

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kventiax SR 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Kventiax SR 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Kventiax SR 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Kventiax SR 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Kventiax SR 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 50 mg kvetiapiini (kvetiapiinhemifumaraadina).

150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 150 mg kvetiapiini (kvetiapiinhemifumaraadina).

200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 200 mg kvetiapiini (kvetiapiinhemifumaraadina).

300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 300 mg kvetiapiini (kvetiapiinhemifumaraadina).

400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 400 mg kvetiapiini (kvetiapiinhemifumaraadina).

INN. *Quetiapinum*

Teadavaolevat toimet omavad abiained:

50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 119,44 mg laktoosi ja 8,44 mg naatriumi.

150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 37,57 mg laktoosi ja 14,53 mg naatriumi.

200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 50,09 mg laktoosi ja 19,38 mg naatriumi.

300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 75,15 mg laktoosi ja 29,06 mg naatriumi.

400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 14,73 mg laktoosi ja 23,46 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Valged kuni peaaegu valged kapslikujulised kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on graveering „50“. Tableti mõõdud: pikkus on 16,2 mm ja paksus on 4...5,2 mm.

150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Roosakasanžid ümmargused kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid.

Tableti mõõdud: läbimõõt on 10 mm ja paksus 4,6...6,0 mm.

200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Kollakaspruunid, ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti mõõdud: pikkus on 16 mm ja paksus 5,6...7,1 mm.

300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Kahvatud-pruunikaskollased kapslikujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

Tableti mõõdud: pikkus on 19,1 mm ja paksus 5,9...7,4 mm.

400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Valged kuni peaaegu valged kapslikujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid,

mille ühel küljel on graveering „400“. Tableti mõõdud: pikkus on 18,7...19,5 mm ja paksus

5,5...7,1 mm.

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.

Depressiooni täiendravi, kui monoteeraapia antidepressandiga ei ole andnud optimaalset ravivastust (vt lõik 5.1). Ravi alustamisel tuleb arvesse võtta kvetiapiini ohutusala teavet (vt lõik 4.4).

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 ja bipolaarse häirega seotud keskmise raskusega kuni raskete mania episoodide ravi

Kventiax SR tuleb sisse võtta vähemalt üks tund enne söögikorda. Ööpäevane annus esimesel ravipäeval on 300 mg ja teisel ravipäeval 600 mg. Soovitav ööpäevane annus on 600 mg, kliinilise vajaduse ilmnedes võib annust tõsta kuni 800 mg-ni ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja ravimtaluvusest võib annust kohandada vahemikus 400...800 mg ööpäevas. Skisofreenia säilitusravis ei ole annuse kohandamine vajalik.

Bipolaarse häirega seotud depressiooni episoodide ravi

Kventiax SR'i tuleb võtta enne magaminekut. Esimesel neljal ravipäeval on annustamine järgmine:

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

Soovitav ööpäevane annus on 300 mg. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud 600 mg grupis täiendavat kasu võrreldes 300 mg grupiga (vt lõik 5.1). Üksikud patsiendid võivad kasu saada 600 mg annusest.

Kui patsient vajab enam kui 300 mg annust, alustab ravi bipolaarse häire ravi kogemustega arst.

Kliinilised uuringud on näidanud, et üksikutel patsientidel, kellel on probleem ravitaluvusega, võib annust langetada tasemele 200 mg ööpäevas.

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 enne magaminekut. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest kohandatakse annust vahemikus 300...800 mg ööpäevas. Oluline on, et säilitusravis kasutatakse väikseimat efektiivset annust.

Depressiooni täiendravi

Kventiax SR'i tuleb võtta enne magaminekut. Esimesel neljal ravipäeval on annustamine järgmine:

1. päeval 50 mg,
2. päeval 50 mg,
3. päeval 150 mg,
4. päeval 150 mg.

Depressioonivastane toime ilmnes annuste korral 150 mg ja 300 mg ööpäevas lisaravi lühiajalistes uuringutes (lisaks amitriptülliini, bupropiooni, tsitalopraami, duloksetiini, esitsitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini ja venlafaksiinile – vt lõik 5.1) ja 50 mg ööpäevas lühiajalistes monoravi uuringutes. Suuremate annuste kasutamisel suureneb risk kõrvaltoimete tekkeks. Raviarst peab veenduma, et raviks kasutatakse väikseimat efektiivset annust, alustades 50 mg ööpäevas. Annuse suurendamise vajadus 150 mg-lt 300 mg-ni ööpäevas peab tuginema konkreetse patsiendi seisundi hindamisel.

Üleminek kvetiapiini toimeainet koheselt vabastavatele tablettidele:

Patsiendid, kes saavad ravi kvetiapiini toimeainet koheselt vabastavate tablettide jagatud annustega, võivad mugavama annustamise eesmärgil üle minna ravile Kventiax SR toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega samas ööpäevases annuses, manustatuna üks kord ööpäevas. Vajalikuks võib osutada individuaalne annuse kohandamine.

