebastabiilsus ja suurenenud kreatiniinfosfokinaas. Sellisel juhul tuleb ravi kvetiapiiniga katkestada ja määrata sobiv ravi.

Raske neutropeenia ja agranulotsütoos

Kvetiapiini kliinilistes uuringutes on teatatud raskest neutropeeniast ($< 0,5 \times 10^9/l$). Enamik raske neutropeenia juhtudest on tekkinud kvetiapiinravi esimese paari kuu jooksul. Kindlat seost annusega ei täheldatud. Turuletulekujärgse kogemuse ajal on mõned juhud lõppenud surmaga. Neutropeenia tekke võimalikeks riskiteguriteks on eelnev madal leukotsüütide väärtus ning varasemast teadaolev ravim-indutseeritud neutropeenia. Siiski, mõned juhud ilmsid eelnevate riskifaktoriteta patsientidel. Kvetiapiinravi tuleb katkestada patsientidel, kellel neutrofiilide väärtus on $< 1,0 \times 10^9/l$. Patsiente tuleb jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning kontrollida neutrofiilide väärtust (kuni see tõuseb üle $1,5 \times 10^9/l$) (vt lõik 5.1).

Neutropeeniat tuleb kaaluda patsientidel, kellel esineb infektsioon või palavik, eriti kui puudub selge soodustav tegur(id) ja tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Patsiente tuleb nõustada kohe teatama nähtude/sümptomite tekkest, mis seonduvad agranulotsütoosi või infektsiooniga (nt palavik, nõrkus, letargia või kurguvalu) igal ajal kvetiapiinravi jooksul. Sellistel patsientidel tuleb kohe määrata valgevereliblede arv (WBC) ja absoluutne neutrofiilide arv (ANC), eriti soodustavate tegurite puudumisel.

Koostoimed

Vt ka lõik 4.5.

Kvetiapiini samaaegne kasutamine koos tugevate maksaensüümide indukseerijatega, nagu karbamasepiin või fenütoiin, vähendab oluliselt kvetiapiini plasmakontsentratsiooni, mis võib mõjutada kvetiapiinravi efektiivsust. Patsientidel, keda ravitakse maksaensüümide indukseerijatega võib kvetiapiinravi alustada ainult siis, kui raviarst otsustab, et kvetiapiinist saadav võimalik kasu kaalub üles maksaensüümide indukseerijate ravi katkestamise riski. On oluline, et kõik muutused ravis maksaensüümide indukseerijatega on järkjärgulised, vajadusel saab selle ravimi asendada maksaensüüme mitteindukseeriva ravimiga (nt naatriumvalproaat).

Kehakaal

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

Hüperglükeemia

Harva on teatatud hüperglükeemiast ja/või suhkurtõve avaldumisest või ägenemisest, mis aeg-ajalt võib olla seotud ketoatsidoosi või koomaga, sealhulgas üksikute surmlõppega juhtudega (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on eelnevalt tõusnud kehakaal, mis võib olla predisponeriv tegur. Vastavalt kasutatud antipsühhootikumide ravijuhistele on soovitatav vastav kliiniline jälgimine. Antipsühhootikumidega, sealhulgas kvetiapiiniga, ravitud patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia nähtude suhtes (nagu polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning suhkurtõvega patsiente või patsiente, kellel on suhkurtõve riskitegurid, tuleb regulaarselt jälgida veresuhkru kontrolli halvenemise osas. Regulaarselt tuleb mõõta kehakaalu.

Lipiidid

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

QT intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes ja kasutamisel vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele ei olnud kvetiapiin seotud absoluutsete QT intervallide püsiva pikenemisega. Turuletulekujärgselt on teatatud QT intervalli pikenemisest raviannuste (vt lõik 4.8) ja üleannustamise korral (vt lõik 4.9). Nagu ka teiste antipsühhootikumide puhul, tuleb rakendada ettevaatust, kui kvetiapiini määratakse patsientidele, kellel on kardiovaskulaarne haigus või perekonna anamneesis QT intervalli pikenemine. Ettevaatust tuleb rakendada ka kvetiapiini määramisel koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc intervalli, või samaaegselt neuroleptikumidega, eriti eakatel patsientidel, kaasasündinud pika QT

sündroomiga patsientidel, südame paispuudulikkuse, südame hüpertroofia, hüpokaleemia või hüpomagneemiaga patsientidel (vt lõik 4.5).

Kardiomiopaatia ja müokardiit

Kardiomiopaatia ja müokardiidist on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt, kuid põhjuslikku seost kvetiapiiniga ei ole tõestatud. Kardiomiopaatia või müokardiidi kahtlusega patsientide ravi kvetiapiiniga tuleb ümber hinnata.

Ravimi ärajätmine

Kvetiapiini järsul ärajätmisel on kirjeldatud ägedaid ärajätusümptomeid, nagu unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, pearinglus ja ärrituvus. Soovitatav on ravi lõpetada järk-järgult vähemalt ühe- kuni kahe nädalase perioodi jooksul (vt lõik 4.8).

Dementsusega seotud psühhosiga eakad patsiendid

Kvetiapiin ei ole heaks kiidetud dementsusega seotud psühhosia raviks.

Randomiseeritud platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes dementsel patsientidel on mõnede atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel täheldatud ligikaudu 3 korda suurenenud tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeriski. Selle suurenenud riski tekkemehhanism ei ole teada. Suurenenud riski ei saa välistada ka teiste antipsühhootikumide puhul või teistes patsiendigruppides. Kvetiapiini tuleb insuldi riskifaktoritega patsientidel kasutada ettevaatusega.

Atüüpiliste antipsühhootikumide metaanalüüsis leiti, et dementsusega seotud psühhosiga eakatel patsientidel esineb platseeboga võrreldes suurenenud surma risk. Siiski oli kahes 10-nädalases platseebokontrollitud kvetiapiini uuringus samal patsientide populatsioonil (n = 710; keskmine vanus 83 aastat; piirid: 56...99 aastat) suurem kvetiapiiniga ravitud patsientide hulgas 5,5% võrreldes 3,2%-ga platseeborühmas. Nendes uuringutes surid patsiendid erinevatel põhjustel, mis vastasid selles populatsioonis oodatavatele. Need andmed ei tuvasta põhjuslikku seost kvetiapiinravi ja surma vahel eakatel dementsusega patsientidel.

Düsfaagia

Kvetiapiini kasutamisel on teatatud düsfaagiast (vt lõik 4.8). Aspiratsioonipneumoonia riskiga patsientidel tuleb kvetiapiini kasutada ettevaatusega.

Kõhukinnisus ja soolesulgus

Kõhukinnisus on soolesulguse riskifaktor. Kvetiapiiniga on teatatud kõhukinnisusest ja soolesulgusest (vt lõik 4.8). Siia hulka kuuluvad teated surmaga lõppenud juhtudest patsientidel, kellel on suurem risk soolesulguse tekkeks, sh need, kes saavad samaaegselt mitmeid ravimeid, mis vähendavad soole motoorikat ja/või kes ei teata kõhukinnisuse sümptomitest. Patsiente, kellel on soolesulgus/iileus tuleb ravida hoolika järelevalve all ja kiireloomuliselt.

