

LISA I

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE,
MANUSTAMISVIISIDE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
CY - Küpros	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Ühendkuningriik	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
CY - Küpros	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Ühendkuningriik	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
CY - Küpros	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Ühendkuningriik	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
CY - Küpros	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Ühendkuningriik	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
DE - Saksamaa	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Saksamaa	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
DE - Saksamaa	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Saksamaa	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
DE - Saksamaa	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Saksamaa	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
DE - Saksamaa	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Saksamaa	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
DE - Saksamaa	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Saksamaa	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
DK - Taani	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
DK - Taani	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
DK - Taani	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
DK - Taani	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
DK - Taani	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
EL - Kreeka	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Kreeka	Seroquel XR 50 mg	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
EL - Kreeka	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Kreeka	Seroquel XR 150 mg	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
EL - Kreeka	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Kreeka	Seroquel XR 200 mg	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
EL - Kreeka	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Kreeka	Seroquel XR 300 mg	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
EL - Kreeka	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Kreeka	Seroquel XR 400 mg	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
ES-Hispaania	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Hispaania	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
ES-Hispaania	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Hispaania	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
ES-Hispaania	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Hispaania	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
ES-Hispaania	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Hispaania	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
ES-Hispaania	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Hispaania	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
FI - Soome	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Soome	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
FI - Soome	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Soome	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
FI - Soome	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Soome	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
FI - Soome	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Soome	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
FI - Soome	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Soome	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
IS - Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	Seroquel Prolong	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
IS - Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	Seroquel Prolong	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
IS - Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	Seroquel Prolong	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
IS - Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	Seroquel Prolong	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
IS - Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	Seroquel Prolong	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
IE - Iirimaa	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Ühendkuningriik	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
IE - Iirimaa	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Ühendkuningriik	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
IE - Iirimaa	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Ühendkuningriik	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
IE - Iirimaa	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Ühendkuningriik	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
IE - Iirimaa	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Ühendkuningriik	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgia	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
NL - Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
NL - Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
NL - Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
NL - Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
NL - Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holland	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
NO- Norra	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norra	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
NO- Norra	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norra	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
NO- Norra	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norra	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
NO- Norra	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norra	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
NO- Norra	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norra	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
PL - Poola	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Ühendkuningriik	Seroquel XR	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
PL - Poola	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Ühendkuningriik	Seroquel XR	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
PL - Poola	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Ühendkuningriik	Seroquel XR	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
PL - Poola	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Ühendkuningriik	Seroquel XR	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
PL - Poola	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Ühendkuningriik	Seroquel XR	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
SE - Rootsi	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Rootsi	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
SE - Sweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Rootsi	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
SE - Sweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Rootsi	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
SE - Sweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Rootsi	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
SE - Sweden	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Rootsi	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

RAVIMI SEROQUEL XR JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Kvetiapiin on atüüpiline antipsühhootiline aine, mis toimib koos oma aktiivse metaboliidiga (norkvetiapiin) mitme neurotransmitterite retseptori suhtes. Nagu teistegi antipsühhootikumide korral, ei ole ka kvetiapiini täpne toimemehhanism teada, kuid retseptori antagonism koos asjaoluga, et selektiivsus serotoniini 5HT₂-retseptorite suhtes on suurem kui dopamiini D₂-retseptorite suhtes, võib seletada psühhomotoorset toimet ja meeleolu stabiliseerivaid omadusi.

Seroqueli (kvetiapiinfumaraat) toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid (XR) tugevusega 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ja 400 mg on Euroopa Liidus müügiloa saanud vastastikuse tunnustamise ning detsentraliseeritud menetluse kaudu järgmistel näidustustel:

- skisofreenia ravi, sh relapside ennetamine stabiilsetel skisofreenilistel patsientidel, kellele ravim Seroquel XR mõjub;
- bipolaarse häirega seotud mõõdukate kuni raskete maaniaepisoodide ravi;
- bipolaarse häirega seotud raskete depressiooniepisoodide ravi;
- bipolaarse häirega patsientide säilitusravi relapside ennetamiseks patsientidel, kelle maania- või depressiooniepisoodid on reageerinud ravile kvetiapiiniga.

Müügiloa hoidja Astra Zeneca AB poolt vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu esitatud II tüüpi muutuse taotluse ravimi Seroquel XR (NL/H/156/08-011/II/058) müügiloa kohta lükkasid kõik asjaomased liikmesriigid tagasi 15. mail 2009. Müügiloale sooviti lisada korduvate episoodide ravi raskete depressiivhäiretega (MDD) patsientidel (välistades kasutamise esialgse ravimina) ja kasutamine juhul, kui patsiente ei saa sobivalt ravida alternatiivsete antidepressantidega.