Eakad

Nii nagu teisi antipsühhootikume ja antidepressante, tuleb ka Kventiax SR'i manustada eakatele patsientidele ettevaatusega, eriti ravi alguses. Annuse tiirimisaeg võib olla pikem ja ööpäevane annus madalam kui noorematel patsientidel. Kvetiapiini keskmine plasmakliirens oli eakatel langenud 30...50% võrreldes nooremate patsientidega. Eakatel tuleb ravi alustada annusega 50 mg ööpäevas. Annust võib iga päev suurendada 50 mg võrra kuni toimiva annuseni, sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest.

Depressiooni diagnoosiga eakatel patsientidel tuleb ravi alustada annusega 50 mg ööpäevas esimesel kolmel päeval, tõstes annust 100 mg-ni ööpäevas neljandal päeval ning 150 mg-ni ööpäevas kaheksandal päeval. Raviks tuleb kasutada madalaimat efektiivset annust, alustades 50 mg ööpäevas. Sõltuvalt konkreetse patsiendi seisundi vajadustest, kui annust tuleb tõsta kuni 300 mg-ni ööpäevas, ei tohi seda teha enne 22. ravipäeva.

Üle 65-aastastel patsientidel, kellel on bipolaarse häirega seotud depressiivsed episoodid, ei ole ravimi toimet ja ohutust hinnatud.

Lapsed

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

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Kvetiapiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Seetõttu tuleb Kventiax SR'i kasutada ettevaatusega (eriti ravi alustamisel) patsientidel, kellel teadaolevalt esineb maksakahjustus. Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustada annusega 50 mg ööpäevas. Annust võib iga päev suurendada 50 mg kaupa kuni toimiva annuseni, sõltuvalt patsiendi ravivastusest ning taluvusest.

Manustamisviis

Kventiax SR'i tuleb manustada üks kord ööpäevas, ilma toiduta. Tabletid tuleb tervena alla neelata, neid ei tohi poolitada, närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne ravi tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega, nt HIV-proteaasi inhibiitorite, asoolide rühma antifungaalsete preparaatide, erütromütsiini, klaritromütsiini või nefasodooniga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Puuduvad andmed pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta kasutamisel täiendravimina depressiooniga patsientidel, kuid pikaajalist efektiivsust ja ohutust on hinnatud monoravimina kasutamisel täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

Lapsed

Kvetiapiin ei ole soovitatav kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed, mis toetaksid kasutamist antud vanuserühmas. Kvetiapiini kliinilistes uuringutes on ilmnunud, 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) ja kõrvaltoimed võisid eri vanuserühmades erinevalt väljenduda (ekstrapüramidaalsed sümptomid ja ärritus). Teatati ühest kõrvaltoimest, mida varasemates täiskasvanuid hõlmanud uuringutes ei olnud tekkinud (vererõhu tõus). Lastel ja noorukitel on tekkinud ka kilpnäärmefunktsiooni testides muutusi.

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 ilmnnes, et kvetiapiini rühmas esines sagedamini ekstrapüramidaalseid sümptomeid võrreldes kontrollrühmaga (vt lõik 4.8).

Suitsiid/suitsidaalsed mõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suurenenud riskiga suitsidaalsete mõtete, enesekahjustuse ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtude) 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 suurenedada. 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 ilmnes 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 (noorematel kui 25-aastastel) täiskasvanud patsientidel, kes said ravi kvetiapiiniga, võrreldes nendega, keda raviti platseeboga (vastavalt 3,0% vs 0%). Depressiooniga patsientide kliinilistes uuringutes oli suitsiidiga seotud juhtumite sagedus alla 25-aastaste patsientide seas 2,1% (3/144) kvetiapiini rühmas ning 1,3% (1/75) platseebo rühmas. 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, vereglükoosi (vt hüperglükeemia) ja -lipiidide kõrvalekaldeid normist, tuleb patsientide metaboolseid parameetreid hinnata ravi alustamisel; ravi jooksul tuleb muutusi parameetrites regulaarselt kontrollida. Muutuseid 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

Tardiivse düskineesia 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 erilise tähelepanuga 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

Kvetiapiini kasutataval patsientidel on teatatud uneapnoe sündroomist. Kvetiapiini 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 olla 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, lihaskiirgus, 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 ilmnunud 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 on infektsioon või palavik, eriti juhul kui selged soodustavad tegurid puuduvad ja seda tuleb ravida vastavalt kliinilisele seisundile.

Patsiente tuleb instrueerida, et nad teataksid koheselt arstile, kui märkavad haigustunnuseid/sümptomeid, mis viitavad agranulotsütoosile või infektsioonile (nt palavik, nõrkus, letargia või kurguvalu) ükskõik millises kvetiapiiniravi etapis. Nendel patsientidel tuleb koheselt kontrollida leukotsüütide hulka ja neutrofiilide hulka (*absolute neutrophil count*, ANC), eriti predisponeerivate tegurite puudumisel.