Venoosne trombemboolia

On teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest antipsühhootiliste ravimitega. Kuna antipsühhootikumidega ravitud patsientidel on tihti omandatud riskifaktorid VTE tekkeks, tuleb enne ravi ja ravi ajal kvetiapiiniga teha kindlaks kõik võimalikud riskifaktorid VTE tekkeks ja võtta kasutusele ennetavad meetmed.

Pankreatiit

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud pankreatiidist. Ehkki kõigil juhtudel ei kaasnenud riskitegureid, oli turuletulekujärgsete teadete alusel paljudel patsientidel siiski tegureid, mis teadaolevalt on seotud pankreatiidi tekkega, nt triglütseriidide taseme tõus (vt lõik 4.4), sapikivid ja alkoholi tarbimine.

Lisateave

Andmed kvetiapiini kohta kombinatsioonis divalproeksi või liitiumiga akuutsete mõõdukate kuni raskete mania episoodide puhul on piiratud; siiski oli kombinatsioonravi hästi talutav (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Andmed näitasid aditiivseid toimeid 3. ravinädalal.

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

25 mg: Ravim sisaldab päikeseloojangukollast (E110) ja võib tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Arvestades kvetiapiini peamiseid toimeid kesknärvisüsteemi, tuleb rakendada ettevaatust kvetiapiini kasutamisel kombinatsioonis teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga.

Tsütokroom P 450 (CYP) 3A4 on ensüüm, mis vastutab peamiselt kvetiapiini tsütokroom P450 poolt vahendatud metabolismi eest. Koostoime uuringus tervetel vabatahtlikel põhjustas kvetiapiini (annus 25 mg) samaaegne manustamine koos ketokonasooliga – CYP3A4 inhibiitor – kvetiapiini AUC 5...8-kordse suurenemise. Selle alusel on kvetiapiini samaaegne kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega vastunäidustatud. Samuti ei ole soovitatav kasutada kvetiapiinravi ajal greipfruudi mahla.

Mitme annusega uuringus kvetiapiini farmakokineetika hindamiseks enne karbamasepiini (tuntud maksaensüümide indutseerija) ravi ja selle ajal suurendas karbamasepiini manustamine oluliselt kvetiapiini kliirensit. See kliirensi suurenemine vähendas süsteemset kvetiapiini ekspositsiooni (mõõdetuna AUC-na) keskmiselt 13%-ni ekspositsioonist ainult kvetiapiini manustamisel; mõnel patsiendil esines veelgi suurem mõju. Sellise koostoime tulemusena võivad esineda väiksemad plasmakontsentratsioonid, mis võib mõjutada kvetiapiinravi efektiivsust.

Kvetiapiini samaaegne manustamine koos fenütoiiniga (teine mikrosomaalsete ensüümide indutseerija) põhjustas kvetiapiini kliirensi suurenemist ligikaudu 450% võrra. Patsientidel, keda ravitakse maksaensüümide indutseerijatega võib kvetiapiinravi alustada ainult siis, kui raviarst otsustab, et võimalik kvetiapiinist saadav kasu kaalub üles maksaensüümide indutseerija ravi katkestamise riskid. On oluline, et kõik muutused ravis maksaensüümide indutseerijatega on järkjärgulised ja vajadusel võib selle ravimi asendada mitteindutseerijaga (nt naatriumvalproaat) (vt lõik 4.4).

Kvetiapiini farmakokineetika ei muutunud oluliselt pärast antidepressantide imipramiini (teadaolev CYP2D6 inhibiitor) või fluoksetiini (teadaolev CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitor) manustamist.

Kvetiapiini farmakokineetika ei muutunud oluliselt pärast samaaegset manustamist koos antipsühhootikumide risperidooni või haloperidooliga. Samaaegne kvetiapiini manustamine koos tioridasiiniga põhjustas kvetiapiini kliirensi suurenemist ligikaudu 70% võrra.

Kvetiapiini farmakokineetika ei muutunud pärast samaaegset manustamist koos tsimetidiiniga.

Liitiumi farmakokineetika ei muutunud samaaegsel manustamisel koos kvetiapiiniga.

6-nädalases randomiseeritud uuringus, milles uuriti liitiumi ja pikatoimelise kvetiapiini kombinatsiooni võrdluses platseebo ja pikatoimelise kvetiapiini kombinatsiooniga ägedat maniati põdevatel täiskasvanud patsientidel, täheldati ekstrapüramidaalsümptomite (eriti treemori), unisuse ja kehakaalutõusu suuremat esinemissagedust liitiumi täiendavalt võtvas rühmas võrreldes platseebot täiendavalt võtva rühmaga (vt lõik 5.1).

Naatriumvalproaadi ja kvetiapiini farmakokineetika ei muutunud samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulisel määral. Retrospektiivses uuringus lastel ja noorukitel, kes olid saanud raviks valproaati, kvetiapiini või mõlemat, leiti kombineeritud ravirühmas suurem leukopeenia ja neutropeenia esinemissagedus võrreldes monoterapia rühmadega.

Ametlikke koostoimeuuringuid sageli kardiovaskulaarsete haiguste ravis kasutatavate ravimitega ei ole läbi viidud.

Ettevaatust tuleb rakendada kvetiapiini samaaegsel kasutamisel koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad elektrolüütide tasakaalu häireid või pikendavad QTc intervalli.

Patsientidel, kes kasutasid kvetiapiini, on teatatud metadooni ja tritsükliliste antidepressantide immuunanalüüside valepositiivsetest tulemustest. Skriiningimmuunanalüüsi kahtlast tulemust on soovitatav kinnitada sobiva kromatograafilise meetodika abil.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Esimene trimester

Mõõdukas koguses avaldatud andmed rasedatel (st 300...1000 raseduse tulemuste kohta), sealhulgas individuaalsed aruanded ja mõned vaatlusuuringud, ei viita väärarengute riski suurenemisele ravi tõttu. Siiski, kogu olemasolevate andmete põhjal ei saa kindlaid järeldusi teha. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Seetõttu tohib kvetiapiini raseduse ajal kasutada ainult siis, kui kasu õigustab võimalikke riske.

Kolmas trimester

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

Imetamine

Tuginedes väga piiratud andmetele avaldatud aruannetest kvetiapiini eritumise kohta inimese rinnapiima, näib kvetiapiini eritumine terapeutiliste annustega olevat ebaühtlane. Täpsete andmete puudumise tõttu tuleb langetada otsus, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada kvetiapiini ravi, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Kvetiapiini mõju inimese viljakusele ei ole uuritud. Rottidel täheldati prolaktiini kõrgeenenud tasemega seotud toimeid, kuigi need ei ole otseselt olulised inimestele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Arvestades kvetiapiini esmaseid toimeid kesknärvisüsteemile, võib kvetiapiin häirida tähelepanu nõudvaid tegevusi. Seetõttu tuleb patsiente hoiatada, et nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega seni, kuni nende individuaalne vastus kvetiapiinile on teada.

