

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kventiax 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kventiax 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kventiax 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kventiax 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 25 mg, 100 mg, 200 mg või 300 mg kvetiapiini (kvetiapiinhemifumaraadina)

INN. *Quetiapinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

	25 mg	100 mg	200 mg	300 mg
Laktoos	4,28 mg	17,10 mg	34,20 mg	51,30 mg
Naatrium	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

25 mg tabletid on ümmargused, õrnpunased ümarate servadega õhukese polümeerikattega tabletid.

100 mg tabletid on ümmargused, kollakaspruunid õhukese polümeerikattega tabletid.

200 mg tabletid on ümmargused, valged õhukese polümeerikattega tabletid.

300 mg tabletid on kapslikujulised, valged õhukese polümeerikattega tabletid.

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 ennetamine bipolaarse häirega patsientidel, kes on eelnevalt allunud kvetiapiini ravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Täiskasvanud

Skisofreenia ravi

Skisofreenia raviks tuleb Kventiax'i manustada kaks korda ööpäevas. Ööpäevane koguanus on esimesel neljal ravipäeval järgmine: esimesel päeval 50 mg, teisel päeval 100 mg, kolmandal päeval 200 mg ja neljandal päeval 300 mg. Alates neljandast päevast tuleb annust tiitrida toimiva annuseni, mis tavaliselt on 300...450 mg ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja ravimi taluvusest võib annust kohandada vahemikus 150...750 mg ööpäevas.

Bipolaarse häirega seotud mõõdukate kuni raskete mania episoodide ravi

Bipolaarse häirega seotud mania episoodide raviks tuleb Kventiax'i manustada kaks korda ööpäevas. Esimesel neljal ravipäeval on ööpäevane koguanus järgmine: esimesel päeval 100 mg, teisel päeval 200 mg, kolmandal päeval 300 mg ja neljandal päeval 400 mg. Edasi võib annuseid kuuendaks ravipäevaks suurendada maksimaalselt 800 mg-ni ööpäevas, kuid suurendamisintervall võib olla maksimaalselt 200 mg ööpäevas.

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja ravimi taluvusest võib annust kohandada vahemikus 200...800 mg ööpäevas. Tavaline efektiivsete annuste vahemik on 400...800 mg ööpäevas.

Bipolaarse häirega seotud depressiooni episoodide ravi

Kventiax'i manustatakse üks kord ööpäevas, enne magamaminekut. Esimesel neljal ravipäeval on ööpäevane koguanus järgmine: 50 mg (1. päev), 100 mg (2. päev), 200 mg (3. päev) ja 300 mg (4. päev). Soovituslik ööpäevane annus on 300 mg. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud 600 mg grupis täiendavat kasu võrreldes 300 mg grupiga (vt lõik 5.1). 600 mg annusest võivad kasu saada üksikud patsiendid. Suuremaid annuseid kui 300 mg võivad määrata arstid, kes on kogenud bipolaarse häire ravis. Kliinilistes uuringutes on näidatud, et üksikutel patsientidel võib vähese taluvuse korral kaaluda annuse vähendamist kuni minimaalselt 200 mg.

Bipolaarse häire retsidiivide ennetamine

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

Eakad

Nii nagu teisi antipsühhootilisi ravimeid, tuleb ka Kventiax'i manustada eakatele ettevaatusega, eeskätt ravi alguses. Sõltuvalt individuaalsest ravivastusest ja taluvusest võib eakatel patsientidel olla annuse tiitrimise periood pikem ja päevane raviannus väiksem kui noorematel patsientidel. Eakatel patsientidel oli kvetiapiini keskmine plasmakliirens 30...50% väiksem, võrreldes nooremate patsientidega.

Üle 65-aastastel bipolaarse häire raames esineva depressiivse episoodiga patsientidel ei ole efektiivsust ja ohutust hinnatud.

Lapsed

Kventiax ei ole soovitatav kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed, mis toetaksid selle kasutamist antud vanuserühmas. Saadaolevad andmed platseebokontrolliga 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 patsientidel, kellel teadaolevalt esineb maksakahjustus, kasutada ravimit ettevaatusega, eriti esialgse annuse tiitrimise perioodil. Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustada annusega 25 mg ööpäevas. Annust tuleb iga päev suurendada 25...50 mg kaupa kuni jõutakse toimiva annuseni, mis sõltub individuaalse patsiendi kliinilisest ravivastusest ning taluvusest.

Manustamisviis

Kventiax'i võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Samaaegne ravi tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega, nt HIV-proteaasi inhibiitorid, asoolide rühma antifungaalsed preparaadid, erütromütsiin, klaritromütsiin või nefasodoon (vt ka lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna Kventiax'il on mitmeid näidustusi, tuleb tähelepanu pöörata ohutusalasele teabele, mis on seotud patsiendi diagnoosi ja manustatava annusega.

Lapsed

Kvetiapiin ei ole soovitatav kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed, mis toetaksid kasutamist antud vanuserühmas. Kvetiapiini kliinilistes uuringutes on ilmnud, 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, riniit ja süngoop) või võisid lastel ja noorukitel erinevalt väljenduda (ekstrapüramidaalsed sümptomid ja ärrituvus) ning teatati ühest kõrvaltoimest, mida varasemates täiskasvanuid hõlmanud uuringutes ei olnud tekkinud (vererõhu tõus). Lastel ja noorukitel on tekkinud ka kilpnäärme funktsiooni testides muutusi.

Lisaks ei ole uuritud kvetiapiini 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 ilmnud, et kvetiapiini rühmas esines sagedamini ekstrapüramidaalseid sümptomeid võrreldes kontrollrühmaga (vt lõik 4.8).

Suitsiid/suitsidaalsed mõtted või kliiniline halvenemine

Bipolaarse häirega seotud depressioon on seotud suurenenud riskiga suitsidaalsete mõtete, enesekahjustuse ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumid) esinemiseks. Risk püsib kuni märkimisväärse remissiooni saabumiseni. Kuna paranemine ei pruugi avalduda mõne esimese ravinädala jooksul või kauemgi, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni selline paranemine on avaldunud. Üldise kliinilise kogemuse järgi võib suitsiidirisk paranemise algfaasides suureneeda.

Kvetiapiini ravi järsul lõpetamisel peavad arstid lisaks kaaluma potentsiaalset riski suitsiidiga seotud juhtumite esinemiseks, seda teadaolevate riskifaktorite tõttu mille tarvis haigust ravitakse.

Ka teised psühhiaatrilised seisundid, mida ravitakse kvetiapiiniga, võivad olla seotud suitsiidiga seotud juhtumite tõusnud riskiga. Lisaks võivad need seisundid kaasuda depressioonile. Seetõttu tuleb depressiooniga patsientide ravimisel rakendatavaid abinõusid kasutada ka teiste psühhiaatriliste seisundite korral.

Patsientidel, kellel on anamneesis suitsiidiga seotud juhtumid või kes väljendavad olulisel määral suitsiidiga seotud mõtteid enne ravi algust, on suurem risk suitsidaalseteks mõteteks või suitsiidikatseteks, mistõttu neid peab ravi ajal hoolikalt jälgima. Depressioonivastast ravi saavate psühhiaatriliste seisunditega täiskasvanud patsientide platseebokontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüsis ilmnud riski tõus suitsidaalseks käitumiseks depressioonivastaste ravimite rühmas alla 25-aastastel patsientidel võrreldes platseeboga.

Koos medikamentoosse raviga tuleb rakendada patsientide, eriti kõrgesse riskirühma kuuluvate patsientide, hoolikat jälgimist, eriti ravi alguses ja annuse muutmisel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest tähele panna kliinilist halvenemist, suitsidaalset käitumist või mõtteid ja ebataavaliseks muutunud käitumist ning vajadusest selliste tunnuste ilmnemisel kohe arstiabi otsida.