Antikolinergilised (muskariinergilised) 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 induktsioonijate, nagu karbamasepiin või fenütoiin, võib kvetiapiini plasmakontsentratsioon oluliselt langeda. See võib mõjutada kvetiapiini ravi efektiivsust. Maksaensüümide induktsioonivaid ravimeid kasutavate patsientide puhul tuleb enne ravi algust kvetiapiiniga kaaluda kvetiapiini ravist saadava kasu ja maksaensüümide induktsioonivaid ravimite

katkestamisega seotud võimalike riskide vahetõenäosus. Oluline on, et kõik maksaensüümide indutseerijate suhtes asetleidvad muutused toimuvad järk-järgult ning vajadusel asendatakse mitteindutseeriva ravimiga (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 soovustele, 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.

Rasketehaha kõrvaltoimed

Kvetiapiini raviga seoses on väga harva teatatud rasketest nahakõrvaltoimetest, 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. Rasketehaha 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 rasketehaha nahareaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb kvetiapiini manustamine kohe katkestada ja kaaluda alternatiivset ravi.

Ravi katkestamine

Kvetiapiini ravi järsu katkestamise järel on kirjeldatud ägedaid ärajätusümptomeid, nagu unetus, iiveldus, peavalu, diarröa, oksendamine, peeringlus ja ärrituvus. Seetõttu on soovitatav ravi katkestada

järk-järgult vähemalt ühe- kuni kahe nädalase perioodi jooksul (vt lõik 4.8).

Dementsusega seotud psühhooisiga eakad patsiendid

Kvetiapiini ei ole näidustatud dementsusega seotud psühhooisravi 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 antipsühhootiliste ravimite kasutamist käsitlevas meta-analüüsis leiti, et dementsusega seotud psühhooisiga eakatel patsientidel on tõusnud risk suremusele, võrreldes platseeboga. Kahe selles populatsioonis läbi viidud 10-nädalases platseebokontrollitud kvetiapiini uuringus (n=710; keskmine vanus: 83 aastat; vanusevahemik: 56...99 aastat) oli suremus 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 ilmnunud, kui Parkinsoni tõvega patsiendid olid analüüsisist 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). Teatatud on ka fataalse lõppega juhtudest suurema soolesulguse riskiga patsientidel, 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 antipsühhootikumide 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.

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.

Väärkasutus ja kuritarvitamine

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

Laktoos

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

Naatrium

50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Ravim sisaldab 8,44 mg naatriumi ühes tablettis, mis on võrdne 0,42%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Ravim sisaldab 14,53 mg naatriumi ühes tablettis, mis on võrdne 0,73%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Ravim sisaldab 19,38 mg naatriumi ühes tablettis, mis on võrdne 0,97%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Ravim sisaldab 29,06 mg naatriumi ühes tablettis, mis on võrdne 1,45%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:

Ravim sisaldab 23,46 mg naatriumi ühes tablettis, mis on võrdne 1,17%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

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, CYP 3A4 inhibiitori, koosmanustamine kvetiapiini AUC taseme 5...8-kordset kõrgenemist. Sellest lähtuvalt on kvetiapiini ja CYP 3A4 inhibiitorite koosmanustamine vastunäidustatud. Samuti ei ole soovitatav kasutada kvetiapiini samaaegselt greipfruudimahлага.

Mitmeaegse 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 kaasneda 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 CYP 2D6 inhibiitor) või fluoksetiiniga (tuntud CYP 3A4 ja CYP

2D6 inhibiitor).

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud oluliselt pärast üheaegset manustamist antipsühhootiliste ravimite risperidooni või haloperidooliga. Kvetiapiini ja tioridasiini samaaegne kasutamine põhjustas kvetiapiini kliirensi suurenemise keskmiselt 70%.

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud samaaegsel manustamisel tsimetidiiniga.

Liitiumi farmakokineetilised omadused jäid muutumatuks, kui seda kasutati samaaegselt kvetiapiiniga.

6-nädalases randomiseeritud uuringus, milles uuriti liitiumi ja kvetiapiini prolongeeritult vabastavate tablettide kombinatsiooni võrdluses platseebo ja kvetiapiini prolongeeritult vabastavate tablettide 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 kvetiapiini farmakokineetilised omadused jäid samaaegsel kasutamisel kliiniliselt olulisel määral muutumatuks. 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 uuringuid koostoimete kohta sagedamini kasutatavate kardiovaskulaarsete ravimitega ei ole läbi viidud.