4.8 Kõrvaltoimed

Kvetiapiini kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) on unisus, peavalu, suukuivus, ärajätu- (katkestamis-) sümptomid, seerumi triglütseriidide taseme tõus, üldkolesterooli taseme tõus (valdavalt LDL kolesterool), HDL kolesterooli taseme langus, kehakaalu tõus, hemoglobiini taseme langus ja ekstrapüramidaalsed sümptomid.

Kvetiapiinraviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedused on toodud allolevas tabelis (Tabel 1) vastavalt formaadile, mis on soovitatud CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences* III töögrupp; 1995) poolt.

Tabel 1 Kvetiapiini raviga seotud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedused on gruppidesse jagatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Väga sage	Hemoglobiini langus ²²
Sage	Leukopeenia ^{1, 28} , eosinofiilide hulga suurenemine ²⁷ , neutrofiilide hulga vähenemine
Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, vereliistakute hulga vähenemine ¹³ , aneemia
Harv	Agranulotsütoos ²⁶
Teadmata	Neutropeenia ¹
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus (sh allergilised nahareaktsioonid)
Väga harv	Anafülaktiline reaktsioon ⁵
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
Sage	Hüperprolaktineemia ¹⁵ , üld-T4 vähenemine ²⁴ , vaba T4 vähenemine ²⁴ , üld-T3 vähenemine ²⁴ , TSH tõus ²⁴
Aeg-ajalt	Vaba T3 vähenemine ²⁴ , hüpötüreoidism ²¹
Väga harv	Antidiureetilise hormooni liignõristus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage	Triglütseriidide taseme tõus seerumis ^{10,30} Üldkolesterooli tõus (peamiselt LDL kolesterooli arvelt) ^{11,30} HDL kolesterooli langus ^{17,30} , kehakaalu suurenemine ^{8,30}
Sage	Söögiisu tõus, vere glükoositaseme tõus hüperglükeemilise tasemeni ^{6,30}
Aeg-ajalt	Hüponatreemia ¹⁹ , suhkurtõbi ^{1,5}
Harv	Metaboolne sündroom ²⁹
Väga harv	Olemasoleva suhkurtõve halvenemine
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage	Ebanormaalsed unenäod ja õudusunenäod, enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine ²⁰
Harv	Somnambuulia ja sarnased reaktsioonid, nt unesräkimine ja unega seotud söömishäire
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage	Pearinglus ^{4, 16} , unisus ^{2, 16} , peavalu, ekstrapüramidaalsed sümptomid ^{1, 21}
Sage	Düsartria
Aeg-ajalt	Krambid ¹ , rahutute jalgade sündroom, tardiivne düskineesia ^{1, 5} , minestus ^{4, 16}
<i>Südame häired</i>	
Sage	Palpitatsioonid ²³ , Tahhükardia ⁴
Aeg-ajalt	QT intervalli pikenemine ^{1, 12, 18} , bradükardia ³²
<i>Silma kahjustused</i>	
Sage	Hägune nägemine
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Sage	Ortostaatiline hüpotensioon ^{4, 16}
Harv	Venoosne trombemboolia ¹
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Sage	Düspnoe ²³
Aeg-ajalt	Riniit
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	Suukuivus
Sage	Kõhukinnisus, düspepsia, oksendamine ²⁵
Aeg-ajalt	Düsfaagia ⁷

Harv	Pankreatiit ¹ , soolesulgus/iileus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Sage	Seerumi alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus (ALAT) ³ , gamma GT taseme tõus ³
Aeg-ajalt	Seerumi aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus (ASAT) ³
Harv	Ikterus ⁵ , hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Väga harv	Angioödeem ⁵ , Stevensi-Johnsoni sündroom ⁵
Teadmata	Toksiline epidermise nekroolüüs, multiformne erüteem
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Väga harv	Rabdomüolüüs
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Aeg-ajalt	Kusepeetus
<i>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</i>	
Teadmata	Ravimi ärajätusündroom vastündinul ³¹
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt	Seksuaalfunktsiooni häired
Harv	Priapism, galaktorröa, rindade turse, menstruaaltsükli häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Väga sage	Ärajätku- (katkestamis-) sümptomid ^{1,9}
Sage	Kerge asteenia, perifeerne ödeem, ärrituvus, pürektsia
Harv	Maliigne neuroleptiline sündroom ¹ , hüpotermia
<i>Uuringud</i>	
Harv	Kreatiinfosfokinaasi tõus veres ¹⁴

¹ Vt lõik 4.4.

² Unisus võib esineda tavaliselt kahe esimese ravinädala jooksul ja see möödub üldiselt kvetiapiini manustamise jätkumisel.

³ Mõnedel patsientidel, kellele manustati kvetiapiini on täheldatud seerumi transaminaaside (ALAT, ASAT) või gamma-GT tasemete asümptomaatilist tõusu (nihe normaalsest kuni >3xULN igal ajahetkel). Need tõusud on tavaliselt kvetiapiini ravi jätkumisel pöörduvad.

⁴ Nagu teiste alfa₁-adrenoblokeeriva toimega antipsühhootikumide puhul, võib kvetiapiin sageli indutseerida ortostaatilist hüpotensiooni, mis on seotud peeringluse, tahhükardia ja mõnedel patsientidel minestusega, eriti esmasel annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.4).

⁵ Nende kõrvaltoimete esinemissageduse arvutused põhinevad ainult turuletulekujärgsetel andmetel.

⁶ Tühja kõhu vere glükoosisisaldus ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) või täis kõhu vere glükoosisisaldus ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vähemalt ühel juhul.

⁷ Düsfaagia esinemissageduse tõus kvetiapiini rühmas võrreldes kontrollrühmaga ilmnes ainult bipolaarse depressiooni kliinilistes uuringutes.

⁸ Aluseks on kehakaalu tõus $\geq 7\%$ algväärtusest. Esineb enamasti täiskasvanutel esimestel ravinädalatel.

⁹ Ägeda faasi monoravi platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes, milles hinnati ravi katkestamisega kaasnevat sümptomeid, ilmnesid kõige sagedamini järgmised ärajätusümptomid: unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peeringlus ja ärrituvus. Nende sümptomite esinemissagedus vähenes oluliselt ühe nädala jooksul pärast ravi katkestamist.

¹⁰ Triglütseriidid ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (≥ 18 -aastased patsiendid) või ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (<18 -aastased patsiendid) vähemalt ühel korral.

¹¹ Kolesterool ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (≥ 18 -aastased patsiendid) või ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (<18 -aastased patsiendid) vähemalt ühel korral. Väga sageli on täheldatud LDL-kolesterooli tõusu ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Kirjeldatud taseme tõusuga patsientidel oli keskmine muutus 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

¹² Vt tekst allpool.

¹³ Trombotsüütide arv $\leq 100 \times 10^9/l$ vähemalt ühel juhul.

¹⁴ Kliiniliste uuringute kõrvaltoimete teatiste alusel vere kreatiinfosfokinaasi tõus ei olnud seotud neuroleptilise maliigse sündroomiga.

¹⁵ Prolaktiini tase (>18-aastased patsiendid): >20 mikrogrammi/l (>869,56 pikomooli/l) meestel; >30 mikrogrammi/l (>1304,34 pikomooli/l) naistel, sõltumata ajahetkest.

