

III Lisa

Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht

Märkus:

Käesolev ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht on viitamisprotseduuri väljund, millega on seotud Komisjoni otsus.

Liikmesriigi volitatud amet võib ravimiinfot kaasajastada, vastavalt vajadusele, seotuna viidatava riigiga, vastavalt protseduuridele, mis on toodud Euroopa Komisjoni 2001/83 määruse III pealkirja 4. peatükis.

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Seroquel, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Seroquel, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Seroquel, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Seroquel, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Seroquel, 3 päeva stardipakend (kombineeritud pakend)
Seroquel, 4 päeva stardipakend

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab:

25 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Abiaine: 18 mg laktoosi (veevaba) tabletis.

100 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Abiaine: 20 mg laktoosi (veevaba) tabletis.

150 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Abiaine: 29 mg laktoosi (veevaba) tabletis.

200 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Abiaine: 39 mg laktoosi (veevaba) tabletis.

300 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Abiaine: 59 mg laktoosi (veevaba) tabletis.

Seroquel, 3 päeva stardipakend (kombineeritud pakend) sisaldab kuus Seroquel 25 mg tabletti ja kaks Seroquel 100 mg tabletti.

Seroquel, 4 päeva stardipakend sisaldab kuus Seroquel 25 mg tabletti, kolm Seroquel 100 mg tabletti ja ühe Seroquel 200 mg tableti.

Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

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

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

Seroquel 150 mg tabletid on helekollased ümmargused kaksikkumerad ning ühel küljel on märgistus "Seroquel 150".

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

Seroquel 300 mg tabletid on valged kapslikujulised, ühel küljel on märgistus "Seroquel" ning teisel küljel „300".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skisofreenia.

Bipolaarne häire:

- mõõdukad kuni rasked mania episoodid;
- depressiooni episoodid;
- retsidiivide ennetamine patsientidel, kellel mania või depressiooni episoodid on allunud kvetiapiinravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Seroqueli võib manustada koos toiduga või ilma.

Täiskasvanud

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

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

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

Bipolaarse häirega seotud mõõdukate kuni raskete mania episoodide ravis tuleb Seroqueli manustada kaks korda ööpäevas. Esimesel neljal ravipäeval on ööpäevane annus järgmine:

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

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

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

Bipolaarse häirega seotud depressiooni episoodide ravis tuleb Seroqueli manustada üks kord ööpäevas enne magamaminekut. Esimesel neljal ravipäeval on ööpäevane annus järgmine:

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

Soovitav annus on 300 mg. Kliinilistes uuringutes 600 mg kasutamisel ei esinenud ravitulemuse märgatavat paranemist võrreldes 300 mg annuse kasutamisega (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 ravimtaluvusega, võib annust langetada tasemele 200 mg ööpäevas.

Bipolaarse häire mania või depressiooni episoodide retsidiivide ennetamine

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

Eakad patsiendid

Nii nagu teisi antipsühhootikume, tuleb ka Seroqueli manustada eakatele patsientidele ettevaatusega, eriti ravi alguses. Annuse tiitrimisaeg on pikem ja päevane raviannus madalam kui noorematel patsientidel, sõltudes individuaalsest ravivastusest ja taluvusest. Eakatel oli võrreldes nooremate patsientidega kvetiapiini keskmine plasmakliirens langenud 30...50%.

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

Lapsed

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

Neerupuudulikkusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksapuudulikkusega patsiendid

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus kvetiapiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna Seroquel on näidustatud kasutamiseks mitmel näidustusel, tuleb tähelepanu pöörata ohutuslasele teabele, mis on seotud patsiendi diagnoosi ja manustatava annusega.

Lapsed

Kvetiapiin ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed, mis toetaksid selle kasutamist antud vanuserühmas. Kvetiapiini kliinilistes uuringutes on ilmnenud, et lisaks täiskasvanutel tuvastatud ohutusandmetele (vt lõik 4.8), tekkisid teatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel (söögiisu tõus, prolaktiini taseme tõus seerumis, oksendamine, riniit ja sünnikoop) ja kõrvaltoimed võisid eri vanuserühmades erinevalt väljenduda (ekstrapüramidaalsed sümptomid ja ärrituvus). 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 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 platseebo kontrolliga kliinilistes uuringutes ilmnes, et kvetiapiini rühmas esines sagedamini ekstrapüramidaalseid sümptomeid võrreldes kontrollrühmaga (vt lõik 4.8).

Suitsiid/suitsidaalsed mõtted või kliiniline süvenemine:

Depressioon on seotud suitsidaalsete mõtete, enesevigastamise ja suitsiidide (suitsiidiga seotud juhtumid) suurenenud riskiga. Risk püsib arvestatava remissiooni saabumiseni. Kuna paranemine võib saabuda hiljem kui ravi esimestel nädalatel, tuleb patsiente selle ajani hoolikalt jälgida. Üldiselt on teada, et suitsiidirisk võib tõusta paranemise algstaadiumis.

Lisaks, arstidel tuleb arvestada suitsiidiga seotud juhtumite tõusnud riskiga kvetiapiinravi järsul katkestamisel ravitava haigusega seotud riskitegurite tõttu.

Ka teised psühhiaatrilised seisundid, mille puhul rakendatakse ravi kvetiapiiniga, on seotud suitsiidiga seotud juhtumite tõusnud riskiga. Lisaks võivad need seisundid kaasneda 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 platseebo kontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüsis ilmnes riski tõus suitsidaalseks käitumiseks depressioonivastaste ravimite rühmas alla 25-aastastel patsientidel võrreldes platseeboga.

Koos medikamentoosse raviga tuleb rakendada patsientide, kindlasti 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 ebatavaliseks muutunud käitumist ning vajadusest selliste tunnuste ilmnemisel kohe arstiabi otsida.

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

Metaboolsed tegurid

Kuna kliinilistes uuringutes on täheldatud ravi saavatel patsientidel kehakaalu, veresuhkru (vt hüperglükeemia) ja -lipiidide kõrvalekaldeid normist, tuleb patsientide metaboolseid parameetreid hinnata ravi alustamisel; ravi jooksul tuleb muutusi parameetrites regulaarselt kontrollida. Muutuseid nendes parameetrites tuleks kliiniliselt adekvaatselt ravida (vt ka lõik 4.8).

Ekstrapüramidaalsed sümptomid:

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

Kvetiapiini kasutamist on seostatud akatiisia avaldumisega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või masendav rahutus ning vajadus liikuda koos võimetusega istuda või seista liikumatult. Tavaliselt ilmneb see ravi esimestel nädalatel. Patsientidel, kellel see ilmneb, võib raviannuse tõstmine olla kahjulik.

Tardiivne düskineesia:

Tardiivse düskineesia tunnuste ja sümptomite tekkimisel tuleb annust vähendada või kvetiapiinravi katkestada. Ravi katkestamisel võivad tardiivse düskineesia sümptomid süveneda või isegi tekkida (vt lõik 4.8).

Unisus ja pearinglus:

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

Ortostaatiline hüpotensioon:

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

Kvetiapiini tuleb kasutada erilise tähelepanuga sellistel patsientidel, kes teadaolevalt põevad kardiovaskulaarset või tserebrovaskulaarset haigust või kellel esinevad muud eelsoodumused hüpotensiooniks. Ortostaatilise hüpotensiooni korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ettevaatlikumat annuse suurendamist, eriti teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel.

Krambihood

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

Maligne neuroleptiline sündroom

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

Raske neutropeenia ja agranulotsütoos

Kvetiapiini lühiajalistes platseebokontrolliga monoravi kliinilistes uuringutes on tekkinud rasket neutropeenia (neutrofiilide arv $<0,5 \times 10^9/l$). Enamus raske neutropeenia juhtudest esines kvetiapiinravi esimese paari kuu jooksul. Kindlat seost annusega ei ole täheldatud. Turuletuleku järgselt on ilmnenud mõned surmlõppega juhud. Võimalikeks neutropeenia riskiteguriteks on eelnev madal leukotsüütide hulk ja ravimindutseeritud neutropeenia anamneesis. Siiski, agranulotsütoosi on esinenud ilma teadaolevate riskiteguriteta patsientidel. Kui neutrofiilide arv langeb alla $<1,0 \times 10^9/l$, tuleb ravi kvetiapiiniga katkestada. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes, lisaks kontrollida neutrofiilide hulka (kuni see tõuseb $>1,5 \times 10^9/l$) (vt lõik 5.1).

Neutropeenia võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel on infektsioon, ka siis kui puuduvad otsesed neutropeeniale viivad tegurid, samuti ebaselge palavikuga patsientide puhul. Neutropeeniat 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 Seroqueli ravi etapis. Nendel patsientidel tuleb koheselt kontrollida leukotsüütide hulka ja neutrofiilide hulka (ANC) , eriti predisponeerivate tegurite puudumisel.

Koostoimed

Vt ka lõik 4.5.

Kvetiapiini plasmakontsentratsioon võib oluliselt langeda tugevate maksaensüümide indutseerijate (nt karbamasepiin või fenütoiin) kaasuval manustamisel ning see võib mõjutada kvetiapiinravi efektiivsust. Maksaensüüme indutseerivaid ravimeid kasutaval patsiendil võib ravi kvetiapiiniga alustada ainult juhul, kui kvetiapiinravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski, mis tekib maksaensüümide indutseerijatega ravi katkestamisel. Oluline on, et kõik maksaensüümide indutseerijate suhtes asetleidvad muutused toimuvad järk-järgult ning vajadusel asendatakse mitteindutseeriva ravimiga (nt naatriumvalproaat).

Kehakaal

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

Hüperglükeemia

Harva on teatatud hüperglükeemiast ja/või suhkurtõve avaldumisest/ägenemisest, mis aeg-ajalt võib olla seotud ketoatsidoosi või koomaga, sealhulgas üksikute surmlõppega juhtudega (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on kehakaal tõusnud enne ravi, olles predisponeeriv tegur. Vastavalt kasutatud antipsühhootikumide ravijuhistele tuleb kliinilist seisundit jälgida. Antipsühhootikumidega, sealhulgas kvetiapiiniga, ravitud patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia nähtude suhtes (polüdipsia, polüuuria, polüfaagia, nõrkus) ning suhkurtõvega patsiente või patsiente, kellel on suhkurtõve riskitegurid, veresuhkru kontrolli halvenemise suhtes. Kehakaalu tuleb regulaarselt mõõta.

Lipiidid

Kliinilistes uuringutes kvetiapiiniga on esinenud triglütseriidide, LDL- ja üld kolesterooli taseme tõusu ning 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 kaasne kvetiapiini kasutamisega püsiva QT-intervalli absoluutset pikenemist. Siiski ilmnes turustamisjärgselt juhtumeid, kus terapeutiliste annuste juures (vt lõik 4.8) ning üleannustamisel (vt lõik 4.9) tekkis QT-intervalli pikenemine. Nagu teiste antipsühhootikumidega, tuleb ka kvetiapiini määramisel samaaegselt teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega olla ettevaatlik kardiovaskulaarset haigust põdevate või teadaoleva perekondliku QT-intervalli pikenemisega patsientide puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka kvetiapiini samaaegsel määramisel kas teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega või neuroleptikumidega eakate, kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomiga, südamepuudulikkusega, südame hüpertroofiaga, hüpokaleemiaga või hüpomagneseemiaga patsientide puhul (vt lõik 4.5).

Kardiomüopaatia ja müokardiit

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on esinenud kardiomüopaatiat ja müokardiiti, siiski ei ole leitud nende põhjuslikku seost kvetiapiiniga. Ravivajadust kvetiapiiniga tuleb hinnata kardiomüopaatia või müokardiidi kahtlusega patsientidel.

Ravi katkestamine

Antipsühhootilise ravi (k.a. kvetiapiin) järsu katkestamise järel on kirjeldatud ägedaid ravi katkestamisega seotud ärajätusümptomeid, nagu unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peapööritus ja ärrituvus. Soovitav on ravi lõpetada järk-järgult ühe kuni kahe nädala jooksul (vt lõik 4.8).

Dementsusega seotud psühhosisega eakad patsiendid

Kvetiapiin ei ole näidustatud dementsusega seotud psühhosiga eakate patsientide ravis.

Dementsete patsientide seas läbiviidud randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes on leitud ligikaudu kolmekordselt tõusnud risk ajuveresoonkonna kõrvaltoimete tekkeks mõnede atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel. Nende kõrvaltoimete sagenemise põhjused ei ole teada. Riski tõusu ei saa välistada teiste antipsühhootikumide või teiste patsiendirühmade puhul. Kvetiapiinravi ajal tuleb olla ettevaatlik, kui patsiendil on tõusnud risk ajuinfarkti tekkeks.

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

Düsfaagia

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

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 soolemootorikat aeglustavat ravi ja/või ei teata oma kõhukinnisusest. Kõhukinnisuse/soolesulgusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning rakendada intensiivset ravi.

Venoosne trombembolia (VTE)

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

Pankreatiit

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud pankreatiidi juhtudest, kuid põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Turuletulekujärgsel kasutamisel on paljudel patsientidel olnud kaasuvaid tegureid, mis teadaolevalt soodustavad pankreatiidi teket, nagu triglütseriidide taseme tõus (vt lõik 4.4), sapikivid ja alkoholi tarbimine.

Lisateave

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

Laktoos

Seroqueli tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kvetiapiini primaarselt kesknärvisüsteemile suunatud toimete tõttu tuleb kvetiapiini kasutada ettevaatusega, kui seda kombineeritakse teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga.

Tsütokroom P450 alatüüp 3A4 on tähtsaim ensüüm, mis osaleb kvetiapiini metabolismis. Tervetel

vabatahtlikel läbiviidud koostoimete kliinilises uuringus põhjustas kvetiapiini (annuses 25 mg) samaaegne kasutamine ketokonasooli, CYP3A4 inhibiitoriga, 5...8-kordse tõusu kvetiapiini plasmakontsentratsiooni kõveraalses pindalas (AUC). Seetõttu ei ole soovitatav kasutada kvetiapiini koos CYP3A4 inhibiitoritega. Kvetiapiini ei soovitata manustada koos greipfruudi mahlagaga.

Kvetiapiin ei indutseeri antipüriinide metabolismis osalevaid maksaensüüme. Siiski suurenes kliinilises uuringus korduval koosmanustamisel karbamasepiiniga (tuntud maksaensüümide indutseerija) kvetiapiini kliirens statistiliselt oluliselt. See põhjustas (AUC muutuse põhjal otsustades) kvetiapiini süsteemse saadavuse langust keskmiselt 13% võrreldes monoterapiaga, kusjuures üksikutel patsientidel olid kõikumised suuremad. Selle koostoimega võib kaasneda plasmakontsentratsiooni langus ja võimalikust kliinilise efektiivsuse langusest tingitud vajadus suurema annuse järele. Kvetiapiini ja fenütoiini (mikrosomaalsete ensüümide induktori) samaaegne manustamine põhjustas samuti kvetiapiini kliirensi suurenemist ligikaudu 450%. Maksaensüüme indutseerivaid ravimeid kasutavatel patsientidel võib ravi kvetiapiiniga alustada ainult juhul, kui kvetiapiinravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski, mis tekib maksaensüümide indutseerija ärajätmisega. Oluline on, et kõik indutseerija suhtes asetleidvad muutused toimuksid järk-järgult ning vajadusel asendataks mitteindutseeriva ravimiga (nt naatriumvalproaat) (vt lõik 4.4).

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

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

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud pärast koosmanustamist tsimetidiiniga.

Liitiumi farmakokineetilised omadused kvetiapiiniga samaaegsel manustamisel ei muutunud.

6-nädalases randomiseeritud uuringus, milles uuriti liitiumi ja Seroquel XR kombinatsiooni võrdluses platseebo ja Seroquel XR kombinatsiooniga ägedat maniati põdevatel patsientidel, täheldati ekstrapüramidaalsümptomeid (eriti treemorit), unisust ja kehakaalutõusu liitiumi täiendavalt võtvas rühmas võrreldes platseebot täiendavalt võtva rühmaga (vt lõik 5.1).

Naatriumvalproaadi ja kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud kliiniliselt olulisel määral pärast koosmanustamist. Retrospektiivsel uuringul, mis viidi läbi valproaati, kvetiapiini või mõlemat ravimit kasutavate laste ja noorukite hulgas, tekkis leukopeenia ja neutropeeniasagedamini kombinatsioonravirühmas kui monoravirühmas.

Formaalseid koostoime uuringuid enamkasutatavate kardiovaskulaarsete ravimitega ei ole läbi viidud.

Ettevaatlik tuleb olla kvetiapiini koosmanustamisel teadaolevalt elektrolüütide tasakaalu häireid või QT-intervalli pikenemist põhjustavate ravimitega.

Kvetiapiinravi kasutanud patsientidel on saadud valepositiivseid tulemusi metadooni ja tritsükliliste antidepressantide määramisel ensüümide immunoloogilisel analüüsil. Soovitatav on kinnitada küsitavad immunoloogilise määramise tulemused sobival kromatograafilisel meetodil.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Esimene trimester

Mõõdukast hulgast avaldatud andmetest kvetiapiinravi saanud naiste kohta (st 300-1000 sünnituseni

jälgitud rasedust), sh üksikjuhud ja mõned vaatlusuuringud, ei ilmne ravi tõttu tõusnud riski loote väärarengute tekkeks. Loomkatsetes on ilmnenu reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Seetõttu võib kvetiapiini kasutada raseduse korral ainult siis, kui sellest loodetav kasu ületab võimalikku ohtu.