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

Kvetiapiini kasutanud patsientidel on saanud valepositiivseid tulemusi metadooni ja tritsükliliste antidepressantide määramisel ensüümimmuunoloogilisel meetodil. Soovitav on kinnitada küsitava väärtusega immuunoloogilise uuringu tulemused sobival kromatograafilisel meetodil.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Esimene trimester

Mõõdukast hulgast avaldatud andmetest kvetiapiiniga 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 kindlaid järeldusi siiski 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 viimasel trimestril olnud eksponeeritud antipsühhootikumidele (kaasa arvatud kvetiapiin) on risk sünnitusjärgsete kõrvaltoimete tekkeks, nagu ekstrapüramidaal- ja/või ärajätusümptomid, mille raskusaste ja kulg võivad erineda. On teateid agiteeritusest, hüpertooniast, hüpotooniast, treemorst, somnolentsusest, respiratoorsest distressist või söömishäiretest. Seetõttu tuleb vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Imetamine

Tuginedes väga piiratud hulgale avaldatud andmetele kvetiapiini imendumise kohta rinnapiima, näib kvetiapiini imendumine terapeutiliste annuste juures olevat kõikuv. Kindlate andmete puudumise tõttu tuleb otsustada, kas ravi Kventiax SR'iga katkestada või jätkata imetamise perioodil, arvestades imetamisest saadavat kasu lootele ning ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Kvetiapiini toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Rottidel ilmnemiseid 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

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kvetiapiini kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) on unisus, pearinglus, peavalu, suukuivus, ärajätusümptomid, 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).

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

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 ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organ-süsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Hemoglobiini taseme langus ²²	Leukopeenia ^{1,28} , neutrofiilide arvu langus, eosinofiilide arvu tõus ²⁷	Neutropeenia ¹ , trombotsütopeenia, aneemia, trombotsüütide arvu langus ¹³	Agranulotsütoos ²⁶		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkus (kaasa arvatud allergilised nahareaktsioonid)		Anafülaktiline reaktsioon ⁵	
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>		Hüperprolaktineemia ¹⁵ , üldise T ₄ langus ²⁴ , vaba T ₄ langus ²⁴ , üldise T ₃ langus ²⁴ , TSH tõus ²⁴	Vaba T ₃ langus ²⁴ , hüpotüroidism ²¹		Antidiureetilise hormooni ebaõige eritumine	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Triglütseriidide kontsentratsiooni tõus veres ^{10,30} , üldkolesterooli (peamiselt LDL-kolesterooli),	Suurenenud söögiisu, vereglükoosi väärtuse tõus hüperglükeemilisele tasemele ^{6,30}	Hüponatreemia ¹⁹ , suhkurtõbi ^{1,5} , varem diagnoositud diabeedi ägenemine	Metaboolne sündroom ²⁹		

	tõus veres ^{11,30} , HDL- kolesterooli langus ^{17,30} , kehakaalu tõus ^{8,30}					
<i>Psühhiaatri- lised häired</i>		Ebatavalised unenäod ja hirmunenäod, suitsidaalsed mõtted ja suitsidaalne käitumine ²⁰		Somnambulism ja sellega seotud käitumine, nagu unes rääkimine ja unega seotud söömishäired		
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peeringlus ^{4,16} , unisus ^{2,16} , peavalu, ekstrapürami- daalsed sümptomid ^{1,21}	Düsartria	Krambihood ¹ , rahutute jalgade sündroom, tardiivne düskineesia ^{1,5} , sünkkoop ^{4,16}			
<i>Silma kahjustused</i>		Hägune nägemine				
<i>Südame häired</i>		Tahhükardia ⁴ , palpitatsioonid ²³	QT-intervalli pikenemine ^{1,12,18} , bradükardia ³²			Kardio- müopaatia, müokardiit
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Ortostaatiline hüpotensioon ^{4,16}		Venoosne trombembolia ¹		Insult ³³
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Düspnoe ²³	Nohu			
<i>Seedetrakti häired</i>	Suu kuivus	Kõhukinnisus, düspepsia, oksendamine ²⁵	Düsfaagia ⁷	Pankreatiit ¹ , soolesulgus/ iileus		
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		Alaniinamino- transferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus seerumis ³ , gamma-GT taseme tõus ³	Aspartaatamino- transferaasi (ASAT) aktiivsuse tõus seerumis ³	Ikterus ⁵ , hepatiit		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>					Angioödeem ⁵ , Stevensi- Johnsoni sündroom ⁵	Toksiline epidermaalne nekroolüüs, multiformne erüteem, äge generaliseeru- nud eksantema- toosne pustuloos (AGEP), ravimi- reaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega

						(DRESS), naha vaskuliit
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>					Rabdomüolüüs	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			Kusepeetus			
<i>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</i>						Ravimi ärajätusündroom vastasündinul ³¹
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			Seksuaalfunktsiooni häired	Priapism, galaktorröa, rinnanäärmete turse, menstruaaltsükli häired		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Ärajätusümptomid ^{1,9}	Kerge asteenia, perifeerne turse, ärritus, püreeksia		Maliigne neuroleptiline sündroom ¹ , hüpotermia		
<i>Uuringud</i>				Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus ¹⁴		

1. Vt lõik 4.4.

2. Esimesel kahel ravinädalal võib tavaliselt ilmneda somnolentsus, mis üldiselt ravi jätkudes möödub.

3. 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.