¹⁶ Võib põhjustada kukkumisi.

¹⁷ HDL-kolesterool: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) meestel, <50 mg/dl (1,282 mmol/l) naistel, sõltumata ajahetkest.

¹⁸ Patsientide hulk, kellel ilmnes QT nihe väärtustelt <450 msek väärtustele \geq 450 msek, kusjuures tõus oli \geq 30 msek. Kvetiapiini platseebokontrolliga uuringutes oli kliiniliselt olulise tasemega nihkega patsientide keskmine hulk ning keskmine muutus sarnased kvetiapiini- ning kontrollrühmas.

¹⁹ Muutus tasemelt >132 mmol/l tasemele \leq 132 mmol/l vähemalt ühel juhul.

²⁰ Ravi ajal kvetiapiiniga või peagi pärast ravi katkestamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

²¹ Vt lõik 5.1.

²² Kõigis uuringutes, sh avatud jätku-uuringutes esines 11% kvetiapiini saanud patsientidest vähemalt ühel juhul hemoglobiini langus tasemeni \leq 13 g/dl (8,07 mmol/l) meestel, \leq 12 g/dl (7,45 mmol/l) naistel. Neil patsientidel oli keskmine maksimaalne hemoglobiini langus igal ajahetkel -1,50 g/dl.

²³ Sageli esines selliseid teateid seoses tahhükardia, pearingluse, ortostaatilise hüpotensiooni ja/või olemasoleva südame/hingamisteede haigusega.

²⁴ Aluseks on nihe normaalselt ravieelselt väärtuselt kuni potentsiaalselt kliiniliselt olulise väärtuseni igal ajal pärast ravi alustamist kõigis uuringutes. Üld-T4, vaba T4, üld-T3 ja vaba T3 nihkena defineeriti < 0,8 x LLN (pmol/l) ja TSH nihkena defineeriti 5 mIU/l igal ajahetkel.

²⁵ Aluseks on oksendamise esinemissageduse suurenemine eakate patsientide seas (\geq 65-aastased).

²⁶ Aluseks on neutrofiilide nihe ravieelselt väärtuselt \geq 1,5 x 10⁹ rakku/l kuni väärtuseni < 0,5 x 10⁹ rakku/l igal ajahetkel ravi jooksul ja põhineb patsientidel, kellel on kõigi kvetiapiini kliiniliste uuringute jooksul raske neutropeenia (< 0,5 x 10⁹ rakku/l) ja infektsioon (vt lõik 4.4).

²⁷ Aluseks on nihe normaalselt ravieelselt väärtuselt kuni potentsiaalselt kliiniliselt olulise väärtuseni igal ajahetkel pärast ravi alustamist kõigis uuringutes. Eosinofiilide nihkena defineeriti > 1 x 10⁹ rakku/l igal ajahetkel.

²⁸ Aluseks on nihe normaalselt ravieelselt väärtuselt kuni potentsiaalselt kliiniliselt olulise väärtuseni igal ajahetkel pärast ravi alustamist kõigis uuringutes. WBC nihkena defineeriti \leq 3 x 10⁹ rakku/l igal ajahetkel.

²⁹ Aluseks on kõigist kvetiapiini kliinilistest uuringutest laekunud kõrvaltoimete teatised metaboolse sündroomi kohta.

³⁰ Kliinilistes uuringutes täheldati mõningatel patsientidel rohkem kui ühe metaboolse teguri (kehakaal, vereglükoos ja lipiidid) halvenemist (vt lõik 4.4).

³¹ Vt. lõik 4.6.

³² Võib esineda ravi alustamisel või peagi pärast seda ning sellega võivad kaasnedada hüpotensioon või sünnikoop. Esinemissageduse aluseks on kõrvaltoimete teatised bradükardia kohta ning sellega sarnased juhud kvetiapiini kliinilistes uuringutes.

Neuroleptikumide kasutamisega seoses on teatatud QT intervalli pikenemise, ventrikulaarse arütmia, järsu seletamatu surma, südameseiskuse ja *torsade de pointes* juhtudest ja neid peetakse ravimirühmaga seotud toimeteks.

Lapsed

Ülalkirjeldatud täiskasvanutel ilmnunud kõrvaltoimed võivad ilmneda ka lastel ja noorukitel.

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mis laste ja noorukite (10...17-aastased) seas võivad ilmneda sagedamini kui täiskasvanute seas või mida täiskasvanutel ei ole kirjeldatud.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud järgnevalt: väga sage (>1/10), sage (>1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100), harv (> 1/10000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage	Söögiisu tõus
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
Väga sage	Prolaktiini taseme tõus ¹

<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Väga sage	Vererõhu tõus ²
<i>Närvüsteemi häired</i>	
Väga sage	Ekstrapüramidaalsed sümptomid ^{3,4}
Sage	Minestus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	Ärrituvus ³
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Sage	Riniit
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	Oksendamine

¹ Prolaktiini tase (<18-aastased patsiendid): >20 mikrogrammi/l (>869,56 pikomooli/l) noormeestel; >26 mikrogrammi/l (>1130,428 pikomooli/l) tütarlastel, sõltumata ajahetkest. Prolaktiini taseme tõus >100 mikrogrammi/l ilmnes vähem kui 1% patsientidest.

² Kahes akuutses (3...6 nädalat) laste ja noorukite platseebokontrollitud kliinilises uuringus täheldatud vererõhu normväärtuste muutused (vastavalt Rahvusliku Terviseinstituudi kriteeriumidele) või tõus >20 mmHg (süstoolne) või >10 mmHg (diastoolne), sõltumata ajahetkest.

³ Tähelepanu: esinemissagedus on võrdne täiskasvanute kõrvaltoime sagedusega, kuid laste ja noorukite oma võib seostada teistsuguste kliiniliste järeloomõjudega kui täiskasvanutel.

⁴ Vt lõik 5.1.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üldiselt tulenesid teatatud nähud ja sümptomid (st uimasus ja sedatsioon, tahhükardia ning hüpotensioon) toimeaine teadaolevate farmakoloogiliste toimete tugevnemisest.

Üleannustamine võib põhjustada QT-intervalli pikenemist, krampe, epileptilist seisundit, rabdomüolüüsi, hingamise depressiooni, kusepeetust, segasust, deliiriumi ja/või agiteeritust, koomat ja surma. Olemasoleva raske kardiovaskulaarsüsteemi haigusega patsientidel võib olla suurenenud risk üleannustamise toimete tekkeks (vt lõik 4.4, Ortostaatiline hüpotensioon).

Üleannustamise ravi

Spetsiifiline antidoot kvetiapiinile puudub. Raskete nähtude korral tuleb kaaluda mitme ravimi koostoime võimalust ja soovitatakse rakendada intensiivravi protseduure, sh hingamisteede avamine ja avatuse säilitamine, piisava hapnikuga varustatuse ja ventilatsiooni tagamine ning kardiovaskulaarsüsteemi jälgimine ja toetamine.