Kolmas trimester

Raseduse kolmanda trimestri ajal antipsühhootikumidele (k.a. kvetiapiin) eksponeeritud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete (sealhulgas ekstrapüramidaalsümptomite ja ärajätusümptomite) tekkeks, mis võivad erineda raskusastme ja kestuse poolest pärast sündi. Teatatud on agiteeritusest, liiga kõrgest või madalast vererõhust, treemorist, unisusest, hingamisraskusest ning toitumishäirest. 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, kas ravi Seroqueliga katkestada või jätkata imetamise perioodil, arvestades imetamisest saadavat kasu lootele ning ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kvetiapiini manustamisel ($\geq 10\%$) on unisus, pearinglus, peavalu, suukuivus, ärajätusümptomid, triglütseriidide taseme tõus seerumis, üldkolesterooli (peamiselt LDL-kolesterool) taseme tõus veres, HDL-kolesterooli taseme langus, kehakaalutõus, hemoglobiini taseme langus ja ekstrapüramidaalsed sümptomid.

Tabel 1 Kvetiapiinraviga seotud kõrvaltoimed

Alljärgnevalt on loetletud kvetiapiini kasutamise ajal täheldatud kõrvaltoimed. Selles tabelis toodud kõrvaltoimed on defineeritud järgmiselt: 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 ($< 1/10000$) ja teadmata sagedusega (sagedust ei saa määrata olemasolevate andmete põhjal).

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Hemoglobiini taseme langus (22)	Leukopeenia (1, 28), neutrofiilide arvu langus, eosinofiilide arvu tõus (27)	Trombotsütopeenia, aneemia, trombotsüütide arvu langus (13)	Agranulotsütoos (26)		Neutropeenia (1)
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (k.a. allergilised naha-reaktsioonid)		Anafülaktiline reaktsioon (5)	
Endokriinsed häired		Hüperprolaktineemia (15), üld-T ₄ taseme langus (24), vaba-T ₄ taseme langus (24), üld-T ₃ taseme langus (24), TSH taseme tõus (24)	Vaba-T ₃ taseme langus (24), Hüpotüreoidism (21)		Antidiureetilise hormooni ebaõige eritumine	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Triglütseriidide kontsentratsiooni tõus veres (10, 30), üldkolesterooli (peamiselt LDL-kolesterooli) tõus veres (11, 30), HDL-kolesterooli langus veres (17, 30), kehakaalu tõus (8, 30)	Söögiisu tõus, veresuhkru väärtuse tõus hüperglükeemilisele tasemele (6, 30)	Hüponatreemia (19), suhkurtõbi (1,5)	Metaboolne sündroom (29)	Varem-diagnoositud diabeedi ägenemine	
Psühhiaatrilised häired		Hirmu-unenäod, suitsidaalsed mõtted ja käitumine (20)		Uneskõndimine ja teised sarnased nähud		
Närvisüsteemi häired	Peapööritus (4, 16), unisus (2, 16), peavalu, ekstrapüramidaalsed sümptomid (1, 21)	Düsartria	Krambid (1) Rahutute jalgade sündroom Tardiivne düskineesia (1, 5) Süngoop (4, 16)			

Südame häired		Tahhükardia (4) Palpitatsioonid (23)	QT-pikenemine (1, 12, 18), bradükardia (32)			
Silma kahjustused		Nägemise hägunemine				
Vaskulaarsed häired		Ortostaatiline hüpotensioon (4, 16)		Venoosne tromb- emboolia (1)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe (23)	Nohu			
Seedetrakti häired	Suukuivus	Kõhukinnisus Düspepsia Oksendamine (25)	Düsfaagia (7)	Pankreatiit (1) Soolesulgus/iil eus		
Maksa ja sapiteede häired		Alaniin- amino- transferaasi (ALT) aktiivsuse tõus seerumis (3), gamma-GT kontsentratsi- ooni tõus veres (3)	Aspartaat- transferaasi (AST) aktiivsuse tõus seerumis (3)	Ikterus (5), hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					Angioödeem (5) Stevensi- Johnsoni sündroom (5)	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, <i>erythema multiforme</i>
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					Rabdomüolüüs	
Neerude ja kuseteede häired			Kusepeetus			
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid						Ravimi äräjätu- sündroom vastsündinul (31)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Seksuaal- funktsiooni häired	Priapism, galaktorröa, rindade turse, menstruaal- tsükli häired		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Ärajätsümptomid (1, 9)	Kerge väsimus, perifeerne turse, ärrituvus,		Maligne neuroleptiline sündroom (1) Hüpotermia		

		palavik				
Uuringud				Veres kreatiinfosfo- kinaasi taseme tõus (14)		

- (1) vt lõik 4.4.
- (2) Unisus võib ilmnedes esimesel kahel ravinädalal ja üldiselt möödub ravi jätkudes.
- (3) Mõnedel kvetiapiini kasutanud patsientidel on täheldatud seerumis transaminaaside (ALT, AST) või gamma-GT kontsentratsiooni asümptomaatilist tõusu (normis oleva algväärtuse nihe tasemele, mis ületab normi ülemise piiri kolmekordselt). Selline tõus möödus enamasti kvetiapiini kasutamise jätkumisel.
- (4) Nagu ka teiste alfa-1-adrenoretseptoreid blokeerivate omadustega antipsühhootikumide kasutamisel, võib ka kvetiapiiniga kaasnedes peapöörituse, tahhükardia ja mõnedel patsientidel teadvusekaotusega kulgev ortostaatiline hüpotensioon, eriti ravi alguses ravimi tiitrimise perioodil.
- (5) Loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb ainult ravimi turustamisjärgsetel andmetel.
- (6) Vähemalt ühel korral leitud veresuhkru väärtus üle 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) (ilma söömata) või üle 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) (eelnevalt söönud patsiendil).
- (7) Düsfaagia sageduse tõus Se^roqueli rühmas võrreldes kontrollrühmaga ilmnes ainult bipolaarse depressiooni kliinilist^e uuringutes.
- (8) Kehakaalu tõus >7% algväärtusest. Esineb enamasti täiskasvanutel esimestel ravinädalatel.
- (9) Ägeda faasi monoravi kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles hinnati ravi katkestamisega kaasnevaid sümptomeid, ilmnesid järgmised ärajätusümptomid: unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peapööritus ja ärrⁱtuvus. Nende sümptomite sagedus vähenes oluliselt ühe nädala jooksul pärast ravi katkestamist.
- (10) Triglüteriidid ≥ 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) Kolesterol ≥ 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 registreeritud LDL-kolesterooli tõusu ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Kirjeldatud taseme tõusuga patsientidel oli keskmine muutus 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l)
- (12) vt tekst allpool.
- (13) Trombotsüütide arv $\leq 100 \times 10^9/l$ vähemalt ühel juhul.
- (14) Kliiniliste uuringute kõrvaltoimete teatiste alusel vere kreatiinfosfokinaasi tõus ei olnud seotud neuroleptilise maliigse sündroomiga.
- (15) Prolaktiini tase (>18-aastased patsiendid): >20 mikrogrammi/l (>869,56 pikomooli/l) meestel; >30 mikrogrammi/l (>1304,34 pikomooli/l) naistel sõltumata ajahetkest.
- (16) Võib põhjustada kukkumisi.
- (17) HDL-kolesterol: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) meestel või <50 mg/dl (1,282 mmol/l) naistel sõltumata ajahetkest.
- (18) Patsientide sagedus, kellel ilmnes QT nihe väärtustelt <450 msec väärtustele ≥ 450 msec, kusjuures tõus oli ≥ 30 msec. Kvetiapiini platseebo kontrolliga uuringutes oli kliiniliselt olulise tasemega nihkega patsientide keskmine hulk ning keskmine muutus sarnased kvetiapiini- ning kontrollrühmas.
- (19) Muutus tasemelt >132 mmol/l tasemele <132 mmol/l vähemalt ühel juhul.
- (20) Suitsidaalseid mõtteid ja käitumist on kirjeldatud kvetiapiinravi ajal ning vahetult pärast ravi katkestamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
- (21) Vt lõik 5.1
- (22) Hemoglobiin ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) meestel ja ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) naistel leiti 11% kvetiapiinravi kasutanud patsientidel vähemalt ühel korral kõikides, sealhulgas avatud uuringutes. Nendel patsientidel oli keskmine maksimaalne hemoglobiini taseme langus mõõdetuna ükskõik millisel ajal -1,5 g/dl.
- (23) Kirjeldatud tihti kõrvaltoimete kombinatsioonis, mis hõlmab tahhükardiat, peapööritust, ortostaatilist hüpotensiooni ja/või kaasuvat südame-veresoonkonna haigust.

- (24) Põhineb normis oleva algväärtuse nihkel potentsiaalselt kliiniliselt oluliseks väärtuseks mõõdetuna misiganes ajahetkel kõikides uuringutes. Nihe üld-T₄, vaba-T₄, üld-T₃ ja vaba-T₃ väärtustes on määratletud kui väärtus <0,8 x normi alumine piir (pmol/l) ja TSH nihe kui väärtus >5 mIU/l sõltumata ajahetkest.
- (25) Põhineb oksendamise juhtude sagenemisel eakate rühmas (>65-aastased).
- (26) Muutus neutrofiilide tasemelt $\geq 1,5 \times 10^9/l$ tasemele <0,5 x 10⁹/l mõõdetuna misiganes ajal ravi ajal.
- (27) Põhineb normis oleva algväärtuse nihkel potentsiaalselt kliiniliselt oluliseks väärtuseks mõõdetuna misiganes ajahetkel kõikides uuringutes. Nihe eosinofiilide tasemes on määratletud kui >1 x 10⁹ rakku/l sõltumata ajahetkest.
- (28) Põhineb normis oleva algväärtuse nihkel potentsiaalselt kliiniliselt oluliseks väärtuseks mõõdetuna misiganes ajahetkel kõikides uuringutes. Nihe leukotsüütide tasemes on määratletud kui <3 x 10⁹ rakku/l sõltumata ajahetkest.
- (29) Põhineb kõikidel metaboolse sündroomi kõrvaltoimete teadete kõikidest kliinilistest uuringutest kvetiapiiniga.
- (30) Mõnedel patsientidel leiti kliinilistes uuringutes enam kui ühe metaboolse teguri (kehakaal, veresuhkur ja -lipiidid) halvenemine (vt lõik 4.4).
- (31) Vt lõik 4.6.
- (32) Võib tekkida ravi alguses ning olla seotud hüpotensiooni ja/või süngoobiga. Sagedus põhineb bradükardia ja sellega seotud sündmuste kui kõrvaltoime teadete kõikides kvetiapiini uuringutes.

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

Lapsed

Ülalkirjeldatud täiskasvanutel ilmnenu kõrvaltoimed võivad ilmneda ka lastel ja noorukitel. Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mis laste ja 10...17-aastaste patsientide seas võivad ilmneda sagedamini kui täiskasvanute seas või mida täiskasvanutel ei ole kirjeldatud.

Tabel 2 Lastel ja noorukitel esinevad kvetiapiinraviga 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 ($>1/100$ kuni $<1/10$), aeg-ajalt ($>1/1000$ kuni $<1/100$), harv ($>1/10000$ kuni $<1/1000$), väga harv ($<1/10000$).

Organsüsteem	Väga sage	Sage
Endokriinsed häired	Prolaktiini 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-aastastel patsientidel): >20 mikrogrammi/l (>869,56 pikomooli/l) noormeestel; >26 mikrogrammi/l (>1130,428 pikomooli/l) tütarlastel sõltumata ajahetkest. Prolaktiini taseme tõus >100 mikrogrammi/l ilmnes vähem kui 1% patsientidest.

(2)- Kahes lühiajalises (3-6 nädalat) laste ja noorukite kontrollitud kliinilises uuringus täheldatud vererõhu normväärtuste muutused (vastavalt USA Rahvusliku Terviseinstituudi kriteeriumidele): tõus >20 mmHg

(süstoolne) või >10 mmHg (diastoolne) sõltumata ajahetkest.

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

(4)- Vt lõik 5.1

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üldiselt kuuluvad registreeritud üleannustamise nähtude hulka ravimi teadaolevate farmakoloogiliste toimete tugevnemist väljendavad sümptomid nagu unisus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon. Üleannustamine võib põhjustada QT-aja pikenemist, krampe, epilepsiahoogu, rabdomüolüüsi, hingamispeetust, kusepeetust, segasust, deliiriumi ja/või ärevust, koomat ja surma. Varasemalt teadaoleva tõsise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel võib olla risk üleannustamise sümptomite saamiseks kõrgem. (Vt lõik 4.4 Ortostaatiline hüpotensioon).

Kliinilistes uuringutes on üksikjuhudel teatatud 13,6-grammise üleannuse võtmisele järgnenud surmast. Turuletuleku järgselt on teatatud 6 g kvetiapiini annuse võtmisele järgnenud surmast. Siiski on ägedate üleannustamiste korral patsiendid jäänud ka elama kuni 30 g kvetiapiini manustamisel. Turustamisjärgse kogemuse põhjal esineb väga harva ainult kvetiapiini üleannusest tingitud surma, koomat või QT-pikenemise juhtusid.

Eelnevalt teadaoleva raske kardiovaskulaarse haigusega patsientidel on tõusnud risk üleannustamisega seotud kõrvaltoimetele (vt lõik 4.4).

Üleannustamise ravi

Kvetiapiinile ei ole spetsiifilist antidooti. Raske intoksikatsiooni korral tuleb kaaluda mitme ravimi koostoime võimalust ning sel juhul soovitatakse rakendada intensiivravi, k.a hapnikravi ning ventilatsiooni tagamine ning südameveresoonkonna seisundi püsiv jälgimine ja toetus.

Publikatsioonides on kirjeldatud tõsiste KNS toimete, nagu kooma ja deliirium, vähenemist veenisiseses füsostigmiini (1...2 mg) manustamisel pideva EKG jälgimise all. 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.

Üleannuse imendumise ennetamist ei ole uuritud, maoloputus võib olla näidustatud tõsiste mürgistuste korral esimese tunni jooksul alates allaneelamisest. Aktiivsöe manustamist võib kaaluda.

Kvetiapiini üleannustamise korral tuleb refraktaarset hüpotensiooni ravida vastavate meetmetega, nagu veenisisene vedelikukuur ja/või sümptomimeetilised ravimid. Adrenaliini ja dopamiini kasutamist tuleb vältida, sest beetastimulatsioon võib hüpotensiooni süvendada kvetiapiinist indutseeritud alfablokaadi korral.

Hoolikas meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma kuni patsiendi paranemiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antipsühhootilised ained

ATC-kood: N05AH04

Toimemehhanism:

Kvetiapiin on atüüpiline antipsühhootiline aine. Kvetiapiin ning selle aktiivne metaboliit plasmast - norkvetiapiin toimivad neuromediaatorite retseptorite laia skaalasse. Kvetiapiin ja norkvetiapiin ilmutavad kõrgemat afiinsust serotoniini (5HT₂) ja dopamiini D₁- ja D₂-retseptorite suhtes ajus. Just see retseptorantagonismi kombinatsioon, millel on kõrgem selektiivsus 5HT₂ suhtes võrreldes D₂-retseptoritega, võib kaasa aidata Seroqueli kliinilistele antipsühhootilistele omadustele ja ekstrapüramidaalsete (EPS) kõrvaltoimete vähesele avaldumisele võrreldes tüüpiliste antipsühhootikumidega. Kvetiapiin ja norkvetiapiin ei oma piisavat afiinsust bensodiasepiinretseptorite suhtes, kuid omavad kõrget afiinsust histaminergiliste ja adrenergiliste alfa-1-retseptorite suhtes ning mõõdukat afiinsust adrenergiliste alfa-2-retseptorite ja mõõdukat kuni kõrget afiinsust mitmete muskariinretseptorite suhtes. Norepinefriini transportijavalgu (NET) pärssimine ja norkvetiapiini osaline agonism 5HT_{1A} lokatsioonides võib olla aluseks Seroqueli antidepressiivsele toimele.

Farmakodünaamiline toime:

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

Ekstrapüramidaalnähtude sündroomi tekkevõimalust uurivate loomkatsete põhjal võib eristada kvetiapiini tüüpilistest antipsühhootikumidest ja liigitada selgelt atüüpiliste antipsühhootikumide hulka. Kroonilisel manustamisel ei põhjusta kvetiapiin dopamiin D₂-retseptorite ülitundlikkust. Toimivates dopamiini D₂-retseptoreid blokeerivates annustes põhjustab kvetiapiin ainult nõrka katalepsiat. Korduval manustamisel on kvetiapiin näidanud selektiivsust limbilise süsteemi suhtes, põhjustades depolariseerivat blokaadi mesolimbilistes, mitte aga nigrostriataalsetes dopamiinisaldavates neuronites. Nii pärast akuutset kui ka korduvat manustamist avaldab kvetiapiin minimaalset düstoonilist kalduvust haloperidooliga sensibiliseeritud või ravim-naivsetel *Cebus* ahvidel. (Vt lõik 4.8)

Kliiniline efektiivsus:

Skisofreenia

Kolme platseebokontrolliga ravimuuringu tulemused ei osutanud ühelegi erinevusele Seroqueli ja platseebo vahel EPS'i esinemissageduse ega kaasuvalt manustatavate antikolinergiliste ainete vajaduse osas. Platseebokontrolliga uuring ei andnud kogu kasutatud SEROQUELi annusteskaala (75...750 mg/ööpäevas) ulatuses mingeid tõendeid EPS'i tekke tõenäosuse või kaasuvalt manustatavate antikoliinergiliste ravimite vajaduse suurenemise kohta. Seroqueli pikaajaline efektiivsus skisofreenia retsidiivide ennetamises ei ole tõestatud pimendatud kliiniliste uuringutega. Skisofreenia patsiente hõlmavates avatud uuringutes osutus kvetiapiin efektiivseks kliinilise paranemise säilitamisel jätkuva ravi korral nendel patsientidel, kellel oli algselt tekkinud ravivastus. See viitab pikaajalisele efektiivsusele.

Bipolaarne häire

Neljas kontrollitud kliinilises uuringus, kus kasutati bipolaarse mania raviks Seroqueli annustes kuni 800 mg/ööpäevas, millest kaks olid monoraviuuringud ning kaks kombinatsioonravi uuringud liitiumiga või divalproehappaga, ei erinenud Seroqueli poolt põhjustatud EPS esinemissagedus ega vajadus antikolinergilise ravi järele platseebo omast.