4. 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).

5. Nende kõrvaltoimete esinemissageduse arvutused põhinevad ainult turuletulekujärgsetel andmetel kvetiapiini koheselt vabastava ravimvormiga.

6. 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.

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

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

9. Monoterapia akuutsetes platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ravi katkestamisega kaasnevate sümptomite hindamiseks täheldati kõige sagedamini järgmisi ärajätusümptomeid: unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peeringlus ja ärritus. Nende reaktsioonide 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 patsientide keskmine muutus oli 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

12. Vt tekst allpool.

13. Trombotsüütide väärtus $\leq 100 \times 10^9/l$ vähemalt ühel korral.

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

15. Prolaktiini tase (>18-aastased patsiendid): >20 mikrogrammi/l (>869,56 pmol/l) meestel; >30 mikrogrammi/l (>1304,34 pmol/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 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.
19. Vähemalt ühel juhul nihkumine >132mmol/l kuni ≤ 132 mmol/l.
20. Suitsiidimõtetest ja suitsidaalsest käitumisest on teatatud kvetiapiini ravi ajal või vahetult pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
21. Vt lõik 5.1.
22. 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.
23. Need teated esinesid tihti tahhükardia, peeringluse, ortostaatilise hüpotensiooni ja/või kaasuva südame/hingamisteede haiguse korral.
24. 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 x 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 taseme nihkest algtasemest $\geq 1,5 \times 10^9/L$ tasemele <0,5 x 10⁹/L mõõdetuna mis iganes ajal ravi ajal ja põhinedes raske neutropeeniaga (<0.5 x 10⁹/L) patsientidel ja infektsioonidel 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 >1x 10⁹ 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 glükoosisalduse 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 kaasuda hüpotensioon ja/või sünnikoop. 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 ilmnenu 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.

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), väga harv (<1/10000).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Endokriinsüsteemi häired	Prolaktiinitaseme tõus ¹	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu tõus	

Närvisüsteemi häired	Ekstrapüramidaalsed sümptomid ^{3,4}	Sünkoop
Vaskulaarsed häired	Vererõhu tõus ²	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Nohu
Seedetrakti häired	Oksendamine	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		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 ilmnes 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 müügiloo 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.

Üleannustamise korral toimeainet prolungeeritult vabastava kvetiapiiniga esineb hilinenud maksimaalne sedatsioon ja maksimaalne pulss ning pikenenud taastumine, võrreldes toimeainet koheselt vabastava kvetiapiini üleannustamisega.

Üleannustamine võib põhjustada QT-aja pikendamist, krampihooge, epilepsiahoogu, rabdomüolüüsi, hingamispeetust, kusepeetust, segasust, deliiriumi ja/või agiteeritust, koomat ja surma. Varasemalt teadaoleva raske kardiovaskulaarse haigusega patsientidel võib olla risk üleannustamise sümptomite saamiseks kõrgem (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. Füosostigmiini võib kasutada, kui EKG-s ei ole muutusi. Füosostigmiini 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 aktiivsõe manustamist.

Kvetiapiini üleannustamise korral tuleb kõrgenenud 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.

Võrreldes toimeainet koheselt vabastava kvetiapiini üleannustamisega on toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini üleannustamisel täheldatud maksimaalse sedatsiooni ja maksimaalse pulsi hilinemist ning taastumise pikenemist.

Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini üleannustamisel on teatatud besoaari moodustumisest maos ja seetõttu soovitatakse patsiendi ravi edasiseks juhtimiseks sobivat diagnostilist visualiseerivat uuringut. Tavapärane maoloputus ei pruugi olla besoaari eemaldamisel tõhus selle kleepuva kumja konsistentsi tõttu.

Mõnel juhul on farmakobesoaar endoskoopiliselt edukalt eemaldatud.

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 pärsib 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 katalepsiat. Korduvalt manustamisel esineb kvetiapiinil selektiivsus limbilise süsteemi suhtes, põhjustades depolarisatsiooniblokaadi mesolimbilistes neuronites, kuid mitte nigrostriiaalsetes 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

Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini efektiivsus skisofreenia ravis on tõestatud ühes 6-nädalases platseebokontrolliga uuringus DSM-IV kriteeriumidele vastava skisofreenia diagnoosiga patsientidel ning ühes toimeainet koheselt vabastavalt kvetiapiinilt toimeainet prolongeeritult vabastavale kvetiapiinile ülemineku uuringus ambulatoorsetel kliinilisel stabiilsetel skisofreeniahaigetel.

Esmaseks tulemusnäitajaks platseebokontrolliga uuringus oli PANSS skaala punktisumma muutus võrreldes algtasemega. Toimeainet prolongeeritult vabastav kvetiapiin 400 mg ööpäevas, 600 mg ööpäevas ning 800 mg ööpäevas andsid statistiliselt olulise psühhooosi sümptomide paranemise võrreldes platseeboga. 600 mg ja 800 mg annusel oli tugevam toime kui 400 mg annusel.