Lähtudes avaldatud kirjandusest, võib patsiente, kellel on deliirium, agiteeritus ja selge antikolinergiline sündroom ravida füsostigmiiniga, 1...2 mg (pidevalt jälgida EKG-d). See ei ole soovitatav kui standardravi füsostigmiini võimaliku negatiivse mõju tõttu südame erutusjuhtivusele. Füsostigmiini võib kasutada, kui ei ole kõrvalekaldeid EKG-s. Ärge kasutage füsostigmiini rütmihäirete, mis tahes astme südame blokaadi või QRS-saki laienemise korral.

Kuna imendumise ennetamist üleannustamise korral ei ole uuritud, võib raske mürgistuse korral olla näidustatud maoloputus, kui seda on võimalik teostada ühe tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Tuleb kaaluda aktiivsõe manustamist.

Kvetiapiini üleannustamise korral tekkivat refraktoorsest hüpotensioonist tuleb ravida vastavate meetmetega nagu intravenoosne vedelike ja/või sümptomimeetiliste ainete manustamine. Tuleb vältida efedriini ja dopamiini kasutamist, sest beetastimuleeriv toime võib süvendada kvetiapiini alfablokeeriva toime poolt esile kutsutud hüpotensiooni.

Patsient peab kuni paranemiseni olema hoolika jälgimise ja järelevalve all.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antipsühhootilised ained

ATC-kood: N05AH04

Toimemehhanism

Kvetiapiin on atüüpiline antipsühhootikum.

Kvetiapiin ja selle inimesel aktiivne metaboliit plasmas – norkvetiapiin – toimivad laia neurotransmitterite retseptorite spektrisse. Kvetiapiinil ja norkvetiapiinil esineb afiinsus aju serotonergiliste (5-HT₂) ja dopaminergiliste D₁ ja D₂ retseptorite suhtes. Arvatakse, et selline retseptori antagonisti kombinatsioon kõrge selektiivsusega 5-HT₂ suhtes, võrreldes D₂ retseptoritega, vastutab kvetiapiini antipsühhootiliste omaduste ja vähem väljendunud ekstrapüramidaalsete sümptomite põhjustamise eest võrreldes tüüpiliste antipsühhootikumidega. Kvetiapiinil ja norkvetiapiinil ei ole märgatavat afiinsust bensodiasepiini retseptorite suhtes, aga on kõrge afiinsus histaminergiliste ja α₁-adrenergiliste retseptorite suhtes, mõõdukas afiinsus α₂-adrenergiliste retseptorite ja mõõdukas kuni kõrge afiinsus mitmete muskariiniretseptorite suhtes. Norepinefriini transporterit (NET) inhibeerimine ja osaline 5-HT_{1A} retseptorite agonism norkvetiapiini poolt võivad kaasa aidata kvetiapiini antidepressiivsele ravitoimele.

Farmakodünaamilised toimed

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

Prekliinilistes testides, mis võimaldavad teha järeldusi ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete kohta, esineb kvetiapiinil ebatüüpiline profiil, mis erineb standardsetest antipsühhootikumidest. Kvetiapiin ei põhjusta pärast kroonilist manustamist D₂-retseptori ülitundlikkust. Efektiivselt D₂-retseptoreid blokeerivates annustes põhjustab kvetiapiin ainult nõrka katalepsiat. Kroonilisel manustamisel esineb kvetiapiinil selektiivsus limbilise süsteemi suhtes, põhjustades depolarisatsiooniblokaadi mesolimbilistes neuronites, kuid mitte nigrostriaalsetes dopamiini sisaldavates neuronites. Akuutselt või krooniliselt manustataval kvetiapiinil on minimaalne toime düstoonia vallandamisele haloperidooliga sensibiliseeritud või sensibiliseerimata *Cebus* ahvidel (vt lõik 4.8).

Kliiniline efektiivsus

Skisofreenia

Kolm skisofreeniaga patsientidel teostatud platseebokontrollitud uuringut, milles kasutati erinevaid kvetiapiini annuseid, ei leidnud mingeid erinevusi kvetiapiini- ja platseeboravirühmade vahel ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete esinemissageduses või antikolinergiliste lisaravimite samaaegses kasutamises. Ühes platseebokontrollitud uuringus, kus kasutati kvetiapiini fikseeritud annuseid vahemikus 75...750 mg ööpäevas, ei esinenud mingeid erinevusi kvetiapiini ja platseeboga ravitud rühmades ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete esinemissageduse või antikolinergiliste lisaravimite kasutamise osas. Lühitoimelise kvetiapiini pikaajalist efektiivsust skisofreenia retsidiivide ärahoidmisel ei ole tõestatud kinnitatud pimendatud uuringutega. Avatud uuringutes oli skisofreeniaga patsientidel kvetiapiin efektiivne kliinilise paranemise säilitamisel ravi jätkamise perioodil neil patsientidel, kes olid allunud esialgsele ravile, mis näitab teatavat pikaajalist efektiivsust.

Bipolaarne häire

Neljas platseebokontrollitud kliinilises uuringus, millest kahes kasutati kvetiapiini monoterapiiana ja kahes kvetiapiini kombinatsioonis liitiumi või divalproeksiga, hinnati kvetiapiini annuseid kuni 800 mg ööpäevas mõõdukate kuni raskete mania episoodide ravis. Kvetiapiini ja platseeboga ravitud rühmade vahel ei esinenud ekstrapüramidaalsete sümptomite sageduse või antikolinergiliste lisaravimite kasutamise osas erinevusi.

Kahes monoterapia uuringus näidati kvetiapiini paremat efektiivsust mõõdukate kuni raskete mania episoodide ravis võrreldes platseeboga mania sümptomite vähendamisel nädalatel 3 ja 12. Puuduvad pikaajaliste uuringute andmed, mis näitaksid kvetiapiini efektiivsust järgnevat mania või depressiooni episoodide ära hoidmisel. On olemas vähesed andmed kvetiapiini ja divalproeksi või liitiumi kombinatsiooni kasutamise kohta akuutsete mõõdukate kuni raskete mania episoodide ravis nädalatel 3 ja 6, kuid kombineeritud ravi oli hästi talutav. Andmete alusel oli täiendav toime märgatav nädalal 3. Teises uuringus ei täheldatud täiendavat toimet nädalal 6.

Ravile allunutel oli viimase nädala keskmine kvetiapiini annus ligikaudu 600 mg ööpäevas ja ligikaudu 85% ravile allunutest sai ravi annustega, mis jäid vahemikku 400...800 mg ööpäevas.

Neljas 8 nädalat kestnud uuringus I või II tüüpi bipolaarse häirega, mõõduka kuni raske depressiooni episoodidega patsientidel olid lühitoimelise kvetiapiini annused 300 mg ja 600 mg oluliselt efektiivsemad võrreldes platseeboravi saanud patsientidega järgmiste asjakohaste mõõdikute osas: MADRS skoori keskmine paranemine, kujuures ravile allumisena defineeriti MADRS üldskoori vähemalt 50%-line paranemine võrreldes ravieelsega. Patsientide vahel, kes said lühitoimelise kvetiapiini 300 mg ja 600 mg annuseid, puudusid erinevused toime ulatuses.

Neist uuringutest kahe jätkufaasides näidati, et lühitoimelise kvetiapiini annustega 300 mg või 600 mg teostatud pikaajaline ravi oli ravile allunutel platseebost efektiivsem depressiooni sümptomite puhul, kuid mitte mania sümptomite puhul.