Kahes monoteraapia uuringus keskmise raskusega ja raskete mania episoodidega patsientide hulgas oli Seroquel mania sümptomite vähendamisel platseebost efektiivsem 3. ja 12. nädalal. Puuduvad pikaajaliste uuringute andmed, mis tõestaksid Seroqueli efektiivsust järgnevate mania või depressiooni episoodide vältimisel. Andmed Seroqueli kohta manustatuna koos liitiumpreparaadi või naatriumvalproaadiga ägeda keskmise raskusega või raske mania episoodi raviks 3 ja 6 nädala jooksul on piiratud. Siiski on teada, et kombinatsioonravi taluti hästi. Andmed näitasid 3. nädalal lisanduvat toimet. Teises uuringus 6. nädalal lisanduvat toimet ei ilmnenud.

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

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

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

Kahes retsidiivide ennetamise uuringus, kus mania, depressiooni või segatüüpi episoodidega patsientidel hinnati ravimi Seroquel koosmõju meeleolu stabiliseerivate ravimitega, pikendas Seroquel aega järgmise (depressiooni, segatüüpi või mania episoodi) retsidiivini paremini kui meeleolu stabiliseeriv ravim eraldi. Kvetiapiini manustati kaks korda päevas koguannuses 400...800 mg/ööpäevas kombineerituna liitiumpreparaadi või naatriumvalproaadiga.

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

Ühes pikaajalises (ravi kestus kuni kaks aastat) retsidiivide ennetamise uuringus, mis viidi läbi mania, segatüüpi ja depressiooni episoodidega 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 91 (22,5%) kvetiapiini rühmas, 208 (51,5%) platseebo rühmas ning 95 (26,1%) liitiumravi rühmas. Kvetiapiinile ravivastuse andnud patsientide kohta ilmnes, et üleminek liitiumravile ei olnud seotud aja pikenemisega meeleoluhäire retsidiivini võrreldes patsientidega, kes jätkasid kvetiapiinravi.

Kliinilised uuringud on näidanud, et Seroquel manustatuna kaks korda ööpäevas skisofreenia ja mania näidustusel on efektiivne, ehkki tema poolväärtusaeg plasmas on 7 tundi. Positron-emissioon-tomograafia (PET) on kinnitanud, et kvetiapiin seondub serotoniini 5HT₂ ja dopamiini D₂ retseptoritega kuni 12 tundi. Ravimi annuste, mis ületaks 800 mg /ööpäevas, ohutust ning efektiivsust pole uuritud.

Kliiniline ohutus

Lühiajalistes platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes skisofreenia või bipolaarse mania diagnoosiga patsientidel oli ekstrapüramidaalsümptomite agregeeritud sagedus sarnane platseebole (skisofreenia: 7,8% kvetiapiini ja 8,0% kontrollrühmas; bipolaarne mania: 11,2% kvetiapiini ja 11,4% kontrollrühmas). Lühiajalistes platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes MDD või bipolaarse depressiooni diagnoosiga

patsientidel täheldati ekstrapüramidaalsümptomite kõrgemat taset. Lühiajalistes platseebokontrolliga uuringutes bipolaarse depressiooni diagnoosiga patsientidel leiti, et ekstrapüramidaalsümptomite agregeeritud sagedus oli 8,9% kvetiapiinirühmas ja 3,8% kontrollrühmas. Lühiajalistes platseebokontrolliga monoravi kliinilistes uuringutes depressiooni diagnoosiga patsientidel oli ekstrapüramidaalsümptomite agregeeritud sagedus 5,4% Seroquel XR rühmas ja 3,2% kontrollrühmas. Lühiajalises platseebokontrolliga monoravi uuringus vanemaealistel depressiooni diagnoosiga patsientidel oli ekstrapüramidaalsümptomite agregeeritud sagedus 9,0% Seroquel XR rühmas ja 2,3% platseebo rühmas. Nii bipolaarse depressiooni kui depressiooni diagnoosi korral ei olnud üksikute kõrvaltoimete sagedus nt akatiisia, ekstrapüramidaalne häire, treemor, düskineesia, düstoonia, rahutus, tahtmatud lihastõmbused, psühhomotoorne hüperaktiivsus ja lihasjäikus) enam kui 4% kummaski ravirühmas.

Lühiajalistes (3...8 nädalat) kontrolliga uuringutes fikseeritud annustega (50...800 mg/ööpäevas) tõusis kvetiapiinravi saavatel patsientidel kehakaal keskmiselt 0,8 kg (50 mg/ööpäevas) kuni 1,4 kg (600 mg/ööpäevas), võrreldes 0,2 kg kontrollrühmas. Kvetiapiinravi saavate patsientide osakaal, kelle kehakaal tõusis $\geq 7\%$ kehakaalust oli 5,3% (50 mg/ööpäevas) kuni 15,5% (400 mg/ööpäevas) (väiksem tõus 600 mg ja 800 mg annuste korral), võrreldes 3,7% kontrollrühmas.

6-nädalases randomiseeritud uuringus, milles uuriti liitiumi ja Seroquel XR kombinatsiooni võrdluses platseebo ja Seroquel XR kombinatsiooniga ägedat maniati põdevatel patsientidel, ilmnes, et Seroquel XR ja liitiumi kombinatsiooni kasutamisel tekkis rohkem kõrvaltoimeid (63%, võrreldes 48% Seroquel XR ja platseebo korral). Ohutusalsed 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 Seroquel XR ja liitiumi rühmas (12,7%) võrreldes Seroquel XR ja platseebo rühmaga (5,5%). Lisaks ilmnes, et täiendavat liitiumi saavas rühmas oli rohkem kehakaalutõusuga ($\geq 7\%$) patsiente (8,0%) kui kontrollrühmas (4,7%).

Pikemaajalistes retsidiivi ennetuse uuringutes oli avatud uuringuperiood (4...36 nädalat), mille jooksul patsiente raviti kvetiapiiniga ning randomiseeritud ravita periood, mille jooksul patsiente randomiseeriti kvetiapiini- või platseeborühma. Kvetiapiinirühma randomiseeritud patsientide keskmine kehakaalu tõus avatud perioodi jooksul oli 2,56 kg ning randomiseeritud perioodi 48. nädalaks 3,22 kg võrreldes avatud uuringuperioodiga. Kontrollrühma patsientide keskmine kehakaalu tõus avatud perioodi jooksul oli 2,39 kg ning randomiseeritud perioodi 48. nädalaks 0,89 kg võrreldes avatud uuringuperioodiga.

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

Kõikides kontrollitud kliinilistes monoterapia uuringutes langes neutrofiilide väärtus alla $1,5 \times 10^9/l$ 1,9%-l patsientidest, kelle algne neutrofiilide väärtus oli vähemalt $1,5 \times 10^9/l$, võrreldes 1,5%-ga kontrollrühmas. Kvetiapiinravi saanud patsientidel täheldati sama sagedusega (0,2%) nihet vahemikku $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ kui kontrollrühmas. Kõikides kliinilistes uuringutes (platseebokontrolliga, avatud rühmadega, võrdlusravimiga) toimus kvetiapiinravi saanud patsientidel, kelle algne neutrofiilide väärtus oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, vähemalt üks kord neutrofiilide väärtuse nihe alla $1,5 \times 10^9/l$ 2,9% patsientidest; alla $0,5 \times 10^9/l$ 0,21% patsientidest.

Kvetaapiinravi oli seotud annusest sõltuvate türeoidhormooni taseme langustega. TSH muutus vastavalt 3,2% kvetiapiinravi rühmas ja 2,7% kontrollrühmas. Üksteisest sõltuvaid ja potentsiaalselt kliiniliselt olulisi T_3 , T_4 ja TSH muutusi esines nendes uuringutes harva. Kirjeldatud kilpnäärmehormooni taseme muutused ei olnud seotud kliinilisi sümptomeid andva hüpotüreosiga.

Üld- ja vaba T_4 langus oli maksimaalne esimese kuue ravinädala jooksul, kusjuures pikaajalise ravi korral see enam ei langenud. Peaaegu 2/3 juhtudel kaasnes kvetiapiinravi lõpetamisega üld- ja vaba T_4 normaliseerumine, sõltumata ravi kestusest.

Kae/läätsehäigus

Kliinilises uuringus, milles uuriti võrdlevalt Seroqueli (annus 200...800 mg/ööpäevas) ja risperidooni (annus 2...8 mg/ööpäevas) omadust tekitada kaed skisofreenia ja skisoafektiivse häirega patsientidel, leiti, et Seroquel (4%) ei tekitanud risperidoonist (10%) rohkem läätsehäigususe astme (LOCS II standardid läätsetuimatuhumusele, kortikaalsele ja tagumisele subkapsulaarsele alale) tõusu LOCS II (II Läätehäigususe klassifikatsioon) järgi kahe aasta jooksul. Vastav tähelepanek leidis kinnitust vähemalt 21 kuud eksponeeritud olnud patsientidel.

Lapsed

Kliiniline efektiivsus

Seroqueli efektiivsust ja ohutust uuriti 3-nädalases kontrollitud uuringus mania patsientidel (n=284 USA patsienti, 10...17-aastased). Ligikaudu 45% patsientidest oli kaasuvaks diagnoosiks ADHD. Lisaks viidi läbi 6-nädalane kontrollitud uuring skisofreenia patsientidel (n=222, 13...17-aastased). Mõlemast uuringust jäeti välja patsiendid, kellele teadaolevalt puudus ravivastus Seroquelile. Ravi Seroqueliga alustati annuses 50 mg ööpäevas, 2. päeval tõsteti seda 100 mg-ni ööpäevas, mille järel annus titreeriti eesmärkannuseni (mania 400-600 mg/ööpäevas; skisofreenia 400-800 mg/ööpäevas) 100 mg annuste kaupa ööpäevas, mis olid jaotatud kahele või kolmele manustamiskorrale.

Mania uuringus oli vähimruutude keskmine muutus algväärtusest YMRS koguskooris (aktiivravi ja platseeborühma vahe) -5,21 (Seroquel 400 mg/ööpäevas) ja -6,56 (Seroquel 600 mg/ööpäevas). Ravivastusega (YMRS paranemine $\geq 50\%$) patsientide hulk oli 64% 400 mg/ööpäevas annuse rühmas, 58% 600 mg/ööpäevas annuse rühmas ja 37% platseebo rühmas.

Skisofreenia uuringus oli vähimruutude keskmine muutus algväärtusest PANSS koguskooris (aktiivravi ja platseeborühma vahe) -8,16 (Seroquel 400 mg/ööpäevas) ja -9,29 (Seroquel 800 mg/ööpäevas). Kvetiapiin madalas (400 mg/ööpäevas) ega kõrges (800 mg/ööpäevas) annuses ei osutunud efektiivsemaks platseebost, mõõdetuna ravivastusega ($\geq 30\%$ vähenemine algväärtusest PANSS koguskooril) patsientide hulga kaudu. Suuremad annused andsid tulemuseks madalama ravivastuse määra nii mania kui skisofreenia puhul.

Kolmandas lühiajalises platseebokontrolliga monoravi uuringus Seroquel XR-ga bipolaarse depressiooni diagnoosiga lastel ja noorukitel (10...17-aastased), ei ilmnunud 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 ja bipolaarse depressiooni uuringus 1,1% kvetiapiini ja 0% kontrollrühmas. Kehakaalutõus üle 7% algväärtusest ilmnis 17% patsientidest ravirühmas ja 2,5% kontrollrühmas skisofreenia ja bipolaarse mania uuringutes, samuti 12,5% ravirühmas ja 6% 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 Seroquel i 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 taseme tõus seerumis sagedamini kui täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Seoses

kehakaalutõusu uuringutega: pikaajaliste kasvuga seotud muutuste sedastamiseks kasutati standardhälvet 0,5 ja enam kehamassiindeksi algväärtusest kliiniliselt olulise muutuse mõõdikuna; 18,3% vähemalt 26 nädalat kvetiapiinravi saavatest patsientidest täitsid selle kriteeriumi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kvetiapiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi ja metaboliseerub ulatuslikul määral. Toiduga manustamine ei mõjusta oluliselt kvetiapiini biosaadavust. Aktiivse metaboliidi norkvetiapiini tipmine püsiv molaarne kontsentratsioon pärast tasakaalu-kontsentratsiooni saavutamist moodustab 35% kvetiapiini omast.

Jaotumine

Kvetiapiin seondub ligikaudu 83% ulatuses plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Kvetiapiin metaboliseerub maksas suurel määral. Radioaktiivselt märgistatud kvetiapiini eritus uriini ja väljaheitega muutumatult vähem kui 5%. *In vitro* katsed tõestasid, et CYP3A4 on tähtsaim ensüüm, mis vastutab kvetiapiini metabolismi eest. Norkvetiapiin moodustub ning elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel.

Ligikaudu 73% radioaktiivsusest eritus uriiniga ja 21 % väljaheitega.

On avastatud, et kvetiapiin ja mitmed tema metaboliidid (kaasa arvatud norkvetiapiin) on *in vitro* inimtsütokroom P450 1A2, 2C19, 2D6 ja 3A4 nõrgad inhibiitorid. *In vitro* ilmneb CYP pärssimine alles 5...50 korda kõrgema kontsentratsiooni juures kui see saavutatakse hariliku toimiva annuse (300...800 mg/ööpäevas) manustamisel inimestele. Tuginedes neile *in vitro* uuringute tulemustele, on ebatõenäoline, et kvetiapiini ja teiste ravimite koosmanustamine põhjustab kliiniliselt olulist teise ravimi tsütokroom P450-st vahendatud metabolismi pärssimist. Loomkatsetest selgub, et kvetiapiin võib indutseerida tsütokroom P450 ensüüme. Spetsiaalselt psühhootiliste patsientide hulgas läbi viidud koostoimeuuringus siiski tsütokroom P450 aktiivsuse kasvu kvetiapiini manustamise järgselt ei leitud.

Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on kvetiapiinil ja norkvetiapiinil vastavalt umbes 7 tundi ning 12 tundi. Vaba kvetiapiini keskmise molaarse annuse fraktsiooni ning norkvetiapiini eritub <5% uriiniga.

Sugu

Kvetiapiini kineetika on meestel ja naistel sarnane.

Eakad patsiendid

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

Neerupuudulikkus

Kvetiapiini keskmine plasmakliirens vähenes ligikaudu 25% võrra raskekujulise neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 30 ml/min/1,73 m²) patsientidel, kuid kliirensi väärtused jäid normi piirsesse.

Maksapuudulikkus

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

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Geneetilist toksilisust ei ilmnenud *in vitro* ja *in vivo* teostatud geneetilise toksilisuse uuringute seerias. 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 lümfoidse hägustumist ja kaed. (Kae/lümfoidse hägustumise 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.

Reproduktiooniuringutes ilmnesid rottidel isasloomade fertiilsuse vähenemine, pseudotiinus, diestruse pikenedamine, 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

Povidoon
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat tüüp A
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos 2910
Makrogool 400
Titaandioksiid E171
Kollane raudoksiid E172: 25 mg, 100 mg ja 150 mg tablettides
Punane raudoksiid E172: 25 mg tablettides

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Al blisterpakendid.

Pakendi suurused

Blisterpakendid:

Tableti tugevus	Karbi (pakendi) sisu	Blistrid
25 mg tabletid	6 tabletti	1 blister 6 tabletiga
	20 tabletti	2 blisterit, igas 10 tabletti
	30 tabletti	3 blisterit, igas 10 tabletti
	50 tabletti	10 blisterit, igas 5 tabletti
	50 tabletti	5 blisterit, igas 10 tabletti
	60 tabletti	6 blisterit, igas 10 tabletti
		12 blisterit, igas 5 tabletti
	100 tabletti	10 blisterit, igas 10 tabletti
	10 tabletti	1 blister 10 tabletiga
100 mg, 150 mg, 200 mg ja 300 mg tabletid	20 tabletti	2 blisterit, igas 10 tabletti
	30 tabletti	3 blisterit, igas 10 tabletti
	50 tabletti	10 blisterit, igas 5 tabletti
	50 tabletti	5 blisterit, igas 10 tabletti
	60 tabletti	6 blisterit, igas 10 tabletti
	90 tabletti	9 blisterit, igas 10 tabletti
	100 tabletti	10 blisterit, igas 10 tabletti
	120 tabletti	12 blisterit, igas 10 tabletti (ainult 150 mg ja 300 mg tabletid)
	180 tabletti	18 blisterit, igas 10 tabletti (ainult 150 mg ja 300 mg tabletid)
	240 tabletti	24 blisterit, igas 10 tabletti (ainult 150 mg ja 300 mg tabletid)
3 päeva stardipakend (kombineeritud pakend)	8 tabletti	1 blister, mis sisaldab 6 x 25 mg ja 2 x 100 mg tabletti
4 päeva stardipakend	10 tabletti	1 blister, mis sisaldab 6 x 25mg, 3 x 100mg ja 1 x 200mg tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

8. MÜÜGILOA NUMBRID

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

27. aprill 1998

12. oktoober 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Quetiapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Vt. lisateavet pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

6 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

seroquel 25 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel, 100 mg (või 150 mg või 200 mg või 300 mg) õhukese polümeerikattega tabletid
Quetiapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg (või 150 mg või 200 mg või 300 mg) kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti (ainult 150 mg ja 300 mg tabletid)
180 õhukese polümeerikattega tabletti (ainult 150 mg ja 300 mg tabletid)
240 õhukese polümeerikattega tabletti (ainult 150 mg ja 300 mg tabletid)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

seroquel 100 mg (või 150 mg või 200 mg või 300 mg)

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel, 100 mg (või 150 mg või 200 mg või 300 mg) õhukese polümeerikattega tabletid
Quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp, 3 päeva stardipakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel, 25 mg ja 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Quetiapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Üks tablett sisaldab 100 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

8 õhukese polümeerikattega tabletti

Kombineeritud pakend

See pakend sisaldab:

6 x 25 mg õhukese polümeerikattega tabletti

2 x 100 mg õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

seroquel 25 mg ja 100 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**Blisterpakend, 3 päeva stardipakend****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Seroquel, 25 mg ja 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Päev 1
Päev 2
Päev 3
hommik
õhtu
25 mg
2x25 mg
100 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp, 4 päeva stardipakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel, 25 mg, 100 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Quetiapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Üks tablett sisaldab 100 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Üks tablett sisaldab 200 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti

Kombineeritud pakend

See pakend sisaldab:

6 x 25 mg õhukese polümeerikattega tabletti
3 x 100 mg õhukese polümeerikattega tabletti
1 x 200 mg õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

seroquel 25 mg, 100 mg ja 200 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**Blisterpakend, 4 päeva stardipakend****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Seroquel, 25 mg, 100 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Päev 1
Päev 2
Päev 3
Päev 4
hommik
õhtu
25 mg
2x25 mg
100 mg
200 mg

PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Seroquel, 25 mg, 100 mg, 1150 mg, 200 mg, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Seroquel, 3 päeva stardipakend (kombineeritud pakend)
Seroquel, 4 päeva stardipakend

Kvetiapiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage, palun, nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Seroquel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Seroqueli kasutamist
3. Kuidas Seroqueli kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Seroqueli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Seroquel ja milleks seda kasutatakse

Seroquel sisaldab toimeainet nimega kvetiapiin. See kuulub antipsühhootikumideks nimetatavate ravimite gruppi. Seroqueli võib kasutada erinevate tervisehäirete raviks, nagu:

- Bipolaarne depressioon: kui te tunnete end õnnetuna. Te võite tunda masendust, süütunnet, energia puudumist, kaotada söögiisu või tekivad unehäired.
- Mania: kui te tunnete end ülemääraselt erutununa, kõrgendatud meeleolus, ärevuses või tegutsete ülemäärase aktiivsusega; samuti kui te ei suuda kontrollida oma agressiivsust või vägivaldsust.
- Skisofreenia: kui te kuulete või tajute midagi, mida reaalselt ei ole, usute asjadesse, mida ei eksisteeri või olete ebatavaliselt kahtlustav, ärevuses, segaduses, teid on tabanud süütunne, olete pinges või depressioonis.