6-nädalases ülemineku-uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks ravivastuseta patsientide hulk, st patsiendid, kes katkestasid uuringu ravivastuse puudumise tõttu või kelle PANSS skaala punktisumma suurenes mis tahes ajal uuringu toimumise jooksul vähemalt 20% alates randomiseerimisest. Patsientidel, kelle seisund oli stabiliseerunud, kasutades toimeainet koheselt vabastavat kvetiapiini annuses 400 kuni 800 mg, säilis stabiilne seisund ka üleminekul toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini üks kord ööpäevas ekvivalentsetele annustele.

Pikaajalises uuringus osutus toimeainet prolongeeritult vabastav kvetiapiin platseebost tõhusamaks haiguse retsidiiveerumise ärahoidmisel 16 nädalat toimeainet prolongeeritult vabastavat kvetiapiini kasutanud stabiilsetel skisofreeniahaigetel. Pärast 6-kuulist ravi oli eeldatav retsidiivi tekkerisk toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini rühmas 14,3% ja kontrollrühmas 68,2%. Keskmine annuse suurus oli 669 mg. Kuni 9-kuulise ravi jooksul (mediaan 7 kuud) toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiiniga ei ilmnenud ohutusega seotud lisaleide. Täpsemalt, ekstrapüramidaalsümptomite ja kehakaalu tõusuga seotud juhtude arv ei tõusnud toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini pikaajalisema ravi jooksul.

Bipolaarne häire

Kahes monoterapia uuringus keskmise raskusega kuni raskete mania episoodidega patsientide hulgas oli kvetiapiin mania sümptomite vähendamisel platseebost efektiivsem 3. ja 12. nädalal. Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini oluline efektiivsus võrreldes platseeboga ilmnes ka 3-nädalases lisauuringus. Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini annus oli vahemikus 400...800 mg ööpäevas ning keskmine annus oli ligikaudu 600 mg ööpäevas. Andmed kvetiapiini kohta manustatuna koos divalproeksi või liitiumiga ägeda keskmise raskusega kuni raske mania episoodi raviks 3 ja 6 nädala jooksul on piiratud. Siiski on teada, et kombinatsioonravi taluti hästi. Andmed näitasid 3. nädalal lisanduvat toimet. Teises uuringus 6. nädalal lisanduvat toimet ei ilmnenud.

Kliinilises uuringus I või II tüüpi bipolaarse häirega seotud depressiivse episoodiga patsientide hulgas oli toimeainet prolongeeritult vabastav kvetiapiin annuses 300 mg ööpäevas MADRS kogupunktisumma vähendamisel platseebost parem.

Veel neljas 8-nädalases kliinilises uuringus kvetiapiiniga I või II tüüpi bipolaarse häirega keskmise raskusega kuni raske depressiivse episoodiga patsientide hulgas oli toimeainet koheselt vabastav kvetiapiin annuses 300 ja 600 mg märkimisväärselt parem olulistest tulemusnäitajates: keskmine MADRS-skaala tulemuse paranemine ning vähemalt 50% MADRS kogupunktisumma paranemine võrreldes algtasemega. Toime ulatus ei erinenud 300 mg annust ning 600 mg annust saavate patsientide vahel.

Nendest platseebokontrollitud uuringutest kahe pikendusfaasis ilmnes, et toimeainet kiiresti vabastava kvetiapiini 300 mg või 600 mg annusega ravivastuse saanud patsientide pikaajaline ravi oli efektiivne depressiooni sümptomite, kuid mitte mania sümptomite osas.

Kahes retsidiivide ennetamise uuringus, kus mania, depressiooni või segatüüpi episoodidega patsientidel hinnati kvetiapiini koosmõju meeleolu stabiliseerivate ravimitega, pikendas kvetiapiin

aega järgmise (depressiooni, segatüüpi või mania episoodi) retsidiivini paremini kui meeleolu stabiliseeriv ravim eraldi. Kvetiapiini manustati kaks korda päevas koguanuses 400...800 mg ööpäevas kombineerituna 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 episoodidega patsientide hulgas, leiti, et kvetiapiin pikendas aega mis tahes 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 ravile liitiumiga ei olnud seotud aja pikenedamisega meeleoluhäire retsidiivini võrreldes patsientidega, kes jätkasid ravi kvetiapiiniga.

Depressioon

Kahes lühiajalises (6 nädalat) uuringus, milles osalesid vähemalt ühe antidepressandi suhtes ebapiisava ravitulemusega patsiendid, kes kasutasid toimeainet prolongeeritult vabastavat kvetiapiini annuses 150 mg ja 300 mg ööpäevas lisaravina käimasolevale antidepressantravile (amitriptülliin, bupropioon, tsitalopraam, duloksetiin, esitsitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin või venlafaksiin), ilmnes, et toimeainet prolongeeritult vabastav kvetiapiin lisaravina oli parem antidepressandi monoravist, vähendades depressiooni sümptomeid ja andes tulemuse paranemise MADRS skaalal (keskmine muutus võrreldes platseeboga 2...3,3 punkti).