Kahes retsidiivide ennetamise uuringus hinnati kvetiapiini kombinatsiooni meeleolu stabiliseerijatega. Mania, depressiooni või segatüüpi meeleoluhäire episoodidega patsientidel oli kvetiapiiniga kombineeritud ravi edukam võrreldes meeleolu stabiliseerijate monoterapiaga, pikendades aega mistahes meeleoluhäire retsidiivini (mania, segatüüpi või depressioon). Kvetiapiini manustati kaks korda ööpäevas, koguannustena 400 mg kuni 800 mg ööpäevas kombineeritud ravina koos liitiumi või valproaadiga.

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

Ühes pikaajalises uuringus (ravi kestusega kuni 2 aastat) hinnati retsidiivide ennetamist mania, depressiooni või segatüüpi meeleoluhäirega patsientidel. Kvetiapiin oli platseebost efektiivsem, pikendades aega mistahes meeleoluhäire retsidiivini (mania, segatüüpi või depressioon) I tüüpi bipolaarse häirega patsientidel. Meeleoluhäirega patsientide koguarv oli vastavalt kvetiapiini rühmas 91 (22,5%), platseebo rühmas 208 (51,5%) ja liitiumravi rühmas 95 (26,1%). Kui kvetiapiinravile allunud patsientide hulgas võrreldi kvetiapiinravi jätkamist ja üleminekut liitiumile, näitasid tulemused, et üleminek liitiumravile ilmselt ei seostu aja pikenemisega mis tahes meeleoluhäire retsidiivini.

Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et kvetiapiin on efektiivne skisofreenia ja mania ravis, kui seda võetakse kaks korda ööpäevas, kuigi kvetiapiini farmakokineetiline poolväärtusaeg on ligikaudu 7 tundi. Seda toetavad ka positronemissioontomograafia (PET) uuringute andmed, mis tuvastasid, et kvetiapiini, 5HT₂ ja D₂ retseptorite hõivatus säilib kuni 12 tundi. 800 mg-st suuremate ööpäevaste annuste ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud.

Kliiniline ohutus

Skisofreenia ja bipolaarse mania lühiajalistes platseebokontrolliga uuringutes oli ravist tingitud ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissagedus samasugune nagu platseebo puhul (skisofreenia: 7,8% kvetiapiini ja 8,0% platseebo puhul; bipolaarne mania: 11,2% kvetiapiini ja 11,4% platseebo puhul). Maniakaal-depressiivse häire (MDD) ja bipolaarse depressiooni lühiajalistes

platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes esines kvetiapiinravi saanud patsientidel ekstrapüramidaalseid sümptomeid sagedamini kui platseebot saanutel. Lühiajalistes platseebokontrolliga bipolaarse depressiooni uuringutes oli ravist tingitud ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissagedus kvetiapiini rühmas 8,9%, võrreldes 3,8%-ga platseeborühmas. Lühiajalistes platseebokontrolliga monoteeraapia kliinilistes uuringutes depressiooniga patsientidel oli ravist tingitud ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissagedus pikatoimelise kvetiapiini rühmas 5,4% ja platseeborühmas 3,2%. Lühiajalistes platseebokontrolliga monoteeraapia kliinilistes uuringutes eakatel depressiooniga patsientidel oli ravist tingitud ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissagedus pikatoimelise kvetiapiini rühmas 9,0% ja platseeborühmas 2,3%. Nii bipolaarse depressiooni kui ka MDD puhul ei ületanud üksikute kõrvaltoimete (nt akatiisia, ekstrapüramidaalne häire, treemor, düskineesia, düstoonia, rahutus, tahtmatud lihaskontraktsioonid, psühhomotoorne hüperaktiivsus ja lihasrigiidsus) esinemissagedus üheski ravirühmas 4%.

Lühiajalistes fikseeritud annusega (50 mg ööpäevas kuni 800 mg ööpäevas) platseebokontrolliga uuringutes (kestusega 3...8 nädalat) jäi keskmine kehakaalu tõus kvetiapiinravi patsientidel vahemikku 0,8 kg annuse 50 mg ööpäevas puhul kuni 1,4 kg annuse 600 mg ööpäevas puhul (kusjuures 800 mg ööpäevase annusega oli kaalutõus väiksem), võrreldes 0,2 kg-ga platseeboravi saanud patsientidel. Patsientide protsentuaalne osakaal, kes võtsid juurde $\geq 7\%$ kehakaalust, jäi vahemikku 5,3% ööpäevase annuse 50 mg puhul kuni 15,5% ööpäevase annuse 400 mg puhul (kusjuures ööpäevaste annustega 600 mg ja 800 mg oli kaalutõus väiksem), võrreldes 3,7%-ga platseeboravi saanud patsientidel.

6-nädalases randomiseeritud uuringus, milles uuriti liitiumi ja pikatoimelise kvetiapiini kombinatsiooni võrdluses platseebo ja pikatoimelise kvetiapiini kombinatsiooniga ägedat maniat põdevatel täiskasvanud patsientidel, ilmnnes, et pikatoimelise kvetiapiini ja liitiumi kombinatsiooni kasutamisel tekkis rohkem kõrvaltoimeid (63%, võrreldes 48% pikatoimelise kvetiapiini ja platseebo korral). Ohutusalasel tulemusel näitasid ekstrapüramidaalsümptomite suuremat sagedust: 16,8% täiendavat liitiumi saavas rühmas ja 6,6% kontrollrühmas, millest enamuse moodustasid treemori juhud, vastavalt 15,6% täiendavat liitiumi saavas rühmas ja 4,9% kontrollrühmas. Unisuse sagedus oli kõrgem pikatoimelise kvetiapiini ja liitiumi rühmas (12,7%) võrreldes pikatoimelise kvetiapiini ja platseebo rühmaga (5,5%). Lisaks ilmnnes, et täiendavat liitiumi saavas rühmas oli ravi lõpus rohkem kehakaalu tõusuga ($\geq 7\%$) patsiente (8,0%) kui kontrollrühmas (4,7%). Pikemaajalistes retsidiivi ennetamise uuringutes viidi läbi avatud faas (kestusega 4...36 nädalat), mille jooksul patsiendid said raviks kvetiapiini. Sellele järgnes randomiseeritud ärajätuperiood, mille jooksul patsiendid said juhuvaliku alusel kvetiapiini või platseebot. Kvetiapiinile randomiseeritud patsientidel oli keskmine kehakaalu tõus avatud perioodil 2,56 kg ja randomiseerimisperioodi 48. nädalaks oli keskmine kehakaalu tõus 3,22 kg võrreldes avatud faasi eelsega. Patsientidel, kes olid randomiseeritud platseeborühma, oli keskmine kehakaalu tõus avatud perioodil 2,39 kg ja randomiseerimisperioodi 48. nädalaks oli keskmine kehakaalu tõus 0,89 kg võrreldes avatud faasi eelsega.

Platseebokontrollitud uuringutes eakatel dementsusega seotud psühhosiga patsientidel ei olnud tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedus 100 patsient-aasta kohta kvetiapiinravi saanud patsientidel suurem kui platseebot saanutel.