Teie arst võib teile jätkuvalt Seroqueli määrata, ka siis, kui te end paremini tunnete.

2. Mida on vaja teada enne Seroqueli kasutamist

Ärge kasutage Seroqueli:

- kui olete kvetiapiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik);
- kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:
 - HIV ravimid;
 - asooli tüüpi seentevastased ravimid;
 - erütromütsiin või klaritromütsiin (nakkushaiguste korral);
 - nefasodoon (depressiooni korral).

Kui ülaltoodu käib teie kohta, ärge kasutage Seroqueli. Kui te ei ole kindel, palun rääkige oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti või apteekriga, enne kui kasutate Seroqueli, kui:

- teil või mõnel teie lähisugulasel on olnud probleeme südamega, näiteks südamerütmiga, südamelihase nõrgenemisega või südamelihasepõletikuga või kui te kasutate ravimeid, mis võivad mõjutada teie südamerütmi;
- teil on madal vererõhk;
- teil on olnud ajurabandus, eriti kui olete vanemas eas;
- teil on maksaprobleeme;
- teil on kunagi esinenud krampid;
- teil on suhkurtõbi või teil on suurenenud risk haigestuda suhkurtõvesse. Sellisel juhul võib teie arst mõõta teie veresuhkrutaset Seroqueli kasutamise ajal;
- te teate, et valgeliblede hulk teie veres on olnud madal (see võis, kuid ei pruukinud olla põhjustatud ravimitest);
- te olete vanemaealine ning teil on dementsus (mälu nõrgenemine). Sellisel juhul ei tohiks te Seroqueli kasutada, kuna see ravimite rühm, millesse Seroquel kuulub, võib suurendada ajurabanduse riski; vanemaealistel dementsel isikul on mõnel juhul ka surma riski;
- kui teil või kellelgi teie pereliikmetest on diagnoositud trombe (verehüübeid), kuna seda tüüpi ravimid võivad olla seotud trombide tekkimisega.

Teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekib midagi alljärgnevast pärast Seroqueli kasutamist:

- palavik koos tõsise lihasjäikuse, higistamise või teadvuse hägunemisega (häire, mida nimetatakse neuroleptiliseks maliigseks sündroomiks). Te võite vajada kohest arstiabi.
- Tahte allumatud liigutused, eriti näo- ja keelepiirkonnas.
- Pearinglus või tugev unisus. See võib suurendada eakatel trauma (kukkumine) riski.
- Krambihood.
- Pikaajaline valulik ereksioon (priapism).

Need seisundid võivad tekkida seda tüüpi ravimi tõttu.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib:

- palavik koos gripilaadsete haigusnähtude, kurguvalu või mõne muu infektsiooniga, sest see võib olla tingitud valgeliblede hulga vähenemisest verest. Võib juhtuda, et ravi Seroqueliga tuleb katkestada ja/alustada seisundi ravi.
- kõhukinnisus koos pideva kõhuvaluga või kõhukinnisus, mis ei möödu raviga. See võib tekitada tõsist soolesulgust.

Suitsidaalsed mõtted (enesetapumõtted) ja depressiooni süvenemine

Kui teil on depressioon ja/või mõni muu psüühiline haigus, võivad teil aeg-ajalt tekkida mõtted enesevigastamisest või enesetapust. Selliseid mõtteid võib rohkem olla ravi alguses, kuna sellise ravi puhul võtab toime saabumine aega, tavaliselt kaks nädalat, aga ka rohkem. Need mõtted võivad tekkida ka siis, kui te katkestada järsult oma ravi. Need mõtted tekivad tõenäolisemalt siis, kui te olete noor täiskasvanu. Kliiniliste uuringute andmetel antidepressante kasutavatel psühhiaatriliste häiretega alla 25-aastastel noortel täiskasvanutel on tõusnud risk suitsidaalsete mõtete ja/või enesetapule suunatud käitumise esinemiseks.

Ükskõik millal teil tekivad enesevigastamisest või enesetapumõtted, rääkige kohe oma arstiga või minge kohe haiglasse. Te võite abi saada sellest, kui räägite oma sõbrale või pereliikmele teid tabanud depressioonist või muust haigusest ning palute temal pakendi infoleht läbi lugeda. Te võite neid paluda endale öelda, kui nende meelest teie depressioon või haigus läheb halvemaks või kui nad on mures mingite muutuste pärast teie käitumises.

Kehakaalu tõus

Seroqueli kasutataval patsientidel võib kehakaal tõusta. Kontrollige koos oma arstiga sageli oma kehakaalu.

Lapsed ja noorukid

Seroqueli ei tohi manustada alla 18-aastastele lastele ja noorukitele.

Muud ravimid ja Seroquel

Palun teavitage oma arsti, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid.

Ärge kasutage Seroqueli, kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:

- mõned HIV-ravimid;
- asooli tüüpi ravimid (seenhaiguste ravimid);
- erütromütsiin või klaritromütsiin (infektsioonide ravimid);
- nefasodoon (depressiooniravim).

Rääkige oma arstile, kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:

- epilepsia ravimid (nagu fenütoiin või karbamasepiin);
- kõrgeenenud vererõhu ravimid;
- barbituraadid (unehäirete ravimid);
- tioridasiin või liitium (teised antipsühhootilised ravimid);
- südame rütmi mõjutavad ravimid, näiteks ravimid, mis võivad tekitada elektrolüütide tasakaalu häireid (kaaliumi või magneesiumi vähesust), nagu diureetikumid (veeväljaajamisrohud) või teatud antibiootikumid (infektsioonivastased ravimid);
- kõhukinnisust põhjustavad ravimid.

Ärge katkestage ükskõik millise ravimi kasutamist enne, kui te sellest arstiga rääkinud ei ole.

Seroquel koos toidu, joogi ja alkoholiga

- Seroqueli võib kasutada koos või ilma toiduta;
- Vältida liigse alkoholi joomist, sest Seroqueli ja alkoholi kombineeritud toime võib muuta teid uniseks;
- Ärge jooge greipfruudimahla Seroqueli ravi ajal. See võib muuta ravimi toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Raseduse ajal ei tohi Seroqueli kasutada enne, kui te sellest arstiga rääkinud ei ole. Seroqueli ei tohi kasutada, kui te toidate last rinnapiimaga.

Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimase kolme kuu jooksul kasutanud Seroqueli, võivad tekkida järgmised sümptomid: värisemine, lihasjäikus ja/või –nõrkus, unisus, ärevus, hingamisraskus ja lapse toitmine võib olla raskendatud. Kui teie lapsel tekib üks või enam neist sümptomitest, võtke ühendust oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teie ravim võib teid uniseks muuta. Te ei tohiks autot juhtida ega seadmetega töötada enne, kui teate, kuidas see ravim teid mõjutab.

Seroquel sisaldab laktoosi.

Seroquel sisaldab laktoosi, mis on teatud tüüpi suhkur. Kui teie arst on teile öelnud, et teil on teatud suhkrute suhtes talumatus, rääkige oma arstiga enne selle ravimi kasutamist.

Toime ravimite määramisele uriinis

Kui teil määratakse ravimi, näiteks metadooni ja tritsükliliste antidepressantide, sisaldust uriinis, võib Seroquel põhjustada mõnede testide valepositiivset tulemust, isegi kui te ei kasuta metadooni ega tritsüklilisi antidepressante. Soovitatav on nende testide tulemuste kinnitamiseks teostada mõned spetsiaalsed testid.

3. Kuidas Seroqueli kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst otsustab, mitu tabletti peate ööpäevas võtma. Tavaline annus enamikule patsientidest on 150...800 mg ööpäevas, sõltuvalt teie haiguse tüübist.

- Tabletti tuleb võtta kas üks kord ööpäevas enne magamaminekut või kaks korda ööpäevas, sõltuvalt teie haigusest;
- neelake tabletid alla tervelt koos veega;
- tablette võib võtta koos toiduga või ilma;
- ärge jooge greipfruudimahla, kui te võtate Seroqueli. See võib mõjutada ravimi toimet;
- ravimi manustamist ei tohi ise lõpetada ka siis, kui tunnete end hästi. Ravi lõpetamise üle otsustab teie arst.

Maksaprobleemid

Kui teil on maksaprobleeme, võib arst teie raviannust muuta.

Eakad

Kui te olete eakas, võib arst teie raviannust muuta.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Seroqueli ei tohi manustada alla 18-aastastele lastele ja noorukitele.

Kui te kasutate Seroqueli rohkem, kui ette nähtud

Kui olete sisse võtnud rohkem tablette, kui arst soovitas, võite te muutuda uniseks, tunda pearinglust või ebaloomulikku südamerütmi. Võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Võtke Seroqueli tabletid endaga kaasa.

Kui te unustate Seroqueli kasutada

Kui olete ühe manustamiskorra unustanud, võtke ravim niipea, kui see teile meenub. Kui on juba peaaegu aeg võtta järgmine annus, jätke unustatud annus võtmata. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Seroqueli võtmise

Seroqueliga ravi järsu katkestamise järel võib teil tekkida unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peapööritus või ärrituvus. Teie arst soovib teil ravi katkestada järk-järguliselt.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Seroquel põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel isikul kümnest):

- pearinglus (võib põhjustada kukkumist), peavalu, suukuivus;
- unisus (võib tablettide manustamist jätkates mööduda) (võib põhjustada kukkumist);

- ärajätusümptomid (haigusnähud, mis tekivad Seroqueli ravi katkestamisel), siia kuuluvad unehäired, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peapööritus ja ärrituvus. Soovitav on ravimi kasutamine lõpetada järk-järgult 1...2 nädala jooksul;
- kehakaalutõus;
- ebanormaalsed liigutused lihastes (liigutuste alustamise raskus, värisemine, rahutus või jäikus lihastes ilma valuta);
- teatud rasvade taseme muutused veres (triglütseriidid ja üldine kolesterool).

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel isikul kümnest):

- südamepekslemine;
- südamerütmi muutused, vahelöögid;
- kõhukinnisus, seedehäired;
- käte või jalgade turse;
- madal vererõhk püsti tõustes, võib põhjustada pearinglust või minestust (võib põhjustada kukkumist);
- veresuhkru väärtuste tõus;
- nägemise hägunemine;
- hirmuunenäod;
- söögiisu tõus;
- ärrituvus;
- kõne- ja hääldamisraskus;
- enesetapumõtted ja depressiooni süvenemine;
- õhupuudustunne;
- oksendamine (peamiselt vanemaealistel);
- palavik;
- kilpnäärmehormoonide taseme muutused veres;
- teatud tüüpi vererakkude hulga vähenemine;
- maksaensüümide hulga tõus;
- prolaktiini nimelise hormooni taseme tõus veres. Prolaktiini taseme tõus veres võib harvadel juhtudel põhjustada:
 - meestel ja naistel rindade turset ja ootamatut eritist rinnast;
 - naistel menstruatsioonide ärajäämist või menstruaaltsükli häireid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel isikul sajast):

- krambid;
- ülitundlikkusreaktsioonid, millega võib kaasneda nahalööve ja –turse, sealhulgas suupiirkonnas;
- rahutute jalgade sündroom;
- neelamisraskus;
- tahtele allumatud liigutused, peamiselt näos või keeles;
- seksuaalfunktsiooni häire;
- diabeet;
- südame elektrilise aktiivsuse muutus, ilmneb EKG-s (QT-aja pikenemine);
- tavapärasest aeglasem südamerütm, mis võib tekkida ravi alguses ning võib olla seotud madala vererõhu ja minestamisega;
- raskused urineerimisel;
- minestamine (võib põhjustada kukkumist);
- ninakinnisus,
- punaliblede hulga vähenemine;
- naatriumi taseme langus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel isikul tuhandest):

- palaviku, higistamise, lihasjäikuse, väga tugeva unisuse või minestamise kombinatsioon (neuroleptiline maliigne sündroom);

- naha ja silmavalgete kollasus (ikterus);
- maksapõletik;
- priapism (pikaajaline valulik erektsioon);
- rindade turse ja ootamatu eritis rinnast;
- menstruaaltsükli häired (naistel);
- trombid (verehüübed) veenides, eriti jalaveenides (tunnusteks on jala turse, valu ja punetus), mis võivad vereringega sattuda kopsudesse, põhjustades valu rinnus ja õhupuudust. Kui te märkate selliseid kõrvaltoimeid, pöörduge kohe arsti poole;
- uneskõndimine ja teised sarnased nähud;
- kehatemperatuuri langus (hüpothermia);
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit);
- seisund (nimetusega 'metaboolne sündroom'), mille korral esineb kombinatsioon kolmest või enamast järgnevast seisundist: kõhu rasvakihi paksenemine, 'hea kolesterooli' (HDL-kolesterool) taseme langus, triglütseriidide (teatud tüüpi rasvad) taseme tõus veres, kõrge vererõhk ja kõrge veresuhkur;
- palavik koos gripilaadsete nähtude, kurguvalu või mõne muu infektsiooniga ja vere valgeliblede arvu vähesusega. Seda seisundit nimetatakse agranulotsütoosiks;
- soolesulgus;
- lihastest vabanenud kreatiniinfosfokinaasi hulga suurenemine veres.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel isikul kümnest tuhandest):

- tugev lööve, villid või punased laigud nahal;
- tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon), mis võib põhjustada hingamisraskust või šokki;
- naha kiire turse, tavaliselt silmade, huulte ja kurgu piirkonnas (angioödeem);
- raske seisund villide moodustumisega nahal, suus, silmamunadel ja genitaalidel (Stevens-Johnsoni sündroom);
- antidiureetilise hormooni (uriinimahtu kontrolliva hormooni) ebaõige eritumine;
- rabdomüolüüs (skeletilihaste kahjustumine);
- olemasoleva suhkurtõve ägenemine.

Teadmata sagedusega esinevad kõrvaltoimed (sagedust ei saa määrata olemasolevate andmete põhjal):

- nahalööve ebakorrapärase punaste laikudena (erythema multiforme);
- tõsine äge allergiline reaktsioon, mis kulgeb palaviku, nahavillide ja naha koorumisega (toksiiline epidermaalne nekrolüüs);
- ärajätusümptomid võivad tekkida vastsündinutel, kelle emad on raseduse ajal kasutanud Seroqueli.

Selle ravimirühma, kuhu Seroquel kuulub, ravimite kasutamisel võivad tekkida südame rütmihäired, mis võivad olla rasked ning lõppeda surmaga.

Seroqueli manustamisega võivad kaasneda ka vereanalüüsis ilmnevad kõrvaltoimed. Nendeks on teatud rasvade (triglütseriidide ja kolesterooli) ja suhkru taseme muutused veres, kilpnäärmehormoonide taseme muutused veres, maksaensüümide hulga tõus, teatud tüüpi vererakkude hulga vähenemine, punaliblede hulga vähenemine, lihastest vabanenud kreatiniinfosfokinaasi hulga suurenemine veres, naatriumi taseme vähenemine veres ja prolaktiini nimelise hormooni taseme tõus veres. Prolaktiini taseme tõus võib harvadel juhtudel viia:

- meestel ja naistel rindade turseni ja ootamatu eritiseni rinnast;
- naistel menstruaaltsükli häireteni.

Teie arst võib teil paluda aeg-ajalt vereanalüüsi teha.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Täiskasvanutel esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida ka lastel ja noorukitel.