Puuduvad andmed pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta kasutamisel lisaravimina depressiooniga patsientidel, kuid pikaajalist efektiivsust ja ohutust on hinnatud monoravimina kasutamisel täiskasvanud patsientidel (vt allpool).

Järgmistes uuringutes teostati toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini monoravi, kuid toimeainet prolongeeritult vabastav kvetiapiin on siiski näidustatud ainult lisaravina:

Kolmes lühiajalises (kuni 8 nädalat) monoravi uuringus neljast leiti, et depressiooniga patsientidel oli toimeainet prolongeeritult vabastav kvetiapiin annustes 50 mg, 150 mg ja 300 mg ööpäevas parem platseebost, vähendades depressiooni sümptomeid, mis väljendus MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) skaalal tulemuse paranemisena (keskmine muutus võrreldes platseeboga 2...4 punkti).

Avatud monoterapia retsidiivi ennetuse uuringus, milles osalesid depressiooniga patsiendid, kes olid stabiliseerunud toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini raviga vähemalt 12 nädalaks, randomiseeriti 52 nädalaks toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini üks kord ööpäevas saavasse rühma või platseebo rühma. Randomiseeritud faasi ajal oli toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini keskmine annus 177 mg ööpäevas. Retsidiiv tekkis 14,2%-l ravirühmas ning 34,4%-l platseebo rühmas.

Lühiajalises (9-nädalat) uuringus depressiooniga mittedementsetel eakatel (vanus 66...89 aastat) patsientidel ilmnes, et vahemikus 50...300 mg ööpäevas paindlikult annustatud toimeainet prolongeeritult vabastav kvetiapiin leevendas depressiooni sümptomeid platseebost paremini, hinnatuna MADRS punktisumma suurenemisega (keskmine muutus võrreldes platseeboga -7,54). Selles uuringus said toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini rühma patsiendid 1. kuni 3. päeval 50 mg ööpäevas ning seda annust oli võimalik vastavalt ravivastusele ja taluvusele suurendada 4. päeval kuni 100 mg ööpäevas, 8. päeval kuni 150 mg ööpäevas ning edaspidi kuni 300 mg ööpäevas. Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini keskmine annus oli 160 mg ööpäevas.

Välja arvatud ekstrapüramidaalsümptomide sagedus (vt lõik 4.8 ja “Kliiniline efektiivsus“ allpool), oli üks kord ööpäevas toimeainet prolungeeritult vabastava kvetiapiini taluvus eakatel patsientidel võrreldav täiskasvanud patsientide (vanus 18...65-aastat) omaga. Üle 75-aastaste randomiseeritud patsientide osakaal oli 19%.

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). Depressiivse häire 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 prolungeeritult vabastava kvetiapiini rühmas 5,4% ja platseeborühmas 3,2%. Lühiajalistes platseebokontrolliga monoterapia kliinilistes uuringutes eakatel depressiooniga patsientidel oli ravist tingitud ekstrapüramidaalsete sümptomite esinemissagedus toimeainet prolungeeritult vabastava kvetiapiini rühmas 9,0% ja platseeborühmas 2,3%. Nii bipolaarse depressiooni kui ka depressiivse häire puhul ei ületanud üksikute kõrvaltoimete (nt akatiisia, ekstrapüramidaalne häire, treemor, düskineesia, düstoonia, rahutus, tahtmatud lihaskontraktsioonid, psühhomotoorne hüperaktiivsus ja lihasriigidus) 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 prolungeeritult vabastava kvetiapiini kombinatsiooni võrdluses platseebo ja toimeainet prolungeeritult vabastava kvetiapiini kombinatsiooniga ägedat maniat põdevatel patsientidel, ilmnes, et toimeainet prolungeeritult vabastava kvetiapiini ja liitiumi kombinatsiooni kasutamisel tekkis rohkem kõrvaltoimeid (63%, võrreldes 48% toimeainet prolungeeritult 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 prolungeeritult vabastava kvetiapiini ja liitiumi rühmas (12,7%) võrreldes toimeainet prolungeeritult vabastava kvetiapiini ja platseebo rühmaga (5,5%). Lisaks ilmnes, 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. 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.

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

Kõigis lühiajalistes platseebokontrollitud monoterapiaa 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 (platseebokontrollitud, 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) 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 platseebokontrollitud 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. Kvetiapiin madalas (400 mg ööpäevas) ega kõrges (800 mg ööpäevas) annuses ei osutunud efektiivsemaks platseebost, mõõdetuna ravivastusega ($\geq 30\%$ vähenemine algväärtusest PANSS koguskooris) patsientide hulga kaudu. Kõrgemad annused andsid tulemuseks madalama ravivastuse määra nii mania kui skisofreenia puhul.