Kõigis lühiajalistes platseebokontrollitud monoteeraapia uuringutes patsientidel, kellel neutrofiilide algväärtus oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, oli vähemalt ühekordse neutrofiilide väärtuse nihe alla $< 1,5 \times 10^9/l$ esinemissagedus kvetiapiinravi saanud patsientidel 1,9%, võrreldes 1,5%-ga platseebot saanud patsientidel. Nihke $> 0,5 \dots < 1,0 \times 10^9/l$ esinemissagedus oli kvetiapiinravi saanud patsientidel (0,2%) samasugune nagu platseeboravi saanutel. Kõikides kliinilistes uuringutes (platseebokontrollitud, avatud, aktiivne võrdlev uuring) patsientidel, kellel neutrofiilide algväärtus oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oli vähemalt ühekordse neutrofiilide väärtuse nihe alla $< 1,5 \times 10^9/l$ esinemissagedus kvetiapiinravi saanud patsientidel 2,9% ja $< 0,5 \times 10^9/l$ esinemissagedus kvetiapiinravi saanutel oli 0,21%.

Kvetaapiinravi on seostatud annusest sõltuva kilpnäärme hormoonide taseme langusega. TSH nihete esinemissagedus oli kvetiapiini puhul 3,2% versus platseebo puhul 2,7%. Retsiprooksete, potentsiaalselt kliiniliselt oluliste nihete esinemissagedus nii T3, T4 kui TSH puhul oli nendes

uuringutes harv ja täheldatud muutused kilpnäärme hormonaalses tasemes ei põhjustanud kliiniliste sümptomitega väljendunud hüpötüreoidismi.

Üld- ja vaba T4 vähenemine oli maksimaalne kvetiapiinravi esimese kuue nädala jooksul, kusjuures pikaajalisel ravil edasist langust ei esinenud. Ligikaudu 2/3 juhtudest kaasnes kvetiapiinravi lõpetamisega üld- ja vaba T4-le avaldatud toime kadumine, sõltumatult ravi kestusest.

Kae/läätse läbipaistmatus

Kliinilistes uuringutes, milles hinnati kvetiapiini (200...800 mg ööpäevas) *versus* risperidooni (2...8 mg) kataraktogeenset potentsiaali skisofreenia või skisoafektiivse häirega patsientidel, ei olnud patsientide protsentuaalne osakaal, kellel suurenes läätse läbipaistmatus aste, vähemalt 21-kuulise ravi järel kvetiapiini puhul suurem kui risperidooni puhul (vastavalt 4% ja 10%).

Lapsed

Kliiniline efektiivsus

Kvetiapiini ohutust ja efektiivsust uuriti 3-nädalases platseebokontrolliga mania ravi uuringus (n=284 USA patsienti vanuses 10...17 aastat). Ligikaudu 45% patsientide populatsioonist omas lisaks ATH diagnoosi. Lisaks sellele viidi läbi 6-nädalane platseebokontrolliga skisofreenia ravi uuring (n=222 patsienti, vanuses 13...17 aastat). Mõlemast uuringust välistati kvetiapiinravile mitte allunud patsiendid. Kvetiapiinravi alustati annusega 50 mg ööpäevas ja 2. päeval suurendati annust 100 mg-ni ööpäevas, seejärel tiitriti annus sihtannuseni (mania puhul 400...600 mg ööpäevas, skisofreenia puhul 400...800 mg ööpäevas), intervallidega 100 mg võrra ööpäevas, manustatuna kaks või kolm korda ööpäevas.

Mania uuringus oli YMRS üldskoori LS keskmise muutuse erinevus võrreldes ravieelsega (aktiivaine miinus platseebo) -5,21 kvetiapiini annuse 400 mg ööpäevas ja -6,56 kvetiapiini annuse 600 mg ööpäevas puhul. Ravile allumise määrad (YMRS paranemine \geq 50%) olid kvetiapiini 400 mg ööpäevas, kvetiapiini 600 mg ööpäevas ja platseebo rühmas vastavalt 64%, 58% ja 37%.

Skisofreenia uuringus oli PANSS üldskoori LS keskmise muutuse erinevus võrreldes ravieelsega (aktiivaine miinus platseebo) -8,16 kvetiapiini annuse 400 mg ööpäevas ja -9,29 kvetiapiini annuse 800 mg ööpäevas puhul. Ei väiksema (400 mg ööpäevas) ega ka suurema (800 mg ööpäevas) annustamiskeemi puhul ei leitud kvetiapiini paremust platseeboga võrreldes ravivastuse saavutanud patsientide osas, millena defineeriti ravieelse PANSS üldskoori vähenemine \geq 30%. Nii mania kui ka skisofreenia puhul esinesid suuremate annuste puhul arvuliselt väiksemad ravivastuse määrad. Lapse- ja noorukieas (10...17-aastased) bipolaarse depressiooniga patsientidel läbi viidud kolmas lühiajaline platseebokontrolliga pikatoimelise kvetiapiini monoterapia uuring ravimi efektiivsust ei tõestatud.

Selles vanuserühmas puuduvad andmed toime säilimise või retsidiivide ennetamise kohta.

Kliiniline ohutus

Eespool kirjeldatud lühiajalistes kvetiapiini pediaatrilistes uuringutes olid EPS esinemise määrad ravirühmas ja platseeborühmas järgmised: skisofreenia uuringus 12,9% vs. 5,3%, bipolaarse mania uuringus 3,6% vs. 1,1% ja bipolaarse depressiooni uuringus 1,1% vs. 0%. Kehakaalu suurenemist \geq 7% ravieelsega võrreldes esines ravirühmas ja platseeborühmas järgmiselt: skisofreenia ja bipolaarse mania uurings 17% vs. 2,5% ja bipolaarse depressiooni uuringus 12,5% vs. 6%. Suitsiidiga seotud sündmuste esinemissagedused olid ravirühmas ja platseeborühmas järgmised: skisofreenia uuringus 1,4% vs. 1,3%, bipolaarse mania uuringus 1,0% vs. 0% ja bipolaarse depressiooni uuringus 1,1% vs. 0%. Bipolaarse depressiooni uuringu ravijärgse pikendatud jälgimisfaasi jooksul esines kaks täiendavat suitsiidiga seotud sündmust kahel patsiendil; üks neist patsientidest oli sündmuse toimumise hetkel kvetiapiinravil.

Pikaajalise ohutuse andmed

26-nädalases akuutsete uuringute avatud jätkuosas (n=380 patsienti) kvetiapiini paindliku annusega 400...800 mg ööpäevas saadi täiendavaid ohutusandmeid. Lastel ja noorukitel teatati vererõhu tõusust ning söögiisu suurenemisest; ekstrapüramidaalsetest häiretest ja seerumi prolaktiinisisalduse

suurenemisest teatati lastel ja noortel suurema esinemissagedusega kui täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Mis puutub kehakaalu, siis pärast kohandamist normaalsele kasvule pikema aja jooksul loeti kliiniliselt oluliseks muutuseks mõõdikuna kasutatud kehamassiindeksi (KMI) suurenemine 0,5 standarddeviatsiooni võrra ravieelsest; sellele kriteeriumile vastas 18,3% patsientidest, kes said raviks kvetiapiini vähemalt 26 nädala jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub kvetiapiin hästi ja metaboliseerub ulatuslikult. Samaaegne toidu manustamine ei mõjuta oluliselt kvetiapiini biosaadavust. Norkvetiapiini maksimaalsed püsikontsentratsiooni molaarsed kontsentratsioonid ulatuvad 35%-ni kvetiapiinil täheldatutest. Kvetiapiini ja norkvetiapiini farmakokineetika on kinnitatud annusevahemikus lineaarne.