Järgnevad kõrvaltoimed võivad lastel ja noorukitel ilmned a sagedamini kui täiskasvanutel või neid ei ole täheldatud täiskasvanutel:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida rohkem kui ühel isikul kümnest):

- prolaktiini (teatud hormoon) taseme tõus veres. Prolaktiini taseme tõus võib harva põhjustada -poisslastel ja tütarlastel rindade turset ja ootamatut eritist rinnast;
- tütarlastel menstruaaltsükli kadumist või ebaregulaarsust.
- söögiisu tõus;
- oksendamine;
- ebanormaalsed liigutused lihastes (raskus liigutuste alustamisel, värisemine, rahutus või jäikus lihastes ilma valuta);
- vererõhutõus.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel isikul kümnest):

- nõrkustunne, minestamine (võib põhjustada kukkumist);
- ninakinnisus;
- ärrituvus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada www.ravimiamet.ee kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Seroqueli säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Seroquel sisaldab

- Toimeaine on kvetiapiin. Seroqueli tablett sisaldab 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg või 300 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
- Teised koostisosad on:

Tableti sisu: povidoon, kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatrium-tärklisglükolaat tüüp A, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat.

Tableti kate: hüpromelloos, makrogool, titaandioksiid E171. 25 mg, 100 mg ja 150 mg tablett sisaldab ka kollast raudoksiidi E172 ning 25 mg tablett sisaldab punast raudoksiidi E 172.

Kuidas Seroquel välja näeb ja pakendi sisu

Seroquel 25 mg tabletid on virsikuvärvi ümmargused kaksikkumerad ning ühel küljel on märgistus “Seroquel 25”.

Seroquel 100 mg tabletid on kollased ümmargused kaksikkumerad ning ühel küljel on märgistus “Seroquel 100”.

Seroquel 150 mg tabletid on helekollased ümmargused kaksikkumerad ning ühel küljel on märgistus “Seroquel 150”.

Seroquel 200 mg tabletid on valged ümmargused kaksikkumerad ning ühel küljel on märgistus “Seroquel 200”.

Seroquel 300 mg tabletid on valged kapslikujulised, ühel küljel on märgistus “Seroquel“ ning teisel küljel „300”.

Pakendi suurused 20, 30, 50, 60 ja 100 tabletti on registreeritud kõigile tugevustele. Lisaks on 25 mg tablettidel registreeritud pakendi suurus 6 tabletti. 100 mg, 150 mg, 200 mg ja 300 mg tablettidel on registreeritud pakendi suurused 10, 90. 150 mg ja 300 mg tablettidel on registreeritud pakendi suurused 120, 180 ja 240 tabletti. 3 päeva stardipakendil on registreeritud pakendi suurus 8 tabletti ja 4 päeva stardipakendil 10 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja:

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge, palun, müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AstraZeneca Eesti OÜ

Järvevana tee 9

11314 Tallinn

Tel: 6549 600

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Liikmesriik	Nimi
Austria, Belgia, Küpros, Taani, Eesti, Soome, Kreeka, Island, Iirimaa, Itaalia, Läti, Leedu, Luksemburg, Malta, Holland, Norra, Portugal, Rumeenia, Sloveenia, Hispaania, Rootsi, Ühendkuningriik	Seroquel
Saksamaa	Seroquel® 25 mg Filmtabletten, Seroquel® 100 mg Filmtabletten, Seroquel® 200 mg Filmtabletten, Seroquel® 300 mg Filmtabletten

Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Seroquel XR, 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Seroquel XR, 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Seroquel XR, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Seroquel XR, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Seroquel XR, 50 mg sisaldab 50 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Abiaine: 119 mg laktoosi (veevaba) tabletis.

Seroquel XR, 150 mg sisaldab 150 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Abiaine: 71 mg laktoosi (veevaba) tabletis.

Seroquel XR, 200 mg sisaldab 200 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Abiaine: 50 mg laktoosi (veevaba) tabletis.

Seroquel XR, 300 mg sisaldab 300 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Abiaine: 47 mg laktoosi (veevaba) tabletis.

Seroquel XR, 400 mg sisaldab 400 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
Abiaine: 15 mg laktoosi (veevaba) tabletis kohta.

Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Seroquel XR, 50 mg tabletid on virsikuvärvi ning ühel küljel on märgistus “XR 50”.
Seroquel XR, 150 mg tabletid on valget värvi ning ühel küljel on märgistus “XR 150”.
Seroquel XR, 200 mg tabletid on kollast värvi ning ühel küljel on märgistus “XR 200”.
Seroquel XR, 300 mg tabletid on helekollast värvi ning ühel küljel on märgistus “XR 300”.
Seroquel XR, 400 mg tabletid on valget värvi ning ühel küljel on märgistus “XR 400”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skisofreenia.

Bipolaarne häire:

- mõõdukad kuni rasked mania episoodid;
- depressiooni episoodid;
- retsidiivide ennetamine patsientidel, kellel mania või depressiooni episoodid on allunud kvetiapiinravile.

Depressiooni täiendravi, kui monoterapia antidepressandiga ei ole andnud optimaalset ravivastust (vt 5.1). Ravi alustamisel tuleb arvesse võtta Seroquel XR ohutusprofiili (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Seroquel XR toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette tuleb manustada üks kord ööpäevas, ilma toiduta. Tabletid tuleb tervena alla neelata, neid ei tohi poolitada, närida ega purustada.

Täiskasvanud:

Skisofreenia ja bipolaarse häirega seotud mõõdukate kuni raskete mania episoodide ravi

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

Bipolaarse häirega seotud depressiooni episoodide ravi

Seroquel XR tuleb võtta enne magaminekut. Esimesel neljal ravipäeval on annustamine järgmine:

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

Soovitatav ööpäevane annus on 300 mg. 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 kvetiapiinravile ägeda bipolaarse häire korral, jätkata ravi samas annuses enne magaminekut. Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib annust kohandada vahemikus 300...800 mg/ööpäevas. Oluline on, et säilitusravis kasutatakse väikseimat efektiivset annust.

Depressiooni täiendravi

SEROQUEL XR 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 amitriptüliini, bupropiooni, tsitalopraami, duloksetiini, estsitalopraami, 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 Seroquel tablettidelt Seroquel XR toimeainet prolungeeritult vabastavatele tablettidele

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

Eakad patsiendid

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

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, kes põevad bipolaarse häirega seotud depressiivset episoodi, ei ole ravimi toimet ja ohutust hinnatud.

Lapsed

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

Neerukahjustusega patsiendid:

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksakahjustusega patsiendid:

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus kvetiapiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Tsütokroom P4503A4 inhibiitorite, nagu HIV proteaasi inhibiitorite, asooli tüüpi seentevastaste ravimite, erütromütsiini, klaritromütsiini ja nefasodooni samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna SEROQUEL XR on näidustatud mitmel näidustusel, tuleb tähelepanu pöörata ohutuslasele 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 näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed, mis toetaksid selle kasutamist antud vanuserühmas. Kliinilistes uuringutes on ilmnenu, et lisaks täiskasvanutel tuvastatud ohutusandmetele (vt lõik 4.8), tekkisid teatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel (söögiisu tõus, prolaktiinitaseme tõus, oksendamine, riniit ja sünnikoop) ja kõrvaltoimed võisid eri vanuserühmades erinevalt väljenduda (ekstrapüramidaalsed sümptomid). 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 lapsed ja noorukeid hõlmanud platseebo kontrolliga kliinilistes uuringutes ilmnes, et kvetiapiini rühmas esines sagedamini ekstrapüramidaalseid sümptomeid võrreldes kontrollrühmaga (vt lõik 4.8).

Suitsiid/suitsidaalsed mõtted või kliiniline halvenemine:

Depressioon on seotud suitsidaalsete mõtetega, enesevigastamise ja suitsiidide (suitsiidiga seotud juhtumid) suurenenud riskiga. Risk püsib arvestatava remissiooni saabumiseni. Kuna paranemine võib saabuda hiljem kui ravi esimestel nädalatel, tuleb patsiente selle ajani hoolikalt jälgida. Üldiselt on teada, et suitsiidirisk võib tõusta paranemise algstaadiumis.

Lisaks, arstidel tuleb arvestada suitsiidiga seotud juhtumite tõusnud riskiga kvetiapiinravi järsul katkestamisel ravitava haigusega seotud riskitegurite tõttu.

Ka teised psühhiaatrilised seisundid, mida ravitakse kvetiapiiniga, on 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 platseebo kontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüsis ilmnes riski tõus suitsidaalseks käitumiseks depressioonivastaste ravimite rühmas alla 25-aastastel patsientidel võrreldes platseeboga.

Koos medikamentoosse raviga tuleb rakendada patsientide, kindlasti 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 ebatavaliseks muutunud käitumist ning vajadusest selliste tunnuste ilmnemisel kohe arstiabi otsida.

Lühemaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes depressiooniga patsientide hulgas ilmnes ravirühma noortel täiskasvanud patsientidel (alla 25-aastased) tõusnud risk suitsiidiga seotud sündmusteks võrreldes platseeboga (vastavalt 3,0% ja 0%). Depressiooniga patsientide kliinilistes uuringutes oli suitsiidiga seotud sündmuste sagedus alla 25-aastaste patsientide seas 2,1% (3/144) ravirühmas ning 1,3% (1/75) platseebo rühmas.

Metaboolsed tegurid

Kuna kliinilistes uuringutes on täheldatud ravi saavatel patsientidel kehakaalu, veresuhkru (vt hüperglükeemia) ja -lipiidide kõrvalekaldeid normist, tuleb patsientide metaboolseid parameetreid hinnata ravi alustamisel; ravi jooksul tuleb muutusi parameetrites regulaarselt kontrollida. Muutuseid nendes parameetrites tuleks kliiniliselt adekvaatselt ravida (vt ka lõik 4.8).

Ekstrapüramidaalsed sümptomid:

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

Kvetiapiini kasutamist on seostatud akatiisia avaldumisega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või masendav rahutus ning vajadus liikuda koos võimetusega istuda või seista liikumatult. Tavaliselt

ilmneb see ravi esimestel nädalatel. Patsientidel, kellel see ilmneb, võib raviannuse tõstmine olla kahjulik.

Tardiivne düskineesia:

Tardiivse düskineesia tunnuste ja sümptomite tekkimisel tuleb annust vähendada või kvetiapiinravi katkestada. Ravi katkestamisel võivad tardiivse düskineesia sümptomid süveneda või hoopis ilmned (vt lõik 4.8).

Unisus ja pearinglus:

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

Ortostaatiline hüpotensioon

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

Kvetiapiini tuleb kasutada erilise tähelepanuga sellistel patsientidel, kes teadaolevalt põevad kardiovaskulaarset või tserebrovaskulaarset haigust või kellel esinevad muud eelsoodumused hüpotensiooniks. Ortostaatilise hüpotensiooni korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ettevaatlikumat annuse suurendamist, eriti teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel.

Krambihood:

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

Maliigne neuroleptiline sündroom:

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

Raske neutropeenia ja agranulotsütoos:

Kvetiapiini lühiajalistes platseebokontrolliga monoravi kliinilistes uuringutes on teatatud raske neutropeenia juhtudest (neutrofiilide arv $<0,5 \times 10^9/l$). Enamus raske neutropeenia juhtudest esines kvetiapiinravi esimese paari kuu jooksul. Kindlat seost annusega ei ole täheldatud. Turuletuleku järgselt on ilmnunud mõned surmlõppega juhud. Võimalikeks neutropeenia riskiteguriteks on eelnev madal leukotsüütide hulk ja ravimindutseeritud neutropeenia anamneesis. Siiski, agranulotsütoosi on esinenud ilma teadaolevate riskiteguriteta patsientidel. Kui neutrofiilide arv langeb alla $<1,0 \times 10^9/l$, tuleb ravi kvetiapiiniga katkestada. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes, lisaks kontrollida neutrofiilide hulka (kuni see tõuseb $>1,5 \times 10^9/l$) (vt lõik 5.1).

Neutropeenia võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel on infektsioon, ka siis kui puuduvad otsesed neutropeeniale viivad tegurid, samuti ebaselge palavikuga patsientide puhul. Neutropeeniat tuleb ravida vastavalt kliinilisele seisundile.

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

Koostoimed:

Vt ka lõik 4.5.

Kvetiapiini plasmakontsentratsioon võib oluliselt langeda tugevate maksaensüümide indutseerijate (nt karbamasepiin või fenütoiin) kaasaval manustamisel ning see võib mõjutada kvetiapiinravi efektiivsust. Maksaensüümide indutseerivaid ravimeid kasutaval patsiendil võib ravi kvetiapiiniga alustada ainult juhul, kui kvetiapiinravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski, mis tekib maksaensüümide indutseerijatega ravi katkestamisel. Oluline on, et kõik maksaensüümide indutseerijate suhtes asetleidvad muutused toimuvad järk-järgult ning vajadusel asendatakse mitteindutseeriva ravimiga (nt naatriumvalproaat).

Kehakaal:

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

Hüperglükeemia:

Harva on teatatud hüperglükeemiast ja/või suhkurtõve avaldumisest/ägenemisest, mis aeg-ajalt võib olla seotud ketoatsidoosi või koomaga, sealhulgas üksikute surmlõppega juhtudega (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel on kehakaal tõusnud enne ravi, olles predisponeeriv tegur. Vastavalt kasutatud antipsühhootikumide ravijuhistele tuleb kliinilist seisundit jälgida. Antipsühhootikumidega, sealhulgas kvetiapiiniga, ravitud patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia nähtude suhtes (polüdipsia, polüuuria, polüfaagia, nõrkus) ning suhkurtõvega patsiente või patsiente, kellel on suhkurtõve riskitegurid, veresuhkru kontrolli halvenemise suhtes. Kehakaalu tuleb regulaarselt mõõta.

Lipiidid:

Kliinilistes uuringutes kvetiapiiniga on esinenud triglütseriidide, LDL-kolesterooli ja üldkolesterooli taseme tõusu ning 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 soovitustele, ei kaasne kvetiapiini kasutamisega püsiva QT-intervalli absoluutset pikenemist. Siiski ilmnes turuletuleku järgselt juhtumeid, kus tekkis QT-intervalli pikenemine raviannuste juures (vt lõik 4.8) ning üleannustamisel (vt lõik 4.9). Nagu teiste antipsühhootikumidega, tuleb ka kvetiapiini määramisel samaaegselt teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega olla ettevaatlik kardiovaskulaarset haigust põdevate või teadaoleva perekondliku QT-intervalli pikenemisega patsientide puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka kvetiapiini samaaegsel määramisel kas teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega või neuroleptikumidega eakatele, kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomiga, südamepuudulikkusega, südame hüpertroofiaga, hüpokaleemiaga või hüpomagneseemiaga patsientidele (vt lõik 4.5).

Kardiomüopaatia ja müokardiit:

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on esinenud kardiomüopaatiaid ja müokardiiti, siiski ei ole leitud nende põhjuslikku seost kvetiapiiniga. Ravivajadust kvetiapiiniga tuleb hinnata kardiomüopaatia või müokardiidi kahtlusega patsientidel.

Ravi katkestamine:

Antipsühhootilise ravi (k.a. kvetiapiin) järsu katkestamise järel on kirjeldatud ägedaid ravi katkestamisega seotud ärajätusümptomeid, nagu unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peapööritus ja ärrituvus. Soovitav on ravi lõpetada järk-järgult ühe kuni kahe nädala jooksul (vt lõik 4.8).

Dementsusega seotud psühhosiga eakad patsiendid:

Kvetiapiini ei soovitata dementsusega seotud psühhosiga eakate patsientide raviks.

Dementsete patsientide seas läbiviidud randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes on leitud ligikaudu kolmekordselt tõusnud risk ajuveresoonkonna kõrvaltoimete tekkeks mõnede atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel. Nende kõrvaltoimete sagenemise põhjused ei ole teada. Riski tõusu ei saa välistada teiste antipsühhootikumide või teiste patsiendirühmade puhul. Kvetiapiinravi ajal tuleb olla ettevaatlik, kui patsiendil on tõusnud risk ajuinfarkti tekkeks.

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

Düsfaagia:

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

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 soolemootorikat aeglustavat ravi 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 kasutavatel patsientidel esineb tihti VTE omandatud riskitegureid, tuleb kõik võimalikud VTE riskitegurid identifitseerida kvetiapiinravi alustamise eelselt ning jooksvalt ravi ajal, samuti tuleb tarvitusele võtta VTE ennetavad abinõud.

Pankreatiit

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud pankreatiidi juhtudest, kuid põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Turuletulekujärgsel kasutamisel on paljudel patsientidel olnud kaasuvaid tegureid, mis teadaolevalt soodustavad pankreatiidi teket, nagu triglütseriidide taseme tõus (vt lõik 4.4 Lipiidid), sapikivid ja alkoholi tarbimine.

Lisateave

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

Laktoos:

Seroquel XR tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kvetiapiini primaarselt kesknärvisüsteemile suunatud toimete tõttu tuleb kvetiapiini kasutada ettevaatusega samaaegselt teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga.

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

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

Kvetiapiini farmakokineetika ei muutunud oluliselt antidepressantide imipramiini (teadaolev CYP2D6 inhibiitor) ega fluoksetiini (teadaolev CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitor) koosmanustamisel.

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud märkimisväärselt samaaegsel manustamisel antipsühhootikumide risperidooni või haloperidooliga. Kvetiapiini ja tioridasiini samaaegne manustamine põhjustas siiski kvetiapiini kliirensi tõusu ligikaudu 70%.

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud pärast koosmanustamist tsimetidiiniga.

Liitiumi farmakokineetilised omadused kvetiapiiniga samaaegsel manustamisel ei muutunud.

6-nädalases randomiseeritud uuringus, milles uuriti liitiumi ja Seroquel XR kombinatsiooni võrdluses platseebo ja Seroquel XR kombinatsiooniga ägedat maniast põdevatel patsientidel, täheldati ekstrapüramidaalsümptomeid (eriti treemorit), unisust ja kehakaalutõusu liitiumi täiendavalt võtvas rühmas võrreldes platseebo täiendavalt võtva rühmaga (vt lõik 5.1).