Kolmandas lühiajalises platseebokontrolliga monoterapiaa uuringus toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiiniga bipolaarse depressiooni diagnoosiga lastel ja noorukitel (10...17-aastased), ei ilmenud 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 ilmnes 17% patsientidest ravirühmas ja 2,5% kontrollrühmas skisofreenia ning 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 ilmnes 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 ilmnes 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 määrikuna; 18,3% vähemalt 26 nädalat kvetiapiiniga ravi saavatest patsientidest täitsid selle kriteeriumi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kvetiapiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Toimeainet prolungeeritult vabastava kvetiapiini manustamisel saabub kvetiapiini ja norkvetiapiini maksimaalne plasma kontsentratsioon (T_{max}) ligikaudu 6 tundi pärast manustamist. Aktiivse metaboliidi norkvetiapiini maksimaalsed püsikontsentratsiooni molaarsed kontsentratsioonid moodustavad 35% kvetiapiini omast.

Kvetiapiini ja norkvetiapiini farmakokineetika on lineaarne ja proportsionaalne annustega kogu soovitatavate annuste vahemikus (kuni 800 mg üks kord ööpäevas). Üks kord ööpäevas manustatud toimeainet prolungeeritult vabastava kvetiapiini kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) on võrreldav kaks korda ööpäevas manustatava toimeainet koheselt vabastava kvetiapiini sama väärtusega, kuid maksimaalne plasma kontsentratsioon (C_{max}) on stabiilses seisundis 13% madalam. Toimeainet prolungeeritult vabastava kvetiapiini manustamisel on norkvetiapiini AUC 18% madalam võrreldes toimeainet koheselt vabastava kvetiapiiniga.

Toidu mõju kvetiapiini biosaadavusele hindavas uuringus leiti, et kõrge rasvasisaldusega toit suurendab toimeainet prolungeeritult vabastava kvetiapiini C_{max} ja AUC väärtusi statistiliselt oluliselt, vastavalt ligikaudu 50% ning 20%. Ei saa välistada, et kõrge rasvasisaldusega toidu mõju võib olla suurem. Madala rasvasisaldusega toit seevastu C_{max} ja AUC-väärtusi ei mõjutanud. Toimeainet prolungeeritult vabastavat kvetiapiini on soovitatav manustada üks kord ööpäevas ilma toiduta.

Jaotumine

Kvetiapiini seonduvus plasma valkudele 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.

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. Ligikaudu 73% radioaktiivselt märgistatud ravimist eritus uriiniga ja 21% väljaheitega. Vähem kui 5% kogu radioaktiivsest ravimist eritus muutumatul kujul. Molaarselt arvatuna eritub uriiniga vähem kui 5% vabast kvetiapiinist ja inimese plasmas leiduvast aktiivsest metaboliidist norkvetiapiinist.

Patsientide 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 vähenes ligikaudu 25% raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min/1,73 m²), kuid indiviiditi on kliirensi väärtused samas vahemikus, mis neerupuudulikkuseta isikutel.

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 osutuda annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

Lapsed

Farmakokineetilised andmed pärinevad 9-12-aastaselt lapselt ning 12 noorukilt, kes said toimeainet koheselt vabastava 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.

Toimeainet prolungeeritult vabastava kvetiapiini kasutamise kohta lastel ja noorukitel puuduvad andmed.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisust ei ilmnunud mitmetes *in vitro* ja *in vivo* teostatud genotoksilisuse uuringutes. Laboriloomadel leiti kliiniliselt olulise ravimiekspositsiooni korral järgmiseid hälbeid (mis ei ole veel kinnitust leidnud pikaajalistes kliinilistes uuringutes):

Rottidel leiti pigmendi kogunemist kilpnäärmes; Cynomolgus ahvidel leiti kilpnäärme follikulaarrakkude hüpertroofiat, plasma T₃ taseme langust, hemoglobiini kontsentratsiooni langust, erütrotsüütide ja leukotsüütide arvu vähenemist; koertel leiti läätse hägunemist ja kaed. (Kae/läätse hägunemise kohta vt lõik 5.1).

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

Reproduktsooniuuringutes ilmnesid rottidel isasloomade fertiilsuse vähenemine, 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

Hüpromelloos

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumsitraatdihüdraat – ainult 50 mg ja 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavates tablettides

Dinaatriumfosfaatdihüdraat – ainult 150 mg, 200 mg ja 300 mg toimeainet prolongeeritult

vabastavates tablettides

Magneesiumstearaat

Tableti kate 50 mg ja 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavates tablettides

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

Tableti kate 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavates tablettides

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3000

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Tableti kate 200 mg ja 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavates tablettides

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3000

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC/Al blister

Pakendi suurused: 10, 30, 50, 60, 90 ja 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

50 mg: 898715

150 mg: 863314

200 mg: 863214

300 mg: 863114

400 mg: 972018

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

50 mg:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.12.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.06.2019

150 mg, 200 mg, 300 mg:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.01.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.06.2019

400 mg:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.06.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2021