Lühiaegsetes platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes sügava depressiooni episoodidega bipolaarse häirega patsientidel täheldati suurenenud riski suitsiidiga seotud juhtude esinemiseks (nooremad kui 25-aastased) täiskasvanud patsientidel, kes said ravi kvetiapiiniga, võrreldes nendega, keda raviti

platseeboga (vastavalt 3,0% vs 0%). Kvetiapiiniga läbi viidud populatsioonipõhine retrospektiivne uuring sügava depressioonihäirega patsientide raviks näitas enesevigastamise ja enesetapu suurenenud riski 25...64-aastastel patsientidel, kellel ei esinenud anamneesis enesevigastamist kvetiapiini kasutamisel koos teiste antidepressantidega.

Metaboolne risk

Kuna kliinilistes uuringutes on täheldatud riski metaboolse profiili halvenemiseks, sh muutused kehakaalus, vere glükoosi- (vt hüperglükeemia) ja -lipiididesisalduses, tuleb patsientide metaboolseid parameetreid hinnata ravi alustamisel; ravi jooksul tuleb muutusi parameetrites regulaarselt kontrollida. Muutusi nendes parameetrites tuleb kliiniliselt adekvaatselt ravida (vt ka lõik 4.8).

Ekstrapüramidaalsed sümptomid

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes bipolaarse häirega seotud depressiooni episoodiga täiskasvanud patsientidel seostus kvetiapiin ekstrapüramidaalsete sümptomite (EPS) esinemissageduse suurenemisega platseeboga võrreldes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Kvetaapiini kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või häiriv rahutus ning vajadus liikuda, millega sageli kaasneb võimetus rahulikult istuda või seista. Kõige tõenäolisemalt ilmneb see ravi esimeste nädalate jooksul. Patsientidel, kes kogevad neid sümptomeid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Tardiivne düskineesia

Tardiivdüskineesia nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda kvetiapiini annuse vähendamist või ravi katkestamist. Tardiivse düskineesia sümptomid võivad pärast ravi katkestamist halveneda või isegi alles siis avalduda (vt lõik 4.8).

Somnolentsus ja pearinglus

Ravi kvetiapiiniga on seostatud somnolentsuse ja sarnaste sümptomitega, nt sedatsiooniga (vt lõik 4.8). Bipolaarse depressiooniga patsientide ravi kliinilistes uuringutes algas see tavaliselt esimese 3 ravipäeva jooksul ja oli ülekaalukalt kerge kuni mõõduka tugevusega. Patsiendid, kellel esineb tugev somnolentsus, võivad vajada sagedasemat kontakti vähemalt 2 nädala jooksul pärast somnolentsuse avaldumist või kuni sümptomid taanduvad, ning vajalik võib olla kaaluda ravi katkestamist.

Ortostaatiline hüpotensioon

Ravi kvetiapiiniga on seostatud ortostaatilise hüpotensiooni ja sellega seotud pearinglusega (vt lõik 4.8), mis sarnaselt unisusele tekib tavaliselt esimese annuse tiitrimise perioodil. Eriti eakatel võib seetõttu tekkida rohkem õnnetusi (kukkumised). Seetõttu peavad patsiendid olema tähelepanelikud, kuni nad on teadlikud ravimi võimalikest toimetest.

Kvetaapiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes teadaolevalt põevad kardiovaskulaarset või tserebrovaskulaarset haigust või kel esinevad muud eelsoodumused hüpotensiooniks. Ortostaatilise hüpotensiooni korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ettevaatlikumat annuse suurendamist, eriti teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel.

Uneapnoe sündroom

Kvetaapiini kasutataval patsientidel on teatatud uneapnoe sündroomist. Kvetaapiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on uneapnoe anamneesis või on selle tekkerisk tõusnud, nt ülekaalu/rasvumise tõttu või meessoost patsientidel ning kes saavad samaaegset ravi kesknärvisüsteemi depressandiga.

Krambihood

Kontrolliga kliinilistes uuringutes ei täheldatud kvetiapiiniga ravitud patsientidel ja neil, kes said platseebot, erinevusi krambihoogude esinemissageduse osas. Puuduvad andmed krambihoogude esinemissageduse kohta patsientidel, kellel on anamneesis krambihooge esinenud. Nagu teiste antipsühhootikumide korral, soovitatakse ka kvetiapiini manustamisel olla eriliselt tähelepanelik, kui ravitakse patsiente kellel on anamneesis krambihood (vt lõik 4.8).

Maliigne neuroleptiline sündroom

Antipsühhootilise raviga, kaasa arvatud kvetiapiiniga, on seostatud maliigse neuroleptilise sündroomi teket (vt. lõik 4.8). Selle kliiniliste nähtude hulka kuuluvad hüpertermia, vaimse seisundi muutused, lihaskrigiidsus, autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsus ja kreatiinfosfokinaasi väärtuste tõus. Sellisel juhul tuleb ravi kvetiapiiniga katkestada ja määrata vajalik ravi.

Raske neutropeenia ja agranulotsütoos

Kvetiapiini kliinilistes uuringutes on teatatud raskest neutropeeniast (neutrofiilide arv $<0,5 \times 10^9/l$). Enamik raske neutropeenia juhtudest on tekkinud kvetiapiini ravi esimese paari kuu jooksul. Kindlat seost annusega ei täheldatud. Turuletulekujärgselt on ilmnenud mõned surmlõppega juhud. Neutropeenia tekke võimalike riskitegurite hulka kuuluvad eelnev madal leukotsüütide väärtus (*white blood cell*, WBC) ning ravim-indutseeritud neutropeenia anamneesis. Siiski, agranulotsütoosi on esinenud ilma teadaolevate riskiteguriteta patsientidel. Ravi kvetiapiiniga 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).

Neutropeenia võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel tekib infektsioon või palavik (eriti juhul kui selged soodustavad tegurid puuduvad) ja seda tuleb ravida vastavalt kliinilisele seisundile.

Patsiente tuleb teavitada, et nad teataksid koheselt arstile, kui märkavad haigustunnuseid/sümptomeid, mis viitavad agranulotsütoosile või infektsioonile (nt palavik, nõrkus, letargia või kurguvalu) ükskõik millises Kventiax'i ravi etapis. Nendel patsientidel tuleb koheselt kontrollida leukotsüütide hulka ja neutrofiilide hulka, eriti predisponeerivate tegurite puudumisel.

Antikolinergilised (muskarinerkilised) toimed

Norkvetiapiinil, kvetiapiini aktiivsel metaboliidil, on mõõdukas kuni tugev afiinsus mitme muskariinretseptori alatüübi suhtes. See soodustab antikolinergilisi toimeid peegeldavate kõrvaltoimete teket kvetiapiini kasutamisel soovitatud annuses, kui seda kasutatakse samaaegselt muu antikolinergilist toimet omava raviga või üleannustamise korral. Kvetiapiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad antikolinergilise (muskariinse) toimega ravimeid. Kvetiapiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb või on esinenud kusepeetus, kliiniliselt oluline eesnäärme hüpertroofia, soolesulgus või sellele lähedane seisund, silma siserõhu tõus või kitsanurga glaukoom (vt lõigud 4.5, 4.8, 5.1 ja 4.9).

Koostoimed

Vt ka lõik 4.5.