Naatriumvalproaadi ja kvetiapiini farmakokineetilised omadused ei muutunud kliiniliselt olulisel määral pärast koosmanustamist. Retrospektiivsel uuringul, mis viidi läbi valproaati, kvetiapiini või mõlemat ravimit kasutavate laste ja noorukite hulgas, tekkis leukopeenia ja neutropeenias sagedamini kombinatsioonravirühmas kui monoravirühmas.

Formaalseid koostoimete uuringuid enamkasutatavate kardiovaskulaarsete ravimitega ei ole läbi viidud.

Ettevaatlik tuleb olla kvetiapiini koosmanustamisel teadaolevalt elektrolüütide tasakaalu häireid või QT-intervalli pikendamist põhjustavate ravimitega.

Kvetiapiinravi kasutanud patsientidel on saadud valepositiivseid tulemusi metadooni ja tritsükliliste antidepressantide määramisel ensüümide immunoloogilisel analüüsil. Soovitatav on kinnitada küsitavad immunoloogilise määramise tulemused sobival kromatograafilisel meetodil.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Esimene trimester

Mõõdukast hulgast avaldatud andmetest kvetiapiinravi saanud naiste kohta (st 300-1000 sünnituseni jälgitud rasedust), sh üksikjuhud ja mõned vaatlusuringud, ei ilmne ravi tõttu tõusnud riski loote väärarengute tekkeks. Loomkatsetes on ilmnenu reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Seetõttu võib kvetiapiini kasutada raseduse korral ainult siis, kui sellest loodetav kasu ületab võimalikku ohtu.

Kolmas trimester

Raseduse kolmanda trimestri ajal antipsühhootikumidele (k.a. kvetiapiin) eksponeeritud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete (sealhulgas ekstrapüramidaalsümptomite ja ärajätusümptomite) tekkeks, mis võivad erineda raskusastme ja kestuse poolest pärast sündi. Teatatud on agiteeritusest, liiga kõrgest või madalast vererõhust, treemorist, unisusest, hingamisraskusest ning toitumishäirest. 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 Seroqueliga katkestada või jätkata imetamise perioodil, arvestades imetamisest saadavat kasu lootele ning ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

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

Tabel 1 Kvetiapiinraviga seotud kõrvaltoimed

Alljärgnevalt on loetletud kvetiapiini kasutamise ajal täheldatud kõrvaltoimed. Selles tabelis toodud kõrvaltoimed on defineeritud järgmiselt: 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 ($< 1/10000$) ja teadmata sagedusega (sagedust ei saa määrata olemasolevate andmete põhjal).

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Hemoglobiini taseme langus (22)	Leukopeenia (1, 28), neutrofiilide arvu langus, eosinofiilide arvu tõus (27)	Trombotsütopeenia, aneemia, trombotsüütide arvu langus (13)	Agranulotsütoos (26)		Neutropeenia (1)
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (k.a. allergilised naha-reaktsioonid)		Anafülaktiline reaktsioon (5)	

Endokriinsed häired		Hüperprolaktineemia (15), üld-T ₄ taseme langus (24), vaba-T ₄ taseme langus (24), üld-T ₃ taseme langus (24), TSH taseme tõus (24)	Vaba-T ₃ taseme langus (24), Hüpotüreoidism (21)		Antidiureetilise hormooni ebaõige eritumine	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Triglütseriidide kontsentratsiooni tõus veres(10, 30), üldkolesterooli (peamiselt LDL-kolesterooli) tõus veres (11, 30), HDL-kolesterooli langus veres (17, 30), kehakaalu tõus (8, 30)	Söögiisu tõus, veresuhkru väärtuse tõus hüperglükeemilisele tasemele (6, 30)	Hüponatreemia (19), suhkurtõbi (1,5)	Metaboolne sündroom (29)	Varem-diagnoositud diabeedi ägenemine	
Psühhiaatrilised häired		Hirmu-unenäod, suitsidaalsed mõtted ja käitumine (20)		Uneskõndimine ja teised sarnased nähud		
Närvisüsteemi häired	Peapööritus (4, 16), unetus (2, 16), peavalu, ekstrapüramidaalsed sümptomid (1, 21)	Düsartria	Krambid (1) Rahutute jalgade sündroom Tardiivne düskineesia (1, 5) Sünkoop (4, 16)			
Südame häired		Tahhükardia (4) Palpitatsioonid (23)	QT-pikenemine (1, 12, 18), bradükardia (32)			
Silma kahjustused		Nägemise hägunemine				
Vaskulaarsed häired		Ortostaatiline hüpotensioon (4, 16)		Venoosne trombemboolia (1)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi		Düspnoe (23)	Nohu			

häired						
Seedetrakti häired	Suukuivus	Kõhukinnisus Düspepsia Oksendamine (25)	Düsfaagia (7)	Pankreatiit (1) Soolesulgus/iileus		
Maksa ja sapiteede häired		Alaniin-amino-transferaasi (ALT) aktiivsuse tõus seerumis (3), gamma-GT kontsentratsiooni tõus veres (3)	Aspartaat-transferaasi (AST) aktiivsuse tõus seerumis (3)	Ikterus (5), hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					Angioödeem (5) Stevensi-Johnsoni sündroom (5)	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, <i>erythema multiforme</i>
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					Rabdomüolüüs	
Neerude ja kuseteede häired			Kusepeetus			
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid						Ravimi ärajätusündroom vastasündinul (31)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Seksuaalfunktsiooni häired	Priapism, galaktorröa, rindade turse, menstruaaltsükli häired		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Ärajätusümptomid (1, 9)	Kerge väsimus, perifeerne turse, ärrituvus, palavik		Maligne neuroleptiline sündroom (1) Hüpotermia		
Uuringud				Veres kreatiinfosfo- kinaasi taseme tõus (14)		

(1) vt lõik 4.4.

(2) Unisus võib ilmneda esimesel kahel ravinädalal ja üldiselt möödub ravi jätkudes.

(3) Mõnedel kvetiapiini kasutanud patsientidel on täheldatud seerumis transaminaaside (ALT, AST) või gamma-GT kontsentratsiooni asümptomaatilist tõusu (normis oleva algväärtuse nihe tasemele, mis ületab normi ülemise piiri kolmekordselt). Selline tõus möödus enamasti kvetiapiini kasutamise jätkumisel.

(4) Nagu ka teiste alfa-1-adrenoretseptoreid blokeerivate omadustega antipsühhootikumide

- kasutamisel, võib ka kvetiapiiniga kaasneda peapöörituse, tahhükardia ja mõnedel patsientidel teadvusekaotusega kulgev ortostaatiline hüpotensioon, eriti ravi alguses ravimi tiitrimise perioodil.
- (5) Loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb ainult ravimi turustamisjärgsetel andmetel.
 - (6) Vähemalt ühel korral leitud veresuhkru väärtus üle 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) (ilma söömata) või üle 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) (eelnevalt söönud patsiendil).
 - (7) Düsfaagia sageduse tõus Se^roqueli rühmas võrreldes kontrollrühmaga ilmnes ainult bipolaarse depressiooni kliinilist^e uuringutes.
 - (8) Kehakaalu tõus >7% algväärtusest. Esineb enamasti täiskasvanutel esimestel ravinädalatel.
 - (9) Ägeda faasi monoravi kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles hinnati ravi katkestamisega kaasnevaid sümptomeid, ilmnesid järgmised ärajätusümptomid: unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peapööritus ja ärrituvus. Nende sümptomite sagedus 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 registreeritud LDL-kolesterooli tõusu ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Kirjeldatud taseme tõusuga patsientidel oli keskmine muutus 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l)
 - (12) vt tekst allpool.
 - (13) Trombotsüütide arv $\leq 100 \times 10^9/l$ vähemalt ühel juhul.
 - (14) Kliiniliste uuringute kõrvaltoimete teatiste alusel vere kreatiinfosfokinaasi tõus ei olnud seotud neuroleptilise maliigse sündroomiga.
 - (15) Prolaktiini tase (>18-aastased patsiendid): >20 mikrogrammi/l (>869,56 pikomooli/l) meestel; >30 mikrogrammi/l (>1304,34 pikomooli/l) naistel sõltumata ajahetkest.
 - (16) Võib põhjustada kukkumisi.
 - (17) HDL-kolesterool: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) meestel või <50 mg/dl (1,282 mmol/l) naistel sõltumata ajahetkest.
 - (18) Patsientide sagedus, kellel ilmnes QT nihe väärtustelt <450 msek väärtustele ≥ 450 msek, kusjuures tõus oli ≥ 30 msek. Kvetiapiini platseebo kontrolliga uuringutes oli kliiniliselt olulise tasemega nihkega patsientide keskmine hulk ning keskmine muutus sarnased kvetiapiini- ning kontrollrühmas.
 - (19) Muutus tasemelt >132 mmol/l tasemele <132 mmol/l vähemalt ühel juhul.
 - (20) Suitsidaalseid mõtteid ja käitumist on kirjeldatud kvetiapiinravi ajal ning vahetult pärast ravi katkestamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
 - (21) Vt lõik 5.1
 - (22) Hemoglobiin ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) meestel ja ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) naistel leiti 11% kvetiapiinravi kasutanud patsientidel vähemalt ühel korral kõikides, sealhulgas avatud uuringutes. Nendel patsientidel oli keskmine maksimaalne hemoglobiini taseme langus mõõdetuna ükskõik millisel ajal -1,5 g/dl.
 - (23) Kirjeldatud tihti kõrvaltoimete kombinatsioonis, mis hõlmab tahhükardiat, peapööritust, ortostaatilist hüpotensiooni ja/või kaasuvat südame-veresoonkonna haigust.
 - (24) Põhineb normis oleva algväärtuse nihkel potentsiaalselt kliiniliselt oluliseks väärtuseks mõõdetuna misiganes ajahetkel kõikides uuringutes. Nihe üld-T₄, vaba-T₄, üld-T₃ ja vaba-T₃ väärtustes on määratletud kui väärtus <0,8 x normi alumine piir (pmol/l) ja TSH nihe kui väärtus >5 mIU/l sõltumata ajahetkest.
 - (25) Põhineb oksendamise juhtude sagenemisel eakate rühmas (>65-aastased).
 - (26) Muutus neutrofiilide tasemelt $\geq 1,5 \times 10^9/l$ tasemele <0,5 x $10^9/l$ mõõdetuna misiganes ajal ravi ajal.
 - (27) Põhineb normis oleva algväärtuse nihkel potentsiaalselt kliiniliselt oluliseks väärtuseks mõõdetuna misiganes ajahetkel kõikides uuringutes. Nihe eosinofiilide tasemes on määratletud kui >1 x 10^9 rakku/l sõltumata ajahetkest.
 - (28) Põhineb normis oleva algväärtuse nihkel potentsiaalselt kliiniliselt oluliseks väärtuseks

mõõdetuna misiganes ajahetkel kõikides uuringutes. Nihe leukotsüütide tasemes on määratletud kui $<3 \times 10^9$ rakku/l sõltumata ajahetkest.

- (29) Põhineb kõikidel metaboolse sündroomi kõrvaltoimete teadetel kõikidest kliinilistest uuringutest kvetiapiiniga.
- (30) Mõnedel patsientidel leiti kliinilistes uuringutes enam kui ühe metaboolse teguri (kehakaal, veresuhkur ja –lipiidid) halvenemine (vt lõik 4.4).
- (31) Vt lõik 4.6.
- (32) Võib tekkida ravi alguses ning olla seotud hüpotensiooni ja/või süngoobiga. Sagedus põhineb bradükardia ja sellega seotud sündmuste kui kõrvaltoime teadetel kõikides kvetiapiini uuringutes.

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

Lapsed

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

Tabel 2 Lastel ja noorukitel esinevad kvetiapiinraviga 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 ($> 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($> 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$).

Organsüsteem	Väga sage	Sage
Endokriinsed häired	Prolaktiini 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 -aastastel patsientidel): > 20 mikrogrammi/l ($> 869,56$ pikomooli/l) noormeestel; > 26 mikrogrammi/l ($> 1130,428$ pikomooli/l) tütarlastel sõltumata ajahetkest. Prolaktiini taseme tõus > 100 mikrogrammi/l ilmnes vähem kui 1% patsientidest.

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

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

(4)- Vt lõik 5.1

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üldiselt kuuluvad registreeritud üleannustamise nähtude hulka ravimi teadaolevate farmakoloogiliste toimete tugevnemist väljendavad sümptomid nagu unisus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon. Üleannustamine võib põhjustada QT-aja pikenemist, krampe, epilepsiahoogu, rabdomüolüüsi, hingamispeetust, kusepeetust, segasust, deliiriumi ja/või ärevust, koomat ja surma.

Teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel võib risk üleannustamisega seotud toimete tekkimiseks olla tõusnud (vt lõik 4.4 Ortostaatiline hüpotensioon).

Üleannustamise ravi

Kvetiapiinile ei ole spetsiifilist antidooti. Raske intoksikatsiooni korral tuleb kaaluda mitme ravimi koostoime võimalust ning sel juhul soovitatakse rakendada intensiivravi, k.a hapnikravi ning ventilatsiooni tagamine ning südameveresoonkonna seisundi püsiv jälgimine ja toetus.

Publikatsioonides on kirjeldatud tõsiste KNS toimete, nagu kooma ja deliirium, vähenemist veenisiseses füsostigmiini (1...2 mg) manustamisel pideva EKG jälgimise all. 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.

Üleannuse imendumise ennetamist ei ole uuritud, maoloputus võib olla näidustatud tõsiste mürgistuste korral esimese tunni jooksul alates allaneelamisest. Aktiivsõe manustamist võib kaaluda.

Kvetiapiini üleannustamise korral tuleb refraktoorse hüpotensiooni ravida vastavate meetmetega, nagu intravenoossete vedelike ja/või sümpatomimeetilise ainete manustamine. Efedriini ja dopamiini tuleks vältida, kuna beeta-adrenergiline stimulatsioon võib halvendada hüpotensiooni kvetiapiin-indutseeritud alfa-adrenoblokaadi tingimustes.

Hoolikas meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma kuni patsiendi paranemiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism:

Kvetiapiin on atüüpiline antipsühhootiline aine. Kvetiapiin ning selle aktiivne metaboliit plasmas - norkvetiapiin toimivad neuromediaatorite retseptorite laia skaalasse. Kvetiapiin ja norkvetiapiin ilmutavad kõrgemat afiinsust serotoniini (5HT₂) ja dopamiini D₁- ja D₂retseptorite suhtes ajus. Just see retseptorantagonismi kombinatsioon, millel on kõrgem selektiivsus 5HT₂ suhtes võrreldes D₂-retseptoritega, võib kaasa aidata Seroqueli kliinilistele antipsühhootilistele omadustele ja ekstrapüramidaalsete (EPS) kõrvaltoimete vähele avaldumisele võrreldes tüüpiliste antipsühhootikumidega. Kvetiapiin ja norkvetiapiin ei oma piisavat afiinsust bensodiasepiinretseptorite suhtes, kuid omavad kõrget afiinsust histaminergiliste ja adrenergiliste alfa-1-retseptorite suhtes ning mõõdukat afiinsust adrenergiliste alfa-2-retseptorite ja mõõdukat kuni kõrget afiinsust mitmete muskariinretseptorite suhtes. Norepinefriini transportijavalgu (NET) pärssimine ja norkvetiapiini osaline agonism 5HT_{1A} lokatsioonides võib olla aluseks Seroqueli antidepressiivsele toimele.

Farmakodünaamiline toime:

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

Ekstrapüramidaalsündroomi (EPS) tekkevõimalust uurivate loomkatsete põhjal võib eristada kvetiapiini tüüpilistest antipsühhootikumidest ja liigitada selgelt atüüpiliste antipsühhootikumide hulka. Kroonilisel manustamisel ei põhjusta kvetiapiin dopamiini D₂-retseptorite ülitundlikkust. Toimivates dopamiini D₂-retseptoreid blokeerivates annustes põhjustab kvetiapiin ainult nõrka katalepsiat. Korduval manustamisel on kvetiapiin näidanud selektiivsust limbilise süsteemi suhtes, põhjustades depolariseerivat blokaadi mesolimbilises, mitte aga nigrostriataalsetes dopamiinisaldavates neuronites.

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

Kliiniline efektiivsus:

Skisofreenia

Seroquel XR efektiivsus skisofreenia ravis on tõestatud ühes 6-nädalases kontrollitud uuringus DSM-IV kriteeriumidele vastava skisofreenia diagnoosiga patsientidel ning ühes Seroquel ilt Seroquel XRle ülemineku uuringus ambulatoorsetel kliiniliselt stabiilsetel skisofreeniahaigetel.

Esmaseks tulemusnäitajaks kontrollitud uuringus oli PANSS skaala punktisumma muutus võrreldes algtaasemega. Seroquel XR 400, 600 ning 800 mg/ööpäevas andsid statistiliselt olulise psühhooti sümptomide paranemise võrreldes platseeboga. 600 mg ja 800 mg annusel oli tugevam toime kui 400 mg annusel.

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

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

Bipolaarne häire

Kahes monoterapia uuringus keskmise raskusega ja raskete mania episoodidega patsientide hulgas oli Seroquel mania sümptomite vähendamisel platseebost efektiivsem 3. ja 12. nädalal. Seroquel XR oluline efektiivsus võrreldes platseeboga ilmnis ka 3-nädalases lisauuringus. Seroquel XR annus oli vahemikus 400...800 mg/ööpäevas ning keskmine annus oli ligikaudu 600 mg/ööpäevas. Andmed Seroqueli kohta manustatuna koos liitiumpreparaadi või naatriumvalproaadiga ägeda keskmise raskusega või raske mania episoodi raviks 3 ja 6 nädala jooksul on piiratud. Siiski on teada, et kombinatsioonravi taluti hästi. Andmed näitasid 3. nädalal lisanduvat toimet. Teises uuringus 6. nädalal lisanduvat toimet ei ilmnenu.