Jaotumine

Kvetiapiini seonduvus plasma valkudele on ligikaudu 83%.

Biotransformatsioon

Kvetiapiin metaboliseerub ulatuslikult maksas, pärast radioaktiivselt märgistatud kvetiapiini manustamist elimineerub alla 5% muutumatul kujul uriini või roojaga.

In vitro uuringud on kinnitanud, et tsütokroom P450 süsteemi poolt vahendatud kvetiapiini metabolismis on vastutav roll ensüümil CYP3A4. Norkvetiapiin moodustub peamiselt ning ka eritub CYP3A4 kaudu.

Ligikaudu 73% radioaktiivsusest eritub uriiniga ja 21% väljaheitega.

Näidati, et kvetiapiin ja mõned selle metaboliidid (sh norkvetiapiin) on *in vitro* nõrgad tsütokroom P450 isoensüümide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 inhibeerijad. *In vitro* CYP inhibeerimist täheldatakse ainult kontsentratsioonides, mis olid ligikaudu 5...50 korda suuremad kontsentratsioonidest, mida täheldati inimestel annusevahemikus 300...800 mg ööpäevas. Nende *in vitro* tulemuste alusel ei ole tõenäoline, et kvetiapiini samaaegne manustamine teiste ravimitega viib selle teise ravimi tsütokroom P450 poolt vahendatud metabolismi kliiniliselt olulise inhibeerimiseni. Loomkatsed viitavad sellele, et kvetiapiin võib indutseerida tsütokroom P450 ensüüme. Teiselt poolt ei leidnud spetsiifiline koostoimete uuring psühhootilistel patsientidel tsütokroom P450 aktiivsuse suurenemist pärast kvetiapiini manustamist.

Eritumine

Kvetiapiini ja norkvetiapiini eliminatsiooni piirväärtusajad on vastavalt ligikaudu 7 h ja 12 h. Vaba kvetiapiini ja inimplasma aktiivse metaboliidi norkvetiapiini keskmised molaarsed annusefraktsioonid erituvad uriiniga vähem kui 5%.

Patsientide erirühmad

Sugu

Kvetiapiini kineetika ei ole meestel ja naistel erinev.

Eakad

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

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega isikutel (kreatiini kliirens alla 30 ml/min/1,73 m²) väheneb kvetiapiini keskmine plasma kliirens ligikaudu 25% võrra, kuid kliirensi individuaalsed väärtused jäid samasse vahemikku tervete isikutega.

Maksakahjustus

Teadaoleva maksakahjustusega isikutel (stabiilne alkoholtirroos) väheneb kvetiapiini plasmakliirens keskmiselt ligikaudu 25% võrra. Kuna kvetiapiin metaboliseeritakse ülekaalukalt maksas, on

maksakahjustusega patsientide populatsioonis oodata plasmataseme tõusu. Neil patsientidel võib olla vajalik annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

Lapsed

Farmakokineetilised andmed pärinevad 9 lapselt vanuses 10...12 aastat ja 12 noorukilt, kes said tasakaaluseisundis ravi kvetiapiini annustega 400 mg kaks korda ööpäevas. Tasakaaluseisundis oli eelühend kvetiapiini annusnormaliseeritud plasmataste lastel ja noorukitel (10...17-aastased) üldiselt samasugune kui täiskasvanutel, kuid lastel täheldatud C_{max} vastas üldiselt täiskasvanute vastavate väärtuste vahemiku ülempiirile. Aktiivse metaboliidi norkvetiapiini AUC ja C_{max} olid täiskasvanutega võrreldes kõrgemad, vastavalt lastel (10...12-aastased) 62% ja 49% ning noorukitel (13...17-aastased) 28% ja 14%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes ei leitud tõendeid genotoksilisuse kohta. Katseloomadel täheldati kliiniliselt olulise ekspositsioonitaseme juures järgnevaid muutusi, kuid neid ei ole veel kinnitatud pikaajaliste kliiniliste uuringutega.

Rottide kilpnäärmes on leitud pigmendiladestusi; *Cynomolgus*'e liigi ahvidel on täheldatud follikulaarsete kilpnäärmerakkude hüpertroofiat koos T3 plasmakontsentratsiooni, hemoglobiini kontsentratsiooni ja punavereliblede ning valgevereliblede arvu vähenemisega; koertel leiti läätse läbipaistmatust ja kaed (kae/läätse läbipaistmatuse kohta vt lõik 5.1).

Embrüofetaalse toksilisuse uuringus küülikutel leiti loodetel suurenenud esinemissagedusega karpaal/tarsaal fleksuuri. See kõrvaltoime esines koos emaslooma väljendunud kõrvaltoimetega, nagu vähenenud kehakaalu juurdekasv. Need toimed avaldusid emasloomade ekspositsioonide juures, mis olid sarnased või veidi suuremad kui inimestel maksimaalsete raviannuste kasutamisel. Selle leiu tähendus inimestele ei ole teada.

Fertiilsusuuringutes rottidel täheldati isasloomade fertiilsuse marginaalset vähenemist ja pseudotiinust, innaperioodide vaheaegade pikenemist, prekoitaalsete ajavahemike pikenemist ja tiinuste määra vähenemist. Need toimed olid tingitud prolaktiini taseme tõusust ja ei ole vahetult ülekantavad inimesele liikidevaheliste erinevuste tõttu reproduktiivkäitumise hormonaalses kontrollis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Laktoosmonohüdraat
Povidoon K-25
Mikrokristalne tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Kõik tugevused:
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin

25 mg:

Laktoosmonohüdraat

Kollane raudoksiid (E172)
Päikeseloojangukollane (E110)

200 mg:
Polüdekstroos
Makrogool 8000

300 mg:
Laktoosmonohüdraat
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged läbipaistmatud PVC/PE/Aclar-alumiinium või valged läbipaistmatud PVC/PVdC-alumiinium blistrid.

25 mg: Pakendi suurused 1, 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 ja 100 (10 x 10) õhukese polümeerikattega tabletti. Haiglapakend: 50 õhukese polümeerikattega tabletti.

200 mg:

Pakendi suurused 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 ja 100 (10 x 10) õhukese polümeerikattega tabletti.

Haiglapakend: 50 õhukese polümeerikattega tabletti.

300 mg:

Pakendi suurused 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 ja 100 (10 x 10) õhukese polümeerikattega tabletti.

Haiglapakend: 50, 120, 180 ja 240 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudel valge lastekindla polüpropüleenist korgiga, koos kuivatusainega.

Pakendi suurused 100 ja 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

25 mg: 608808
200 mg: 608708
300 mg: 608908

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.10.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.02.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015