Kvetiapiini samaaegsel manustamisel tugevate maksaensüümide induktsiooniga, nagu karbamasepiin või fenütoiin, võib kvetiapiini plasmakontsentratsioon oluliselt langeda, mis võib mõjutada kvetiapiini ravi efektiivsust. Maksaensüümide induktsiooniga ravimeid kasutavate patsientide puhul tuleb enne ravi algust kvetiapiiniga kaaluda kvetiapiini ravist saadava kasu ja maksaensüümide induktsiooniga ravimite katkestamisega seotud võimalike riskide vahekorda. On oluline teada, et igasugused muutused maksaensüümide induktsiooniga kasutamisel on järk-järgulised. Vajadusel tuleb maksaensüümide induktsiooniga ravimid asendada mitteinduktsiooniga ravimeetega (nt naatriumvalproaat).

Kehakaal

Kvetiapiiniga ravi saanud patsientidel on teatatud 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 predisponeeriv tegur. Vastavalt kasutatud antipsühhootikumide ravijuhistele on soovitatav vastav kliiniline jälgimine. Antipsühhootikumidega, sealhulgas kvetiapiiniga, ravitud patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia nähtude ja sümptomite suhtes (nagu polüdüpsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning suhkurtõvega patsiente või patsiente, kellel on suhkurtõve riskitegurid tuleb regulaarselt jälgida vereglükoosi kontrolli halvenemise osas. Regulaarselt tuleb mõõta kehakaalu.

Lipiidid

Kvetiapiini kliinilistes uuringutes on täheldatud triglütseriidide, LDL ja üldkolesterooli taseme tõusu ja HDL kolesterooli taseme langust (vt lõik 4.8). Lipiidide taseme muutusi tuleb ravida vastavalt sellealastele ravijuhistele.

QT-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes ja kasutamisel vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes antud soovitudele, ei esinenud seoses kvetiapiini raviga QT-intervalli absoluutväärtuse püsivat suurenemist. Turuletulekujärgselt on teatatud QT-intervalli pikenemisest raviannuste (vt lõik 4.8) ja üleannustamise korral (vt lõik 4.9). Nagu teistegi antipsühhootikumide kasutamisel, tuleb olla ettevaatlik kvetiapiini määramisel patsientidele, kellel on kardiovaskulaarne haigus või perekonna anamneesis QT-intervalli pikenemine. Ettevaatust tuleb rakendada ka kvetiapiini määramisel koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või samaaegselt neuroleptikumidega, eeskätt eakatel, kaasasündinud pika QT-sündroomiga, südame paispuudulikkuse, südame hüpertroofia, hüpokaleemia või hüpomagneseemiaga patsientidel (vt lõik 4.5).

Kardiomiopaatia ja müokardiit

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on esinenud kardiomiopaatiaid ja müokardiiti (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel kahtlustatakse müokardiiti või kardiomiopaatiaid, tuleb kaaluda kvetiapiini ravi katkestamist.

Rasked naha kõrvaltoimed

Kvetiapiini raviga seoses on väga harva teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP), multiformsest erüteemist (*Erythema Multiforme*, EM) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või fataalsed. Raskete naha kõrvaltoimete korral esinevad tavaliselt üks või enam järgmistest sümptomitest: ulatuslik nahalööve, mis võib sügeleda või olla koos pustulitega, eksofoliatiivne dermatiit, palavik, lümfadenopaatia ja võimalik eosinofiilia või neutrofiilia. Enamik nendest reaktsioonidest ilmnesid 4 nädala jooksul pärast ravi alustamist kvetiapiiniga, mõned DRESS sümptomid ilmnesid 6 nädala jooksul pärast ravi alustamist kvetiapiiniga. Nendele rasketele nahareaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb kvetiapiini manustamine kohe katkestada ja kaaluda alternatiivset ravi.

Ärajäturreaktsioonid

Kvetiapiini ravi järsu katkestamise järel on kirjeldatud ägedaid ärajätusümptomeid, nagu unetus, iiveldus, peavalu, diarröa, oksendamine, pearinglus ja ärrituvus. Seetõttu on soovitatav ravi katkestada järk-järgult vähemalt ühe- kuni kahepäevase perioodi jooksul (vt lõik 4.8).

Dementsusega seotud psühhosiga eakad patsiendid

Kvetiapiin ei ole näidustatud dementsusega seotud psühhosi raviks. Dementsete patsientide seas läbiviidud randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes on mõnede atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel leitud ajuveresoonkonna kõrvaltoimete tekkeriski ligikaudu kolmekordne tõus. Nende kõrvaltoimete sagenemise põhjused ei ole teada. Kõrgenenud riski ei saa välistada ka teiste antipsühhootikumide või teiste patsiendipopulatsioonide puhul. Kvetiapiini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kui patsiendil on suurenenud risk insuldi tekkeks.

Atüüpiliste antipsühhootikumidega teostatud uuringute meta-analüüsis leiti, et dementsusega seotud psühhosiga eakatel patsientidel on tõusnud risk suremusele, võrreldes platseeboga. Kahes selles populatsioonis läbi viidud 10-nädalases platseebokontrolliga kvetiapiini uuringus (n=710; keskmine vanus: 83 aastat; vanusevahemik: 56...99 aastat) oli suurem kvetiapiiniga ravi saanutel 5,5% ning platseebo rühmas 3,2%. Nendes uuringutes esinenud surmajuhtudel olid erinevad põhjused, mis olid kooskõlas selles populatsioonis oodatava suremuspõhjuste struktuuriga.

Parkinsoni tõvega/parkinsonismiga eakad patsiendid

Kvetiapiiniga läbi viidud populatsioonipõhine retrospektiivne uuring maniakaal-depressiivse häirega

patsientide raviks näitas kvetiapiini kasutamise ajal surma riski suurenemist üle 65-aastastel patsientidel. Antud seos ei ilmnenud, kui Parkinsoni tõvega patsiendid olid analüüsist eemaldatud. Kvetiapiini määramisel Parkinsoni tõvega eakatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Düsfaagia

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

Kõhukinnisus ja soolesulgus

Kõhukinnisus on riskitegur soolesulguse tekkeks. Kvetiapiini kasutamisel on teatatud kõhukinnisuse ja soolesulguse tekkest (vt lõik 4.8). See hõlmab ka fataalse lõppega juhtusid suurema soolesulguse riskiga patsientide seas, kaasa arvatud need, kes kasutavad mitmeid soolemotoorikat aeglustavaid ravimeid ja/või ei teata oma kõhukinnisusest. Kõhukinnisuse/soolesulgusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning rakendada intensiivset ravi.

Venoosne trombemboolia (VTE)

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Kuna antipsühhootikume kasutataval patsientidel esineb tihti VTE omandatud riskitegureid, tuleb kõik võimalikud VTE riskitegurid identifitseerida kvetiapiiniga alustamise eelselt ning jooksvalt ravi ajal, samuti tuleb tarvitusele võtta VTE ennetavad abinõud.

Pankreatiit

Pankreatiiti on täheldatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise käigus. Ehkki kõigil juhtudel ei kaasnenud riskitegureid, oli turuletulekujärgsete teadete alusel paljudel patsientidel siiski tegureid, mis teadaolevalt on seotud pankreatiidi tekkega, nagu tõusnud triglütseriidide tase (vt lõik 4.4), sapikivid ja alkoholi tarvitamine.

Lisainformatsioon

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.

Väärkasutus ja kuritarvitamine

On teatatud väärkasutuse ja kuritarvitamise juhtudest. Kvetiapiini määramisel patsientidele, kellel esineb anamneesis alkoholi või ravimite kuritarvitamine, tuleb rakendada ettevaatust.

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimides eelkõige kesknärvisüsteemi, tuleb kvetiapiini kasutada ettevaatusega, kui seda kombineeritakse teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga.

Ettevaatlik tuleb olla kvetiapiini manustamisel patsientidele, kes saavad muud antikolinergilise (muskariinse) toimega ravi (vt lõik 4.4).