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

Veel neljas 8-nädalises kliinilises uuringus kvetiapiiniga I ja II tüüpi bipolaarse häirega keskmise raskusega ja raske depressiivse episoodiga patsientide hulgas oli Seroquel annuses 300 ja 600 mg oluliselt parem olulistest tulemusnäitajates: keskmine MADRS-skaala tulemuse paranemine ning vähemalt 50%

MADRS 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 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 episodi) retsidiivini paremini kui meeleolu stabiliseeriv ravim eraldi. Kvetiapiini manustati kaks korda päevas koguanuses 400...800 mg/ööpäevas kombineerituna liitiumpreparaadi või naatriumvalproaadiga.

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

Ühes pikaajalises (ravi kestus kuni kaks aastat) retsidiivide ennetamise uuringus, mis viidi läbi mania, segatüüpi ja depressiooni episoodidega 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 91 (22,5%) kvetiapiini rühmas, 208 (51,5%) platseebo rühmas ning 95 (26,1%) liitiumravi rühmas. Kvetiapiinile ravivastuse andnud patsientide kohta ilmnes, et üleminek liitiumravile ei olnud seotud aja pikenemisega meeleoluhäire retsidiivini võrreldes patsientidega, kes jätkasid kvetiapiinravi.

Depressioon

Kahes lühiajalises (6 nädalat) uuringus, milles osalesid vähemalt ühe antidepressandi suhtes ebapiisava ravitulemusega patsiendid, kes kasutasid SEROQUEL XR annuses 150 mg ja 300 mg/ööpäevas lisaravina käimasolevale antidepressantravile (amitriptülliin, bupropioon, tsitalopraam, duloksetiin, esitsitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin või venlafaksiin), ilmnes, et SEROQUEL XR 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 SEROQUEL XR monoravi, kuid SEROQUEL XR on siiski näidustatud ainult lisaravina:

Kolmes lühiajalises (kuni 8 nädalat) monoravi uuringus neljast leiti, et depressiooniga patsientidel oli SEROQUEL XR annustes 50, 150 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 SEROQUEL XR raviga vähemalt 12 nädalaks, randomiseeriti 52 nädalaks SEROQUEL XR üks kord ööpäevas saavasse rühma või platseebo rühma. Randomiseeritud faasi ajal oli SEROQUEL XR keskmine annus 177 mg/ööpäevas. Retsidiiv tekkis 14,2%-l ravirühmas ning 34,4%-l platseebo rühmas.

Lühiajalises (9-nädalalises) uuringus depressiooniga mittedementsetel eakatel (66...89 aastat) patsientidel ilmnes, et vahemikus 50...300 mg/ööpäevas paindlikult annustatud SEROQUEL XR leevendas depressiooni sümptomeid platseebost paremini, hinnatuna MADRSS punktisumma suurenemisega (keskmine muutus võrreldes platseeboga -7,54). Selles uuringus said SEROQUEL XR rühma patsiendid 1.-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. SEROQUEL XR keskmine annus oli 160 mg/ööpäevas. Välja arvatud ekstrapüramidaalsümptomide sagedus (vt 4.8 ja 'Kliiniline efektiivsus' allpool), oli eakate patsientide taluvus võrreldav täiskasvanud patsientide (18...65-aastased) omaga. Üle 75-aastaste randomiseeritud patsientide osakaal oli 19%.

Kliiniline efektiivsus

Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid skisofreenia ning bipolaarse mania diagnoosiga patsiente, oli ekstrapüramidaalsümptomite summaarne sagedus sarnane platseebile (skisofreenia: 7,8% kvetiapiini ja 8,0% kontrollrühmas; bipolaarne mania: 11,2% kvetiapiini ja 11,4% kontrollrühmas). Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid bipolaarse depressiooni ja depressiooni patsiente, tekkis ekstrapüramidaalsümptomeid enam kvetiapiinrühmas kui kontrollrühmas. Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid bipolaarse depressiooni diagnoosiga patsiente, oli ekstrapüramidaalsümptomite summaarne sagedus 8,9% kvetiapiini ja 3,8% kontrollrühmas. Lühiajalistes kontrollitud depressiooni monoravi uuringutes oli ekstrapüramidaalsümptomite summaarne sagedus 5,4% SEROQUEL XR rühmas ja 3,2% platseebo rühmas. Lühiajalistes kontrollitud depressiooniga eakaid patsiente hõlmavates monoravi uuringutes oli ekstrapüramidaalsümptomite summaarne sagedus 9,0% SEROQUEL XR rühmas ja 2,3% platseebo rühmas. Nii bipolaarse depressiooni kui depressiooni korral oli üksikute kõrvaltoimete esinemus (nt akatiisia, ekstrapüramidaalhäire, treemor, düskineesia, düstoonia, rahutus, tahtmatud lihastõmbused, psühhomotoorne hüperaktiivsus ja lihasrigiidsus) üldiselt madal ja ei ületanud 4% üheski ravirühmas.

Lühiajalistes (3...8 nädalat) kontrolliga uuringutes fikseeritud annustega (50...800 mg/ööpäevas) tõusis kvetiapiinravi saavatel patsientidel kehakaal keskmiselt 0,8 kg (50 mg/ööpäevas) kuni 1,4 kg (600 mg/ööpäevas), võrreldes 0,2 kg kontrollrühmas. Kvetiapiinravi saavate patsientide osakaal, kelle kehakaal tõusis $\geq 7\%$ kehakaalust oli 5,3% (50 mg/ööpäevas) kuni 15,5% (400 mg/ööpäevas) (väiksem tõus 600 mg ja 800 mg annuste korral), võrreldes 3,7% kontrollrühmas.

6-nädalases randomiseeritud uuringus, milles uuriti liitiumi ja Seroquel XR kombinatsiooni võrdluses platseebo ja Seroquel XR kombinatsiooniga ägedat maniati põdevatel patsientidel, ilmnes, et Seroquel XR ja liitiumi kombinatsiooni kasutamisel tekkis rohkem kõrvaltoimeid (63%, võrreldes 48% Seroquel XR ja platseebo korral). Ohutusalsed 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 Seroquel XR ja liitiumi rühmas (12,7%) võrreldes Seroquel XR ja platseebo rühmaga (5,5%). Lisaks ilmnes, et täiendavat liitiumi saavas rühmas oli rohkem kehakaalutõusuga ($\geq 7\%$) patsiente (8,0%) kui kontrollrühmas (4,7%).

Pikemaajalistes retsidiivi ennetuse uuringutes oli avatud uuringuperiood (4...36 nädalat), mille jooksul patsiente raviti kvetiapiiniga ning randomiseeritud ravita periood, mille jooksul patsiente randomiseeriti kvetiapiini- või platseeborühma. Kvetiapiinirühma randomiseeritud patsientide keskmine kehakaalu tõus avatud perioodi jooksul oli 2,56 kg ning randomiseeritud perioodi 48. nädalaks 3,22 kg võrreldes avatud uuringuperioodiga. Kontrollrühma patsientide keskmine kehakaalu tõus avatud perioodi jooksul oli 2,39 kg ning randomiseeritud perioodi 48. nädalaks 0,89 kg võrreldes avatud uuringuperioodiga.

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

Kõikides kontrollitud kliinilistes monoterapia uuringutes langes neutrofiilide väärtus alla $1,5 \times 10^9/l$ 1,9%-l patsientidest, kelle algne neutrofiilide väärtus oli vähemalt $1,5 \times 10^9/l$, võrreldes 1,5%-ga kontrollrühmas. Kvetiapiinravi saanud patsientidel täheldati sama sagedusega (0,2%) nihet vahemikku $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ kui kontrollrühmas. Kõikides kliinilistes uuringutes (platseebokontrolliga, avatud rühmadega, võrdlusravimiga) toimus kvetiapiinravi saanud patsientidel, kelle algne neutrofiilide väärtus oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, vähemalt üks kord neutrofiilide väärtuse nihe alla $1,5 \times 10^9/l$ 2,9% patsientidest; alla $0,5 \times 10^9/l$ 0,21% patsientidest.

Kvetiapiinravi oli seotud annusest sõltuvate türeoidhormooni taseme langustega. TSH muutus vastavalt 3,2% kvetiapiinravi rühmas ja 2,7% kontrollrühmas. Üksteisest sõltuvaid ja potentsiaalselt kliiniliselt olulisi T_3 , T_4 ja TSH muutusi esines nendes uuringutes harva. Kirjeldatud kilpnäärmehormooni taseme muutused ei olnud seotud kliinilisi sümptomeid andva hüpotüreoosiga.

Üld- ja vaba T_4 langus oli maksimaalne esimese kuue ravinädala jooksul, kusjuures pikaajalise ravi korral see enam ei langenud. Peaaegu 2/3 juhtudel kaasnes kvetiapiinravi lõpetamisega üld- ja vaba T_4 normaliseerumine, sõltumata ravi kestusest.

Kae/läätsehägusus

Kliinilises uuringus, milles uuriti võrdlevalt SEROQUELi (annus 200...800 mg/ööpäevas) ja risperidooni (annus 2...8 mg/ööpäevas) omadust tekitada kaed skisofreenia ja skisoafektiivse häirega patsientidel, leiti, et SEROQUEL (4%) ei tekitanud risperidoonist (10%) rohkem läätsehägusus astme (LOCS II standardid läätsetuumatumumisele, kortikaalsele ja tagumisele subkapsulaarsele alale) tõusu LOCS II (II Läätsähägusususe klassifikatsioon) järgi kahe aasta jooksul. Vastav tähelepanek leidis kinnitust vähemalt 21 kuud eksponeeritud olnud patsientidel.

Lapsed

Kliiniline efektiivsus

Seroqueli efektiivsust ja ohutust uuriti 3-nädalases kontrollitud uuringus mania patsientidel (n=284 USA patsienti, 10...17-aastased). Ligikaudu 45% patsientidest oli kaasuvaks diagnoosiks ADHD. Lisaks viidi läbi 6-nädalane kontrollitud uuring skisofreenia patsientidel (n=222, 13...17-aastased). Mõlemast uuringust jäeti välja patsiendid, kellel teadaolevalt puudus ravivastus Seroquelile. Ravi Seroqueliga alustati annuses 50 mg ööpäevas, 2. päeval tõsteti seda 100 mg-ni ööpäevas, mille järel annus titreeriti eesmärknähtsusele (mania 400-600 mg/ööpäevas; skisofreenia 400-800 mg/ööpäevas) 100 mg annuste kaupa ööpäevas, mis olid jaotatud kahele või kolmele manustamiskorrale.

Mania uuringus oli vähimruutude keskmine muutus algväärtusest YMRS koguskooris (aktiivravi ja platseeborühma vahe) -5,21 (Seroquel 400 mg/ööpäevas) ja -6,56 (Seroquel 600 mg/ööpäevas). Ravivastusega (YMRS paranemine $\geq 50\%$) patsientide hulk oli 64% 400 mg/ööpäevas annuse rühmas, 58% 600 mg/ööpäevas annuse rühmas ja 37% platseebo rühmas.

Skisofreenia uuringus oli vähimruutude keskmine muutus algväärtusest PANSS koguskooris (aktiivravi ja platseeborühma vahe) -8,16 (Seroquel 400 mg/ööpäevas) ja -9,29 (Seroquel 800 mg/ööpäevas). Kvetiapiin madalas (400 mg/ööpäevas) ega kõrges (800 mg/ööpäevas) annuses ei osutunud efektiivsemaks platseebost, mõõdetuna ravivastusega ($\geq 30\%$ vähenemine algväärtusest PANSS koguskooris) patsientide hulga kaudu. Suuremad annused andsid tulemuseks madalama ravivastusemäära nii mania kui skisofreenia puhul.

Kolmandas lühiajalises platseebokontrolliga monoravi uuringus Seroquel XR-ga bipolaarse depressiooni diagnoosiga lastel ja noorukitel (10...17-aastased), ei ilmnunud 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 ja bipolaarse depressiooni uuringus 1,1% kvetiapiini ja 0% kontrollrühmas. Kehakaalutõus üle 7% algväärtusest ilmnes 17% patsientidest ravirühmas ja 2,5% kontrollrühmas skisofreenia ja bipolaarse mania uuringutes, samuti 12,5% ravirühmas ja 6% 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 Seroquel i 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 taseme tõus seerumis sagedamini kui täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Seoses kehakaalutõusu uuringutega: pikaajaliste kasvuga seotud muutuste sedastamiseks kasutati standardhälvet 0,5 ja enam kehamassiindeksi algväärtusest kliiniliselt olulise muutuse mõõdikuna; 18,3% vähemalt 26 nädalat kvetiapiinravi saavatest patsientidest täitsid selle kriteeriumi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

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

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

Jaotumine

Kvetiapiin seondub ligikaudu 83% ulatuses plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

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

In vitro katsed tõestasid, et CYP3A4 on tähtsaim ensüüm, mis vastutab tsütokroom P450 vahendatud kvetiapiini metabolismi eest. Norkvetiapiin moodustub ning elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel.

Kvetiapiin ja mitmed tema metaboliidid (kaasaarvatud norkvetiapiin) osutusid *in vitro* inimtsütokroom P450 isoensüümide 1A2, 2C19, 2D6 ja 3A4 nõrkadeks inhibiitoriteks. *In vitro* ilmneb CYP pärssimine alles 5...50 korda kõrgema kontsentratsiooni juures, kui see saavutatakse soovitatava annuse (300...800

mg/ööpäevas) manustamisel inimestele. Tuginedes neile *in vitro* uuringute tulemustele, on ebatõenäoline, et kvetiapiini ja teiste ravimite koosmanustamine põhjustab kliiniliselt olulist teise ravimi tsütokroom P450 poolt vahendatud metabolismi pärssimist. Loomkatsetest ilmneb, et kvetiapiin võib indutseerida tsütokroom P450 ensüüme. Psühhootilistel patsientidel läbiviidud spetsiaalses koostimete uuringus ei leitud tsütokroom P450 aktiivsuse tõusu.

Eritumine

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

Patsientide erirühmad

Sugu

Kvetiapiini farmakokineetika ei erine meestel ja naistel.

Eakad patsiendid

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

Neerukahjustus

Kvetiapiini keskmine plasmakliirens vähenes ligikaudu 25% raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min/1,73m²), kuid indiviiditi on kliirensi väärtused samas vahemikus, mis neerupuudulikkuseta isikutel.

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

SEROQUEL XR kasutamise kohta lastel ja noorukitel puuduvad andmed.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisust ei ilmnenud *in vitro* ja *in vivo* teostatud genotoksilisuse uuringute seerias. 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 lümfotsüütide hägustumist ja kaed. (Kae/lümfotsüütide hägustumise 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

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtsitraat
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Hüpromelloos 2208

Tableti kate

Hüpromelloos 2910
Makrogool 400
Titaandioksiid E171
Kollane raudoksiid E172: 50 mg, 200 mg ja 300 mg tablettides
Punane raudoksiid E172: 50 mg tablettides

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC+PCTFE/Al blisterpakendid.

Tableti tugevus	Karbi (pakendi) sisu	Blistrid
50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ja 400 mg tabletid	10 tabletti	1 blister 10 tabletiga
	30 tabletti	3 blisterit, igas 10 tabletti
	50 tabletti	10 blisterit, igas 5 tabletti
	50 tabletti	5 blisterit, igas 10 tabletti
	60 tabletti	6 blisterit, igas 10 tabletti
	100 tabletti	10 blisterit, igas 10 tabletti
	100 tabletti	100 blisterit, igas 1 tablett

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

8. MÜÜGILOA NUMBRID

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp ja pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
quetiapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ärge poolitage, närige ega purustage tablette.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

seroquel xr 50 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp ja pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
quetiapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ärge poolitage, närige ega purustage tablette.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

seroquel xr 150 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp ja pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
quetiapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ärge poolitage, närige ega purustage tablette.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

seroquel xr 200 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp ja pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
quetiapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ärge poolitage, närige ega purustage tablette.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

seroquel xr 300 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp ja pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
quetiapinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 400 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Vt. lisateavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ärge poolitage, närige ega purustage tablette.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

seroquel xr 400 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Seroquel XR, 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Kvetiapiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Seroquel XR ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Seroquel XRi kasutamist
3. Kuidas Seroquel XRi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Seroquel XRi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Seroquel XR ja milleks seda kasutatakse

Seroquel XR sisaldab toimeainet nimega kvetiapiin. See kuulub antipsühhootikumideks nimetatavate ravimite gruppi. Seroquel XRi võib kasutada erinevate tervisehäirete raviks, nagu:

- Bipolaarne depressioon ja depressioon: kui te tunnete end õnnetuna. Te võite tunda masendust, süütunnet, energia puudumist, kaotada söögiisu või tekivad unehäired.
- Mania: kui te tunnete end ülemääraselt erutununa, kõrgendatud meeleolus, ärevuses või tegutsete ülemäärase aktiivsusega; samuti kui te ei suuda kontrollida oma agressiivsust või vägivaldsust.
- Skisofreenia: kui te kuulete või tajute midagi, mida reaalselt ei ole, usute asjadesse, mida ei eksisteeri või olete ebatavaliselt kahtlustav, ärevuses, segaduses, teid on tabanud süütunne, olete pinges või depressioonis.

Kui Seroquel XRi kasutatakse depressiooni raviks, võetakse seda koos teise sama haiguse raviks kasutatava ravimiga.

Teie arst võib jätkata teile Seroquel XRi väljakirjutamist ka siis, kui te ennast paremini tunnete.

2. Mida on vaja teada enne Seroquel XRi kasutamist

Ärge kasutage Seroquel XRi:

- kui olete kvetiapiini või selle ravimi mistahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:
 - HIV ravimid;
 - asooli tüüpi seentevastased ravimid;
 - erütromütsiin või klaritromütsiin (nakkushaiguste korral);
 - nefasodoon (depressiooni korral).