Tsütokroom P450 (CYP) 3A4 on ensüüm, mis peamiselt osaleb tsütokroom P450 vahendatud kvetiapiini metabolismis. Koostoime uuringus tervetel vabatahtlikel põhjustas kvetiapiini (annuses 25 mg) ja ketokonasooli, CYP3A4 inhibiitoriga koosmanustamine kvetiapiini AUC taseme 5...8-

kordset kõrgenemist. Sellest lähtuvalt on kvetiapiini ja CYP3A4 inhibiitorite koosmanustamine vastunäidustatud. Samuti ei ole soovitatav kasutada kvetiapiini samaaegselt greipfruudimahlaga.

Mitmekordse annusega uuringus hinnati patsientidel kvetiapiini farmakokineetikat, kui seda manustati enne ja pärast ravi karbamasepiiniga (tuntud maksaensüümide indutseerija); karbamasepiini samaaegne manustamine suurendas oluliselt kvetiapiini kliirensit. See põhjustas (AUC muutuse põhjal hinnatuna) kvetiapiini süsteemsete kontsentratsioonide langust keskmiselt 13%, võrreldes ekspositsiooniga kvetiapiini manustamisel üksinda; siiski täheldati mõnedel patsientidel suuremat toimet. Selle koostoimega võib kaasnedes plasmakontsentratsiooni langus, mistõttu võib väheneda kvetiapiiniravi efektiivsus. Kvetiapiini ja fenütoiini (teine mikrosomaalse ensüümi inhibiitor) samaaegne manustamine põhjustas kvetiapiini kliirensi tugeva suurenemise ligikaudu 450%. Patsientidel, kes saavad maksa ensüümide indutseerijat, võib ravi kvetiapiiniga alustada ainult juhul kui arst leiab, et kvetiapiinist saadav kasu kaalub üles maksaensüümide indutseerija ärajätmisega seonduvad riskid. On oluline teada, et igasugused muutused maksaensüümide indutseerijate kasutamisel on järk-järgulised. Vajadusel tuleb maksaensüümide indutseerijad asendada mitteindutseerivate toimeainetega (nt naatriumvalproaat) (vt lõik 4.4).

Kvetaapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud oluliselt pärast samaaegset kasutamist antidepressantide imipramiini (tuntud CYP2D6 inhibiitor) või fluoksetiiniga (tuntud CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitor).

Kvetaapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud oluliselt pärast üheaegset manustamist antipsühhootiliste ravimite risperidooni või haloperidooliga. Kvetaapiini ja tiordasiini samaaegne kasutamine põhjustas kvetaapiini kliirensi suurenemise keskmiselt 70%.

Kvetaapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud samaaegsel manustamisel tsimetidiiniga.

Liitiumi farmakokineetilised omadused jäid muutumatuks, kui seda kasutati samaaegselt kvetaapiiniga. 6-nädalases randomiseeritud uuringus, milles uuriti liitiumi ja toimeainet prolongeeritult vabastava kvetaapiini kombinatsiooni võrdluses platseebo ja toimeainet prolongeeritult vabastava kvetaapiini kombinatsiooniga ägedat maniati põdevatel täiskasvanud patsientidel, täheldati ekstrapüramidaalsümptomite (eriti treemor), unisuse ja kehakaalu tõusu esinemissageduse suurenemist liitiumi täiendavalt võtvas rühmas võrreldes platseebot täiendavalt võtva rühmaga (vt lõik 5.1).

Naatriumvalproaadi ja kvetaapiini farmakokineetilised omadused jäid samaaegsel kasutamisel kliiniliselt olulisel määral muutumatuks. Retrospektiivses uuringus lastel ja noorukitel, kes olid saanud raviks valproaati, kvetaapiini või mõlemat, leiti kombineeritud ravirühmas suurem leukopeenia ja neutropeenia esinemissagedus võrreldes monoteraapia rühmadega.

Ametlikke uuringuid koostoimete kohta sagedamini kasutatavate kardiovaskulaarsete ravimitega ei ole läbi viidud.

Kvetaapiini samaaegsel kasutamisel ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad elektrolüütide tasakaalu häireid või QT-intervalli pikenemist, tuleb rakendada ettevaatust.

Kvetaapiini kasutanud patsientidel on saadud valepositiivseid tulemusi metadooni ja tritsükliliste antidepressantide määramisel ensüümimmunoloogilisel meetodil. Soovitatav on kinnitada küsitava väärtusega immunoloogilise uuringu tulemused sobival kromatograafilisel meetodil.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Esimene trimester

Mõõdukast hulgast avaldatud andmetest kvetaapiiniga ravi saanud naiste kohta (st 300 kuni 1000 raseda andmed), sh üksikjuhud ja mõned vaatlusuuringud, ei ilmne ravi tõttu suurenenud riski loote väärarengute tekkeks. Kõigi olemasolevate andmete põhjal ei saa siiski kindlaid järeldusi teha.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Seetõttu tohib kvetiapiini kasutada raseduse korral vaid siis, kui loodetav kasu ületab võimalikud ohud.

Kolmas trimester

Vastsündinud, kes on raseduse kolmandal trimestril olnud eksponeeritud antipsühhootikumidele (kaasa arvatud kvetiapiin) on risk sünnitusjärgsete kõrvaltoimete tekkeks, nagu ekstrapüramidaal ja/või ärajātu sümptomid, mille raskusaste ja kulg võivad erineda. On teateid agiteeritusest, hüpertooniast, hüpotooniast, treemorist, somnolentsusest, respiratoorsest distressist või söömishäiretest. Seetõttu tuleb vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Imetamine

Tuginedes väga piiratud hulga avaldatud andmetele kvetiapiini imendumise kohta rinnapiima, näib kvetiapiini imendumine terapeutiliste annuste juures olevat kõikuv. Kindlate andmete puudumise tõttu tuleb otsustada rinnaga toitmise katkestamine või Kventiax-ravi katkestamine, arvestades imetamise kasu lapsele ning ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Kvetiapiini toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Rottidel ilmnisid prolaktiini kontsentratsiooni tõusust tingitud kõrvaltoimed, kuid need ei ole otseselt ülekantavad inimestele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kvetiapiin toimib eeskätt kesknärvisüsteemile, mistõttu võib kvetiapiin mõjutada vaimset tähelepanu nõudvaid tegevusi. Seetõttu tuleb hoiatada patsiente, et nad ei juhiks autot ega kasutaks masinaid, kuni pole teada nende individuaalne tundlikkus ravimile.

4.8 Kõrvaltoimed

Kvetiapiini kõige sagedamini ($\geq 10\%$) teatatud kõrvaltoimed on unisus, pearinglus, peavalu, suukuivus, ärajātu- (katkestus)-sümptomid, triglütseriidide taseme tõus seerumis, üldkolesterooli (peamiselt LDL-kolesterooli) taseme tõus veres, HDL-kolesterooli taseme langus, kehakaalu tõus, hemoglobiini taseme langus ja ekstrapüramidaalsed sümptomid.

Seoses kvetiapiini raviga on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), epidermise toksiline nekrolüüs (TEN), ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).

Kvetiapiini raviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedused on märgitud allolevasse tabelisse (Tabel 1) vastavalt *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995)* soovitudele.

Tabel 1 Kvetiapiini raviga seotud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Väga sage:	hemoglobiini taseme langus ²²
Sage:	leukopeenia ^{1,28} , neutrofiilide arvu langus, eosinofiilide arvu tõus ²⁷
Aeg-ajalt:	trombotsütopeenia, aneemia, trombotsüütide arvu langus ¹³ , neutropeenia ¹
Harv:	agranulotsütoos ²⁶
<i>Immunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	ülitundlikkus (kaasa arvatud allergilised nahareaktsioonid)
Väga harv:	anafülaktiline reaktsioon ⁵
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	

Sage:	hüperprolaktineemia ¹⁵ , üldise T ₄ langus ²⁴ , vaba T ₄ langus ²⁵ , üldise T ₃ langus ²⁴ , TSH tõus ²⁴
Aeg-ajalt:	vaba T ₃ langus ²⁴ , hüpotüroidism ²¹
Väga harv:	antidiureetilise hormooni liignõristus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage:	seerumi triglütseriidide taseme suurenemine ^{10,30} , üldkolesterooli suurenemine (valdavalt LDL kolesterool) ^{11,30} , HDL kolesterooli langus ^{17,30} , kehakaalu tõus ^{8,30}
Sage:	söögiisu suurenemine, vere glükoosisisalduse tõus hüperglükeemilisele tasemele ^{6,30}
Aeg-ajalt:	hüponatreemia ¹⁹ , suhkurtõbi ^{1,5} , olemasoleva diabeedi ägenemine
Harv:	metaboolne sündroom ²⁹ .
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage:	ebatavalised unenäod ja hirmunenäod, suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine ²⁰
Harv:	somnambulism ja sellega seotud käitumine, nagu unes rääkimine ja unega seotud söömishäired.
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage:	pearinglus ^{4,16} , peavalu, unisus ^{2,16} ,ekstrapüramidaalsed sümptomid ^{1,21}
Sage:	düsartria
Aeg-ajalt:	krambihood ¹ , rahutute jalgade sündroom, tardiivne düskineesia ^{1,5} ,sünkoop ^{4,16}
<i>Südame häired</i>	
Sage:	tahhükardia ⁴ , palpitatsioonid ²³
Aeg-ajalt:	QT-intervalli pikenemine ^{1,12,18} , bradükardia ³²
Teadmata:	Kardiomiopaatia, müokardiit
<i>Silma kahjustused</i>	
Sage:	hägune nägemine
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Sage:	ortostaatiline hüpotensioon ^{4,16}
Harv:	venoosne trombemboolia ¹
Teadmata:	insult ³³
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Sage:	düspnoe ²³
Aeg-ajalt	riniit
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	suu kuivus
Sage:	düspepsia, kõhukinnisus, oksendamine ²⁵
Aeg-ajalt:	düsfaagia ⁷
Harv:	pankreatiit ¹ ,soolesulgus/iileus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Sage:	seerumi alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus ³ , gamma-GT taseme tõus ³
Aeg-ajalt	seerumi aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõus ³
Harv:	ikterus ⁵ , hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Väga harv:	angioödeem ⁵ , Stevensi-Johnsoni sündroom ⁵
Teadmata:	toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), naha vaskuliit
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Väga harv:	rabdüomüoos
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Aeg-ajalt	kusepeetus
<i>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</i>	
Teadmata:	ravimi ärajätusündroom vastsündinul ³¹

<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt:	seksuaalne düsfunktsioon
Harv:	priapism, galaktorröa, rinnanäärmete turse, menstruaaltsükli häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Väga sage:	äräjätu- (katkestamis-) sümptomid ^{1,9}
Sage:	kerge asteenia, perifeerne turse, ärrituvus, püreeksia
Harv:	maliigne neuroleptiline sündroom ¹ , hüpotermia
<i>Uuringud</i>	
Harv:	vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus ¹⁴

- Vt lõik 4.4.
- Esimesel kahel ravinädalal võib tavaliselt ilmneda somnolentsus, mis üldiselt ravi jätkudes möödub.
- Mõnedel patsientidel, kellele manustati kvetiapiini, on täheldatud seerumi transaminaaside (ALAT, ASAT) või gamma-GT tasemete asümptomaatilist tõusu (nihkega normaalsest kuni > 3xULN igal ajal). Need tõusud on tavaliselt kvetiapiini ravi jätkumisel pöörduvad.
- Nagu ka teiste alfa₁-adrenoretseptoreid blokeerivate antipsühhootikumide kasutamisel, võib sageli kvetiapiini kasutamisega kaasneda pearingluse, tahhükardia ja mõnedel patsientidel teadvusekaotusega kulgev ortostaatiline hüpotensioon, eriti ravi alguses, ravimi tiitrimise perioodil (vt lõik 4.4).
- Loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb ainult ravimi turuletulekujärgsetel andmetel.
- Tühja kõhu vere glükoosisisaldus ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) või täis kõhu vere glükoosisisaldus ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vähemalt ühel juhul.
- Düsfaagia esinemissageduse tõus kvetiapiini rühmas võrreldes kontrollrühmaga ilmnis ainult bipolaarse depressiooni kliinilistes uuringutes.
- Aluseks on kehakaalu tõus $\geq 7\%$ algväärtusest. Esineb enamasti esimestel ravinädalatel täiskasvanutel.
- Monoteraapia akuutsetes platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ravi katkestamisega kaasnevate sümptomite hindamiseks täheldati kõige sagedamini järgmisi äräjätusümptomeid: unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peeringlus ja ärrituvus. Nende reaktsioonide esinemissagedus vähenes oluliselt ühe nädala jooksul pärast ravi katkestamist.
- 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.
- 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 patsientide keskmine muutus oli 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- Vt tekst allpool.
- Trombotsüütide väärtus $\leq 100 \times 10^9/l$ vähemalt ühel korral.
- Kliiniliste uuringute kõrvaltoimete teatiste alusel ei seostunud vere kreatiinfosfokinaasi tõus neuroleptilise maliigse sündroomiga.
- Prolaktiini tase (> 18 -aastased patsiendid): > 20 mikrogrammi/l ($> 869,56$ pmol/l) meestel; > 30 mikrogrammi/l ($> 1304,34$ pmol/l) naistel, sõltumata ajahetkest.
- Võib põhjustada kukkumisi.
- HDL kolesterool: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) meestel, < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) naistel, sõltumata ajahetkest.
- Patsientide hulk, kellel ilmnis QT nihe väärtustelt < 450 msec väärtustele ≥ 450 msec, kusjuures tõus oli ≥ 30 msec. Kvetiapiini platseebokontrolliga uuringutes oli kliiniliselt olulise tasemega nihkega patsientide keskmine hulk ning keskmine muutus sarnased kvetiapiini- ning kontrollrühmas.
- Vähemalt ühel juhul nihkumine > 132 mmol/L kuni ≤ 132 mmol/L.
- Suitsiidimõtetest ja suitsidaalsest käitumisest on teatatud kvetiapiini ravi ajal või vahetult pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
- Vt lõik 5.1.
- Vähenenud hemoglobiini tase ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) meestel, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) naistel leiti 11% kvetiapiini kasutanud patsientidel vähemalt ühel korral kõikides, sealhulgas avatud uuringutes. Neil patsientidel oli keskmine maksimaalne hemoglobiini taseme vähenemine sõltumata ajahetkest -1,50 g/dl.
- Need teated esinesid tihti tahhükardia, peeringluse, ortostaatilise hüpotensiooni ja/või kaasuva südame/hingamisteede haiguse korral.
- Lähtudes normaalsest nihkest potentsiaalselt olulise kliinilise väärtuseni peale algväärtust kõikides uuringutes sõltumata ajahetkest. Nihked üldises T₄, vabas T₄, üldises T₃ ja vabas T₃ on seletatud kui $< 0.8 \times LLN$ (pmol/L) ja nihe TSH puhul on > 5 mIU/L sõltumata ajahetkest.