Kui ülaltoodu käib teie kohta, ärge kasutage Seroquel XRi. Kui te ei ole kindel, palun rääkige oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti või apteekriga, enne kui kasutate Seroquel XRi, kui:

- teil või mõnel teie lähisugulasel on olnud probleeme südamega, näiteks südamerütmiga, südamelihase nõrgenemisega või südamelihasepõletikuga või kui te kasutate ravimeid, mis võivad mõjutada teie südamerütmi;
- teil on madal vererõhk;
- teil on olnud ajurabandus, eriti kui olete vanemas eas;
- teil on maksaprobleeme;
- teil on kunagi esinenud krambid;
- teil on suhkurtõbi või teil on suurenenud risk haigestuda suhkurtõvesse. Sellisel juhul võib teie arst mõõta teie veresuhkrutaset Seroquel XRi kasutamise ajal;
- te teate, et valgeliblede hulk teie veres on olnud madal (see võis, kuid ei pruukinud olla põhjustatud ravimitest);
- te olete vanemaealine ning teil on dementsus (mälu nõrgenemine). Sellisel juhul ei tohiks te Seroquel XRi kasutada, kuna see ravimite rühm, millesse Seroquel XR kuulub, võib suurendada ajurabanduse riski; vanemaealistel dementsel isikutel mõnel juhul ka surma riski;
- kui teil või kellelgi teie pereliikmetest on diagnoositud trombe (verehüübeid), kuna seda tüüpi ravimid võivad olla seotud trombide tekkimisega.

Teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekib midagi alljärgnevast pärast Seroquel XRi kasutamist:

- palavik koos tõsise lihasjäikuse, higistamise või teadvuse hägunemisega (häire, mida nimetatakse neuroleptiliseks maliigseks sündroomiks). Te võite vajada kohest arstiabi.
- Tahte allumatud liigutused, eriti näo- ja keelepiirkonnas.
- Pearinglus või tugev unisus. See võib suurendada eakatel trauma (kukkumine) riski.
- Krambihood.
- Pikaajaline valulik ereksioon (priapism).

Need seisundid võivad tekkida seda tüüpi ravimi tõttu.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib:

- palavik koos gripilaadsete haigusnähtude, kurguvalu või mõne muu infektsiooniga, sest see võib olla tingitud valgeliblede hulga vähenemisest verest. Võib juhtuda, et ravi Seroquel XRiga tuleb katkestada ja/alustada seisundi ravi.
- kõhukinnisus koos pideva kõhuvaluga või kõhukinnisus, mis ei möödu raviga. See võib tekitada tõsist soolesulgust.

Suitsidaalsed mõtted (enesetapumõtted) ja depressiooni süvenemine

Kui teil on depressioon ja/või mõni muu psüühiline haigus, võivad teil aeg-ajalt tekkida mõtted enesevigastamisest või enesetapust. Selliseid mõtteid võib rohkem olla ravi alguses, kuna sellise ravi puhul võtab toime saabumine aega, tavaliselt kaks nädalat, aga ka rohkem. Need mõtted võivad tekkida ka siis, kui te katkestada järsult oma ravi. Need mõtted tekivad tõenäolisemalt siis, kui te olete noor täiskasvanu. Kliiniliste uuringute andmetel on antidepressante kasutavatel psühhiaatriliste häiretega alla 25-aastastel noortel täiskasvanutel tõusnud risk suitsidaalsete mõtete ja/või enesetapule suunatud käitumise esinemiseks;

Ükskõik millal teil tekivad enesevigastamise või enesetapumõtted, rääkige kohe oma arstiga või minge kohe haiglasse. Te võite abi saada sellest, kui räägite oma sõbrale või pereliikmele teid tabanud depressioonist või muust haigusest ning palute temal pakendi infolehe läbi lugeda. Te võite neid paluda endale öelda, kui nende meelest teie depressioon või haigus läheb raskemaks või kui nad on mures mingite muutuste pärast teie käitumises.

Kehakaalu tõus

Seroqueli kasutataval patsientidel võib kehakaal tõusta. Kontrollige koos oma arstiga sageli oma kehakaalu.

Lapsed ja noorukid

Seroqueli ei tohi manustada alla 18-aastastele lastele ja noorukitele.

Muud ravimid ja Seroquel XR

Palun teavitage oma arsti, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid.

Ärge kasutage Seroquel XRi, kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:

- mõned HIV-ravimid;
- asooli tüüpi ravimid (seenhaiguste ravimid);
- erütromütsiin või klaritromütsiin (infektsioonide ravimid);
- nefasodoon (depressiooniravim).

Rääkige oma arstile, kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:

- epilepsia ravimid (nagu fenütoiin või karbamasepiin);
- kõrge vererõhu ravimid;
- barbituraadid (unehäirete ravimid);
- tioridasiin või liitium (teised antipsühhootilised ravimid);
- südame rütmi mõjutavad ravimid, näiteks ravimid, mis võivad tekitada elektrolüütide tasakaalu häireid (kaaliumi või magneesiumi vähesust), nagu diureetikumid (veeväljaajamisrohud) või teatud antibiootikumid (infektsioonivastased ravimid);
- kõhukinnisust põhjustavad ravimid.

Ärge katkestage ükskõik millise ravimi kasutamist enne, kui te sellest arstiga rääkinud ei ole.

Seroquel XR koos toidu, joogi ja alkoholiga

- Toit võib mõjutada Seroquel XRi imendumist ja seetõttu võtke oma tabletid sisse vähemalt üks tund enne söögikorda või magamaminekut;
- Vältida liigse alkoholi joomist, sest Seroqueli ja alkoholi kombineeritud toime võib muuta teid uniseks;
- Ärge jooge greipfruudimahla Seroquel XRi ravi ajal. See võib muuta ravimi toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Raseduse ajal ei tohi Seroquel XRi kasutada enne, kui te sellest arstiga rääkinud ei ole. Seroquel XRi ei tohi kasutada, kui te toidate last rinnapiimaga.

Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimase kolme kuu jooksul kasutanud Seroquel XRi, võivad tekkida järgmised sümptomid: värisemine, lihasjäikus ja/või –nõrkus, unisus, ärevus, hingamisraskus ja lapse toitmine võib olla raskendatud. Kui teie lapsel tekib üks või enam neist sümptomitest, võtke ühendust oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teie ravim võib teid uniseks muuta. Te ei tohiks autot juhtida ega seadmetega töötada enne, kui teate, kuidas see ravim teid mõjutab.

Seroquel XR sisaldab laktoosi.

Seroquel sisaldab laktoosi, mis on teatud tüüpi suhkur. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Toime ravimite määramisele uriinis

Kui teil määratakse ravimi, näiteks metadooni ja tritsükliliste antidepressantide sisaldust uriinis, võib Seroquel põhjustada mõnede testide valepositiivset tulemust, isegi kui te ei kasuta metadooni ega tritsüklilisi antidepressante. Soovitatav on nende testide tulemuste kinnitamiseks teostada mõned spetsiaalsed testid.

3. Kuidas Seroquel XRi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst otsustab, mitu tabletti Seroquel XRi te peate ööpäevas võtma. Ravimi säilitusannus (igapäevane annus) sõltub teie haigusest ning vajadusest, olles tavaliselt 150 mg ja 800 mg vahel.

- Tabletti tuleb võtta üks kord ööpäevas;
- ärge poolitage, närige ega purustage tablette;
- neelake tabletid tervelt koos veega;
- tablette võib võtta koos või ilma toiduta (vähemalt üks tund enne õhtusööki või enne magamaheitmist; teie arst ütleb teile, millal);
- ärge jooge greipfruudimahla, kui te võtate Seroquel XRi. See võib mõjutada ravimi toimet;
- ravimi manustamist ei tohi ise lõpetada ka siis, kui tunnete end hästi. Ravi lõpetamise üle otsustab teie arst.

Maksaprobleemid

Kui teil on maksaprobleeme, võib arst teie annust muuta.

Eakad

Kui te olete eakas, võib arst teie annust muuta.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Seroquel XRi ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitele.

Kui te kasutate Seroquel XRi rohkem kui ette nähtud

Kui olete sisse võtnud rohkem tablette, kui arst soovitas, võite te muutuda uniseks, tunda pearinglust ja ebalooslikku südamerütmi. Võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Võtke Seroquel XRi tabletid endaga kaasa.

Kui te unustate Seroquel XRi kasutada

Kui olete ühe manustamiskorra unustanud, võtke ravim niipea, kui see teile meenub. Kui on juba peaaegu aeg võtta järgmine annus, jätke unustatud annus võtmata. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Seroquel XRi võtmise

Seroqueliga ravi järsu katkestamise järel võib teil tekkida unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peapööritus või ärrituvus. Teie arst soovib teil ravi katkestada järk-järguliselt.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Seroquel XR põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel isikul kümnest):

- pearinglus (võib põhjustada kukkumist), peavalu, suukuivus;
- unisus (võib tablettide manustamist jätkates mööduda) (võib põhjustada kukkumist);
- ärajätusümptomid (st sümptomid, mis ilmuvad ravimi Seroquel XR katkestamisel), siia kuuluvad unehäired, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, peapööritus ja ärrituvus. Soovitav on ravimi kasutamine lõpetada järk-järgult 1...2 nädala jooksul;
- ebanormaalsed liigutused lihastes (liigutuste alustamise raskus, värisemine, rahutus või jäikus lihastes ilma valuta);
- teatud rasvade taseme muutused veres (triglütseriidid ja üldine kolesterool).

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel isikul kümnest):

- südamepekslemine;
- südamerütmi muutused, vahelöögid;
- kõhukinnisus, seedehäired;
- käte või jalgade turse;
- madal vererõhk püsti tõustes, võib põhjustada pearinglust või minestust (võib põhjustada kukkumist);
- veresuhkru väärtuste tõus;
- nägemise hägunemine;
- hirmuunenäod;
- söögiisu tõus;
- ärrituvus;
- kõne- ja hääldamisraskus;
- enesetapumõtted ja depressiooni süvenemine;
- õhupuudustunne;
- oksendamine (peamiselt vanemaealistel);
- palavik;
- kilpnäärmehormoonide taseme muutused veres;
- teatud tüüpi vererakkude hulga vähenemine;
- maksaensüümide hulga tõus;
- prolaktiini nimelise hormooni taseme tõus veres. Prolaktiini taseme tõus veres võib harvadel juhtudel põhjustada:
 - meestel ja naistel rindade turset ja ootamatut eritist rinnast;
 - naistel menstruatsioonide ärajäämist või menstruaaltsükli häireid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel isikul sajast):

- krampid;
- ülitundlikkusreaktsioonid, millega võib kaasneda nahalööve ja –turse, sealhulgas suupiirkonnas;
- rahutute jalgade sündroom;
- neelamisraskus;
- tahtele allumatud liigutused, peamiselt näos või keeles;
- seksuaalfunktsiooni häire;
- diabeet;
- südame elektrilise aktiivsuse muutus, ilmneb EKG-s (QT-aja pikenemine);
- olemasoleva suhkurtõve ägenemine;
- tavapärasest aeglasem südamerütm, mis võib tekkida ravi alguses ning võib olla seotud madala vererõhu ja minestamisega;
- minestamine (võib põhjustada kukkumist);
- ninakinnisus;
- punaliblede hulga vähenemine;
- naatriumi taseme langus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel isikul tuhandest):

- palaviku, higistamise, lihasjäikuse, väga tugeva unisuse või minestamise kombinatsioon (neuroleptiline maliigne sündroom);
- naha ja silmavalgete kollasus (ikterus);
- maksapõletik;
- priapism (pikaajaline valulik ereksioon);
- rindade turse ja ootamatu eritis rinnast;
- menstruaaltsükli häired (naistel);
- trombid (verehüübed) veenides, eriti jalaveenides (tunnusteks on jala turse, valu ja punetus), mis võivad vereringega sattuda kopsudesse, põhjustades valu rinnus ja õhupuudust. Kui te märkate selliseid kõrvaltoimeid, pöörduge kohe arsti poole;
- uneskõndimine ja teised sarnased nähud;
- kehatemperatuuri langus (hüpotermia);
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit);
- seisund (nimetusega 'metaboolne sündroom'), mille korral esineb kombinatsioon kolmest või enamast järgnevast seisundist: kõhu rasvakihi paksenemine, 'hea kolesterooli' (HDL-kolesterool) taseme langus, triglütseriidide (teatud tüüpi rasvad) taseme tõus veres, kõrge vererõhk ja kõrge veresuhkur;
- palavik koos gripilaadsete nähtude, kurguvalu või mõne muu infektsiooniga ja vere valgeliblede arvu vähesusega. Seda seisundit nimetatakse agranulotsütoosiks;
- soolesulgus;
- lihastest vabanenud kreatiniinfosfokinaasi hulga suurenemine veres.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel isikul kümnest tuhandest):

- tugev lööve, villid või punased laigud nahal;
- tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon), mis võib põhjustada hingamisraskust või šokki;
- naha kiire turse, tavaliselt silmade, huulte ja kurgu piirkonnas (angioödeem);
- antidiureetilise hormooni (uriinimahtu kontrolliva hormooni) ebaõige eritumine;
- rabdomüolüüs (skeletilihaste kahjustumine);
- olemasoleva suhkurtõve ägenemine.

Teadmata sagedusega esinevad kõrvaltoimed (sagedust ei saa määrata olemasolevate andmete põhjal):

- nahalööve ebakorrapärase punaste laikudena (erythema multiforme);
- tõsine äge allergiline reaktsioon, mis kulgeb palaviku, nahavillide ja naha koorumisega (toksiiline epidermaalne nekrolüüs);
- ärajätusümptomid võivad tekkida vastsündinutel, kelle emad on raseduse ajal kasutanud Seroquel XRi.

Selle ravimirühma, kuhu Seroquel XR kuulub, ravimite kasutamisel võivad tekkida südame rütmihäired, mis võivad olla rasked ning lõppeda surmaga.

Seroqueli manustamisega võivad kaasneda ka vereanalüüsis ilmnevad kõrvaltoimed. Nendeks on teatud rasvade (triglütseriidide ja kolesterooli) ja suhkru taseme muutused veres, kilpnäärmehormoonide taseme muutused veres, maksaensüümide hulga tõus, teatud tüüpi vererakkude hulga vähenemine, punaliblede hulga vähenemine, lihastest vabanenud kreatiniinfosfokinaasi hulga suurenemine veres, naatriumi taseme vähenemine veres ja prolaktiini nimelise hormooni taseme tõus veres. Prolaktiini taseme tõus võib harvadel juhtudel viia:

- meestel ja naistel rindade turseni ja ootamatu eritiseni rinnast;
- naistel menstruaaltsükli häireteni.

Teie arst võib teil paluda aeg-ajalt vereanalüüsi teha.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Täiskasvanutel esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida ka lastel ja noorukitel.

Järgnevad kõrvaltoimed võivad lastel ja noorukitel ilmned a sagedamini kui täiskasvanutel või neid ei ole täheldatud täiskasvanutel:

Väga sagedased kõrvaltoimed (enam kui ühel isikul kümnest):

- prolaktiini (teatud hormoon) taseme tõus veres. Prolaktiini taseme tõus võib harva põhjustada
 - poisslastel ja tütarlastel rindade turset ja ootamatut eritist rinnast;
 - tütarlastel menstruaaltsükli kadumist või ebaregulaarsust.
- söögiisu tõus;
- oksendamine;
- ebanormaalsed liigutused lihastes (raskus liigutuste alustamisel, värisemine või jäikus lihastes ilma valuta);
- vererõhu tõus.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel isikul kümnest):

- nõrkustunne, minestamine (võib põhjustada kukkumist);
- ninakinnisus;
- minestamine (võib põhjustada kukkumist).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada www.ravimiamet.ee kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Seroquel XRi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Seroquel XR sisaldab

- Toimeaine on kvetiapiin. Seroquel XR tablett sisaldab 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg või 400 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina).
- Teised koostisosad on:

Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumtsitraat, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, hüpromelloos.

Tableti kate: hüpromelloos, makrogool, titaandioksiid E171. 50 mg, 200 mg ja 300 mg tabletid sisaldavad ka kollast raudoksiidi E172 ja 50 mg tabletid sisaldavad punast raudoksiidi E172.

Kuidas Seroquel XR välja näeb ja pakendi sisu

Kõik toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on kapslikujulised ning neile on märgitud “XR” ja tugevus. 50 mg tabletid on virsikuvärvi, 150 mg tabletid on valget värvi, 200 mg tabletid on kollast värvi, 300 mg tabletid on helekollast värvi ning 400 mg tabletid on valget värvi.

Pakendi suurused 10, 30, 50, 60 ja 100 tabletti on registreeritud kõigile tugevustele. Kõik pakendi

suurused ei pruugi olla müügil.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge, palun, müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:
AstraZeneca Eesti OÜ
Järvevana tee 9
11314 Tallinn
Tel: 6549600

Müügiloa hoidja ja tootja

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Liikmesriik

Nimi

Austria	Seroquel XR
Belgia	Seroquel XR
Bulgaaria	Seroquel XR
Küpros	Seroquel XR
Tšehhi Vabariik	Seroquel Prolong
Taani	Seroquel Prolong
Eesti	Seroquel XR
Soome	Seroquel Prolong
Saksamaa	Seroquel Prolong® 50 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 150 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 200 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 300 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 400 mg Retardtabletten
Kreeka	Seroquel XR
Ungari	Seroquel XR
Island	Seroquel Prolong
Iirimaa	Seroquel XR
Itaalia	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Läti	Seroquel XR
Leedu	Seroquel XR

Luksemburg	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Holland	Seroquel XR
Norra	Seroquel Depot
Poola	Seroquel XR
Portugal	Seroquel SR
Rumeenia	Seroquel XR
Slovakkia	Seroquel XR
Sloveenia	Seroquel SR
Hispaania	Seroquel Prolong
Rootsi	Seroquel Depot
Ühendkuningriik	Seroquel XL

Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}