25. Tuginedes oksendamise sagedusele tõusule eakatel patsientidel (≥ 65 aastased).
26. Tuginedes neutrofiilide nihkest algtasemelt $\geq 1,5 \times 10^9/L$ tasemele $< 0,5 \times 10^9/L$ mõõdetuna mis iganes ajahetkel ravi ajal ja põhinedes raske neutropeeniaga ($< 0,5 \times 10^9/L$) ning infektsiooniga patsientidele kõikides kvetiapiini kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.4).
27. Lähtudes normaalsest nihkest potentsiaalselt olulise kliinilise väärtuseni peale algväärtust kõikides uuringutes igal ajahetkel. Eosinofiilide nihe on defineeritud kui $> 1 \times 10^9$ rakku/L sõltumata ajahetkest.
28. Lähtudes normaalsest nihkest potentsiaalselt olulise kliinilise väärtuseni peale algväärtust kõikides uuringutes igal ajahetkel. Valgete vereliblede nihe on defineeritud kui $\leq 3 \times 10^9$ rakku/L sõltumata ajahetkest.
29. Lähtudes metaboolse sündroomi kõrvaltoimete teadetest kõikides kvetiapiini kliinilistes uuringutes.
30. Mõningatel patsientidel täheldati kliinilistes uuringutes kehakaalu, vere glükoosisisalduse ja lipiidide rohkem kui ühe metaboolse faktori halvenemist (vt lõik 4.4).
31. Vt lõik 4.6
32. Võib esineda ravi alustamisel või peagi pärast seda ning sellega võivad kaasned hüpoteensioon ja/või süngoop. Esinemissageduse aluseks on kõrvaltoimete teatised bradükardia kohta ning sellega sarnased juhud kõigis kvetiapiini kliinilistes uuringutes.
33. Tuginedes ühel randomiseerimata retrospektiivsel epidemioloogilisel uuringul.

Seoses neuroleptikumide kasutamisega on teatatud QT-intervalli pikenemise, ventrikulaarse arütmia, seletamatu äkksurma, südameseiskuse ja *torsade de pointes* juhtudest, mida peetakse ravimirühmaga seotud toimeteks.

Lapsed

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

Tabel 2 Lastel ja noorukitel esinevad kvetiapiini raviga seotud kõrvaltoimed, mida esineb sagedamini kui täiskasvanutel või mida ei ole täiskasvanute hulgas esinenud

Kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$).

<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
Väga sage:	prolaktiinitaseme tõus ¹
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage:	söögiisu tõus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage:	ekstrapüramidaalsed sümptomid ^{3,4}
Sage	süngoop
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Väga sage:	vererõhu tõus ²
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Sage:	riniit
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	oksendamine
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage:	ärrituvus ³

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

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

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

4. Vt lõik 5.1.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üldiselt kuuluvad registreeritud üleannustamisjuhtumite hulka ravimi teadaolevate farmakoloogiliste toimete tugevnemisest tingitud sümptomid, nagu unisus ja sedatsioon, tahhükardia, hüpotensioon ja antikolinergilised toimed.

Üleannustamine võib põhjustada QT-aja pikenemist, krampihooget, epilepsiahoogu, rabdomüolüüsi, hingamispeetust, kusepeetust, segasust, deliiriumi ja/või agiteeritust, koomat ja surma. Varasemalt teadaoleva raske kardiovaskulaarse haigusega patsientidel võib üleannustamise sümptomite risk olla suurem (vt lõik 4.4, Ortostaatiline hüpotensioon).

Üleannustamise ravi

Kvetiapiinile ei ole spetsiifilist antidooti. Raskete nähtude korral tuleb kaaluda mitme ravimi koostoime võimalust ning sel juhul soovitatakse teostada intensiivravi protseduure, mis hõlmavad hingamisteede vabastamist ja säilitamist, küllaldase oksügenisatsiooni ja ventilatsiooni tagamist ning samuti kardiovaskulaarsüsteemi jälgimist ja toetust.

Avaldatud kirjanduse alusel võib deliiriumis ja agiteeritud patsiente ning selget antikolinergilist sündroomi ravida füsostigmiiniga annuses 1...2 mg (EKG pidevmonitooringu tingimustes). Seda ei saa soovitada standardravina, kuna füsostigmiin võib avaldada negatiivset mõju südame elektrijuhtivusele. Füsostigmiini võib kasutada, kui EKG-s ei ole muutusi. Füsostigmiini ei tohi kasutada rütmihäirete, kardialse blokaadi (kõik astmed) või QRS-kompleksi laienemise korral.

Kuigi ravimi imendumise takistamist üleannustamise korral ei ole spetsiaalselt uuritud, on raske mürgistuse korral näidustatud maoloputus, võimalusel ühe tunni jooksul ravimi sissevõtmisest. Kaaluda tuleb aktiivsöe manustamist.

Kvetiapiini üleannustamise korral tuleb kõrgeenenud vererõhu raviks kasutusele võtta sobivad meetmed, nagu intravenoosne vedelikteraapia ja/või sümpatomimeetilised ained. Vältida tuleb epinefriini ja dopamiini kasutamist, kuna beeta-stimulatsioon võib hüpotensiooni sügavamaks muuta, seda kvetiapiini tekitatud alfa-blokaadi tõttu.

Hoolikas meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma kuni patsiendi paranemiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Kvetiapiin on atüüpiline antipsühhootiline aine. Kvetiapiin ning selle aktiivne metaboliit inimplasmas, norkvetiapiin toimivad laia neuromediaatorite retseptorite spektrisse. Kvetiapiin ja norkvetiapiin ilmutavad kõrgemat afiinsust serotoniini (5HT₂) ja dopamiini D₁- ja D₂-retseptorite suhtes ajus. Arvatavasti vastutab selline retseptori antagonist kombinatsioon kõrge selektiivsusega 5HT₂ suhtes, võrreldes D₂-retseptoritega, kvetiapiini kliiniliste antipsühhootiliste omaduste ja vähem väljendunud ekstrapüramidaalsete sümptomite põhjustamise eest. Kvetiapiin ja norkvetiapiin ei oma piisavat afiinsust bensodiasepiinretseptorite suhtes, kuid omavad kõrget afiinsust histaminergiliste ja adrenergiliste alfa₁-retseptorite suhtes ning mõõdukat afiinsust adrenergiliste alfa₂-retseptorite suhtes. Kvetiapiinil on samuti madal afiinsus või puudub see täiesti muskariinretseptorite suhtes, samal ajal kui norkvetiapiin omab mõõdukat kuni kõrget afiinsust mitmete muskariinretseptorite suhtes, mis võib

selgitada antikolinergilisi (muskariinseid) toimeid. Norepinefriini transportijavalgu (NET) pärssimine ja norkvetiapiini osaline agonism 5HT_{1A}-retseptorite lokatsioonides võib olla aluseks kvetiapiini antidepressiivsele toimele.

Farmakodünaamilised toimed

Kvetiapiini aktiivsus on kinnitust leidnud antipsühhootilist aktiivsust uurivates, nt tingitud hoidumise katsetes. See pärssib ka dopamiini 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 korduvat manustamist D₂-retseptori ülitundlikkust. Efektiivselt D₂-retseptoreid blokeerivates annustes põhjustab kvetiapiin ainult nõrka katalapsiat. Korduval manustamisel esineb kvetiapiinil selektiivsus limbilise süsteemi suhtes, põhjustades depolarisatsiooniblokaadi mesolimbilistes neuronites, kuid mitte nigrostriaalsetes dopamiini sisaldavates neuronites. Ühekordselt või korduvalt manustataval kvetiapiinil on minimaalne toime düstoonia vallandamisele *Cebus*-ahvidel kas koos haloperidooli sensitiseerimisega või ilma (vt lõik 4.8).

Kliiniline efektiivsus

Skisofreenia

Kolm skisofreeniaga patsientidel teostatud platseebokontrolliga uuringut, milles kasutati erinevaid kvetiapiini annuseid, ei leidnud mingeid erinevusi kvetiapiini- ja platseeborühmade vahel ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete esinemissageduses või antikolinergiliste lisaravimite samaaegses kasutamises. Ühes platseebokontrolliga 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. Toimeainet kiiresti vabastava 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 platseebokontrolliga kliinilises uuringus, millest kahes kasutati kvetiapiini monoteeraapiana 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 uuringus mõõdukate kuni raskete mania episoodidega patsientidel leiti, et kvetiapiin monoteeraapiana oli platseebost efektiivsem mania sümptomite vähendamisel pärast 3. ja 12. nädalat. Praegusel hetkel puuduvad kvetiapiini efektiivsuse pikaajaliste uuringute tulemused mania või depressiivsete episoodide profülaktikas. Olemas on piiratud andmed 3- ja 6-nädalasest uuringust kvetiapiini kasutamise kohta kombinatsioonis divalproeksi või liitiumiga mõõdukate kuni raskete mania episoodide ravis; kombineeritud ravi oli siiski hästi talutav. Uuringu andmed näitasid aditiivset toimet 3. ravinädalal. Teises uuringus ei leitud mingeid aditiivseid toimeid 6. ravinädalal.

Keskmine kvetiapiini annus ravile allunute viimasel ravinädalal oli ligikaudu 600 mg ööpäevas ja ligikaudu 85% ravile allunutest said ööpäevast annust vahemikus 400...800 mg.

8 nädalat kestnud 4 kliinilises uuringus mõõduka kuni raske depressiooni episoodiga I või II tüüpi bipolaarse häirega patsientidel ületas toimeainet kiiresti vabastav kvetiapiin 300 mg ja 600 mg märkimisväärselt platseeboga ravitud patsiente asjakohaste tulemusnäitajate osas: keskmine MADRS-skaala tulemuse paranemine ning vähemalt 50% MADRS kogupunktsümme paranemine võrreldes algtaasemega. Toime ulatus ei erinenud toimeainet kiiresti vabastava kvetiapiini 300 mg või 600 mg

annust saanud patsientide vahel.

Nendest uuringutest kahe jätkufaasis näidati, et patsientidel, kellel esines ravivastus toimeainet kiiresti vabastava kvetiapiini 300 või 600 mg suhtes, oli pikaajaline ravi platseeboraviga võrreldes efektiivne depressiooni sümptomite suhtes, kuid mitte mania sümptomite suhtes.

Kahes retsidiivide vältimise uuringus, kus mania, depressiooni või segameeleolu episoodidega patsientidel hinnati kvetiapiini kombinatsioonis meeleolu stabilisaatoritega, pikendas kombinatsioon kvetiapiiniga aega mistahes meeleoluintsidendi (mania, segatüüpi või depressiooni) retsidiivini rohkem kui monoterapia meeleolu stabiliseerijatega. Kvetiapiini manustati kaks korda päevas koguannusega 400...800 mg ööpäevas kombinatsioonravis liitiumi või valproaadiga.

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

Ühes pikaajalises (ravi kestus kuni kaks aastat) retsidiivide ennetamise uuringus, mis viidi läbi mania, segatüüpi või depressiooni episoodide patsientide hulgas, leiti, et kvetiapiin pikendas aega mistahes meeleoluhäireni (mania, segatüüpi või depressioon) paremini kui platseebo I tüüpi bipolaarse häirega patsientidel. Meeleoluhäirega patsientide hulk oli vastavalt 91 (22,5%) kvetiapiini rühmas, 208 (51,5%) platseebo rühmas ning 95 (26,1%) liitiumravi rühmas. Kvetiapiinile ravivastuse andnud patsientide kohta ilmnes, et üleminek liitiumi ravile ei olnud seotud aja pikenemisega meeleoluhäire retsidiivini, võrreldes patsientidega, kes jätkasid ravi kvetiapiiniga.

Kliinilised uuringud on näidanud, et kvetiapiin on efektiivne skisofreenia ja mania korral, manustatuna kaks korda ööpäevas, ehkki kvetiapiini farmakokineetiline poolväärtusaeg on ligikaudu 7 tundi. Seda on hiljem kinnitanud positronemissioontomograafia (PET) uuringu andmed, mis näitas, et kvetiapiin seondub 5HT₂- ja D₂- retseptoritega kuni 12 tunni jooksul. 800 mg ületavate ööpäevaste annuste ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud.

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 kvetiapiiniga ravi 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 monoterapia kliinilistes uuringutes depressiooniga patsientidel oli ravist tingitud ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissagedus toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini rühmas 5,4% ja platseeborühmas 3,2%. Lühiajalistes platseebokontrolliga monoterapia kliinilistes uuringutes eakatel depressiooniga patsientidel oli ravist tingitud ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissagedus toimeainet prolongeeritult vabastava 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 lihaskiirgus) esinemissagedus üheski ravirühmas 4%.

Lühiajalistes fikseeritud annusega (50...800 mg ööpäevas) platseebokontrolliga uuringutes (kestusega 3...8 nädalat) jäi keskmine kehakaalu tõus kvetiapiini ravi 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 toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini kombinatsiooni võrdluses platseebo ja toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini kombinatsiooniga ägedat maniati põdevatel patsientidel, ilmnas, et toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini ja liitiumi kombinatsiooni kasutamisel tekkis rohkem kõrvaltoimeid (63%, võrreldes 48% toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini ja platseebo korral). Ohutusosalased tulemused näitasid ekstrapüramidaalsümptomite suuremat sagedust: 16,8% täiendavat liitiumi saavas rühmas ja 6,6% kontrollrühmas, millest enamuse moodustasid treemori juhud, vastavalt 15,6% täiendavat liitiumi saavas rühmas ja 4,9% kontrollrühmas. Unisuse sagedus oli kõrgem toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini ja liitiumi rühmas (12,7%) võrreldes toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini ja platseebo rühmaga (5,5%). Lisaks ilmnas, et täiendavat liitiumi saavas rühmas oli 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, millele 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.

Platseebokontrolliga uuringutes eakatel dementsusega seotud psühhoosiga patsientidel ei olnud tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedus 100 patsient-aasta kohta kvetiapiiniga ravi saanud patsientidel suurem kui platseebot saanutel.

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

Ravi kvetiapiiniga on seostatud vähese 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 kvetiapiini ravi esimese kuue nädala jooksul, kusjuures pikaajalisel ravil edasist langust ei esinenud. Ligikaudu 2/3 juhtudest kaasnes kvetiapiini ravi 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 ööpäevas) 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 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 platseebokontrolliga uuring skisofreenia patsientidel (n=222, 13...17-aastased). Mõlemast uuringust jäeti välja patsiendid, kellel teadaolevalt puudus ravivastus kvetiapiinile. Ravi kvetiapiiniga alustati annuses 50 mg ööpäevas, 2. päeval tõsteti seda 100 mg-ni ööpäevas, mille järel annus titreeriti eesmärknähtsuse (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 kvetiapiini 400 mg ööpäevas ja -6,56 kvetiapiini 600 mg ööpäevas. Ravivastusega (YMRS paranemine $\geq 50\%$) patsientide hulk oli 64% kvetiapiini 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 kvetiapiini 400 mg ööpäevas ja -9,29 kvetiapiini 800 mg ööpäevas. Kvetiapiini 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.

Kolmandas lühiajalises platseebokontrolliga monoteeraapia uuringus toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiiniga bipolaarse depressiooni diagnoosiga lastel ja noorukitel (10...17-aastased) ei ilmnud ravimi efektiivsust.

Selles vanuserühmas puuduvad andmed toime säilitamise ja retsidiivide ennetamise kohta.

Kliiniline ohutus

Ülalkirjeldatud lühiajalistes pediaatrilistes uuringutes kvetiapiiniga oli ekstrapüramidaalsümptomite summeeritud sagedus skisofreenia uuringus 12,9% kvetiapiini ning 5,3% kontrollrühmas, bipolaarse mania uuringus 3,6% kvetiapiini ja 1,1% kontrollrühmas ning bipolaarse depressiooni uuringus 1,1% kvetiapiini ja 0% kontrollrühmas. Kehakaalu tõus üle 7% algväärtusest ilmnis 17% patsientidest ravirühmas ja 2,5% kontrollrühmas skisofreenia ja bipolaarse mania uuringutes, samuti 13,7% ravirühmas ja 6,8% kontrollrühmas bipolaarse depressiooni uuringus. Suitsiidiga seotud sündmuste sagedus skisofreenia uuringus oli ravi- ja kontrollrühmas vastavalt 1,4% ja 1,3%; bipolaarse mania uuringus vastavalt 1,0% ja 0% ning bipolaarse depressiooni uuringus vastavalt 1,1% ja 0%. Samas uuringus ilmnis kahel patsiendil kaks lisasündmust uuringu pikendatud järelfaasis; üks patsientidest kasutas sel ajal kvetiapiini.

Pikaajaline ohutus

26-nädalasest avatud lühiajaliste uuringute pikendusfaasist (n=380 patsienti), milles kasutati kvetiapiini paindlikku annustamist 400...800 mg ööpäevas, saadi täiendavaid ohutusandmeid. Lastel ja noorukitel teatati vererõhu tõusust; lastel ja noorukitel ilmnis söögiisu tõus, ekstrapüramidaalsed sümptomid ja prolaktiini seerumi taseme tõus sagedamini kui täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Seoses kehakaalu tõusu uuringutega: pikaajaliste kasvuga seotud muutuste sedastamiseks kasutati standardhälvet 0,5 ja enam kehamassiindeksi algväärtusest kliiniliselt olulise muutuse mõõdikuna; 18,3% vähemalt 26 nädalat kvetiapiiniga ravi saavatest patsientidest täitsid selle kriteeriumi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kvetiapiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi ja metaboliseerub ulatuslikul määral. Toiduga manustamine ei mõjasta oluliselt kvetiapiini biosaadavust. Aktiivse metaboliidi norkvetiapiini maksimaalsed püsikontsentratsioonid molaarsed kontsentratsioonid moodustavad 35% kvetiapiini omast. Kvetiapiini ja norkvetiapiini farmakokineetika on lineaarne kogu soovitatava annuse lõikes.

Jaotumine

Kvetiapiini seonduvus plasmavalkudele on ligikaudu 83%.

Biotransformatsioon

Kvetiapiin metaboliseerub maksas suurel määral, sealjuures moodustab radioaktiivselt märgistatud kvetiapiini kasutamisel toimeaine ise muutumatul kujul vähem kui 5% kogu uriini või väljaheitega erituvast kogusest. *In vitro* katsed tõestasid, et CYP3A4 on tähtsaim isoensüüm, mis osaleb kvetiapiini tsütokroom P450 vahendatud metabolismis. Norkvetiapiin moodustub ning elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel.

Ligikaudu 73% radioaktiivselt märgistatud materjalist eritus uriiniga ja 21% väljaheitega.

On leitud, et kvetiapiin ja mitmed tema metaboliidid (kaasa arvatud norkvetiapiin) on *in vitro* inimese ensüümi tsütokroom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 alavormide nõrgad inhibiitorid. *In vitro* CYP pärssiv toime ilmneb alles ligikaudu 5...50 korda kõrgemate kontsentratsioonide korral kui tavalises annustevahemikus 300...800 mg ööpäevas inimesele. Tuginedes nendele *in vitro* uuringute tulemustele, on ebatõenäoline, et kvetiapiini ja teiste ravimite koosmanustamine põhjustab kliiniliselt olulist teise ravimi tsütokroom P450-st vahendatud metabolismi pärssimist. Loomkatsetest on näha, et kvetiapiin võib indutseerida tsütokroom P450 ensüüme. Psühhootilistel patsientidel teostatud spetsiifilistes koostoimeuuringutes ei ole aga kvetiapiini manustamise järgselt tsütokroom P450 aktiivsuse suurenemist täheldatud.

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 erigrupid

Sugu

Kvetiapiini farmakokineetika meestel ja naistel ei erine.

Eakad

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

Neerukahjustus

Kvetiapiini keskmine plasmakliirens oli raskekujulise neerukahjustuse korral (kreatiini kliirens <30 ml/min/1,73 m²) ligikaudu 25% võrra väiksem kui kahjustuseta isikutel, kuid kliirensi väärtused jäid normi piirsesse.

Maksakahjustus

Kvetiapiini keskmine plasmakliirens teadaoleva maksakahjustusega patsientidel (stabiilne alkohoolne tsirroos) oli ligikaudu 25% väiksem. Kuna kvetiapiin metaboliseerub ulatuslikult maksas, võib maksakahjustusega patsientidel eeldada kõrgeid plasmakontsentratsioone. Nendel patsientidel võib vajalikuks osutada annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

Lapsed

Farmakokineetilised andmed pärinevad 9-12-aastaselt lapselt ning 12 noorukilt, kes said kvetiapiini säilitusravi annuses 400 mg kaks korda ööpäevas. Pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist sarnanes kvetiapiini plasmakontsentratsioon lastel ja noorukitel (10...17-aastased) täiskasvanute omale, kuigi C_{max} lastel oli täiskasvanutel registreeritud vahemiku ülaosas. Aktiivse metaboliidi, norkvetiapiini, AUC ja C_{max} olid kõrgemad, vastavalt lastel ligikaudu 62% ja 49% (10...12-aastased) ning 28% ja 14% noorukitel (13...17-aastased), võrreldes täiskasvanutega.

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, mida 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 uuringutes küülikutel leiti loodete karpaal/tarsaalpainutuse suurenemist. See toime esines koos ilmsete emapoolsete toimetega, nagu kehakaaluübe pidurdumine. Need toimed ilmsid emasloomade ravimiekspositsioonide juures, mis olid sarnased või veidi kõrgemad inimestel kasutatavast maksimaalsest raviannusest. Leiu tähtsus inimestele on teadmata.

Fertiilsusuuringutes ilmsid rottidel isasloomade fertiilsuse vähene langus, pseudotiinus, diestruse pikenemine, prekoitaalse intervalli vähenemine ja tiinuste arvu vähenemine. Need on prolaktiini kontsentratsiooni tõusust tingitud kõrvaltoimed ning ei ole hormonaalsüsteemide erinevuse tõttu inimestele otseselt olulised.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 4000
Kollane raudoksiid (E172) – ainult 25 mg ja 100 mg tablettides
Punane raudoksiid (E172) – ainult 25 mg tablettides

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

HDPE tabletipurk:

Pärast esmakordset avamist on kõlblikkusaeg 3 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-alumiinium blisterpakend: 6 (ainult 25 mg tabletid), 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 120 (ainult 300 mg tabletid), 180 (ainult 300 mg tabletid) või 240 (ainult 300 mg tabletid) tabletti

karbis.

Polüetüleenist (HDPE) plastikpurk: 250 tabletti (ainult 100 mg ja 200 mg tabletid) karbis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Kventiax, 25 mg: 558307
Kventiax, 100 mg: 557907
Kventiax, 200 mg: 558207
Kventiax, 300 mg: 558007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.09.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.02.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2021