22. mail 2009 algatas müügiloa hoidja komisjoni määruse (EÜ) nr 1084/2003 artikli 6 lõike 13 kohaselt esildise, kus palus inimravimite komiteel kaaluda, kas oleks sobiv manustada ravimit Seroquel XR annuses 50–300 mg ööpäevas raskete depressiivhäiretega patsientide populatsioonile (välistades kasutamise esialgse ravimina) ja juhul, kui patsiente ei saa sobivalt ravida alternatiivsete antidepressantidega.

Selle esildismenetluse käigus hindas inimravimite komitee uuesti müügiloa hoidja poolt vastastikuse tunnustamise menetluse raames II tüüpi muutuse taotlusega esitatud andmeid ning müügiloa hoidja kirjalikult esitatud täiendavat teavet ja suulisi selgitusi.

Efektiivsus

Müügiloa hoidja esitas kuus monoterapia uuringut ja kaks täiendava ravi uuringut.

Viies platseebokontrollitud monoterapia uuringus (sh eakate uuringus) näidati kvetiapiini toimet piiranguteta raskete depressiivhäiretega populatsiooni ravis. Kahes adjunktiivse (täiendava) ravi uuringus patsientidel, kes ei reageerinud piisavalt vähemalt ühele algul määratud antidepressandile, näidati kvetiapiini korral statistiliselt olulist toimet võrreldes platseeboga. Relapside ennetamise uuringus (monoterapia) samuti piiranguteta raskete depressiivhäiretega populatsioonis, kuid pärast 14–26-nädalast avatud menetlusel tehtud ravi, randomiseeriti ravile reageerinud patsiendid kuni 52 nädalaks kvetiapiini- või platseeborühma. Näidati ka märkimisväärsed ja kliiniliselt olulisi tulemusi, mis rääkisid aktiivse ravi kasuks.

Olemasolevate andmete ja täiendava konsultatsiooni alusel kliiniliste neuroteaduste teadusliku nõuanderühmaga (SAG-CNS) leidis inimravimite komitee, et efektiivsust müügiloa hoidja esitatud näidustuse korral (st monoterapia raskete depressiooniepisoodidega patsientidel, keda ei saa sobivalt ravida alternatiivse antidepressantidega) ei olnud uuringutes selgelt hinnatud. Sihtpopulatsiooni ei ole uuritud platseebokontrollitud monoterapia uuringutes. Alternatiivsete antidepressantide võimalik parem ohutusprofiil oli takistuseks soovitud näidustuse positiivsele efektiivsuse ja ohutuse tasakaalule.

Sellest hoolimata märgiti toetavate kaudsete tõendite najal, et toimet võib eeldada pärast käesolevat või varasemat ühe või kahe antidepressandiga läbi viidud ravi ebaõnnestumist (ebapiisav ravivastus või talumatus). Seetõttu kaaluti võimalikku kasulikkust täiendava ravina.

Lühiajalise efektiivsuse korral, mida näidati kahes täiendava ravi uuringus patsientidel, kes ei reageerinud piisavalt esialgsele antidepressandi monoterapiale, oli tasakaal juba teadaoleva ohutusprofiiliga kvetiapiini kasuks. Inimravimite komitee nõustus, et kuigi puuduvad täiendava ravi pikaajalise efektiivsuse andmed, võib ekstrapoleerida relapside ennetamise monoterapia uuringu tulemusi.

Inimravimite komitee järeldas, et kvetiapiini kasutamisel on võimalik kasulik toime raskete depressiooniepisoodide täiendavas ravis raskete depressiivsete häiretega patsientidel, kes ei reageeri piisavalt antidepressandi monoterapiale.

Ohutus

Näidati, et raskete depressiivhäiretega populatsioonis on ohutusprofiil kooskõlas kvetiapiini juba tuntud ohutusprofiiliga teistel näidustustel.

Lühiajalistes monoterapia uuringutes näidati, et kvetiapiiniga ravitud patsientidel oli rohkem kõrvalnähte ja kõrvalnähtudest tingitud ravi katkestamise sagedus oli aktiivsete kontrollidega võrreldes suurem. Aktiivsed kontrollid olid selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid duloksetiin ja esitsitalopraam. Kvetiapiini kõige sagedamini esinenud kõrvalnähud olid suukuivus, sedatsioon ja unisus ning aktiivsete kontrollide sagedaimad kõrvalnähud olid iiveldus ja peavalu.

Üldine ohutusprofiil oli eakatel patsientidel sarnane noortel täiskasvanud patsientidel täheldatuga; samas täheldati suurema esinemissagedusega unisust, peapööritust ja ekstrapüramidaalsümptomeid (EPS).

Puuduvad aktiivselt kontrollitud pikaajalised ohutusuurinud raskete depressiivhäirete korral. Platseebokontrollitud randomiseeritud ravi katkestamise uuringute andmete väärtus on piiratud, sest patsientide arv väheneb aja jooksul. Sellest hoolimata märkis inimravimite komitee, et kõrvalnähtude profiil selle uuringu randomiseeritud faasis oli sarnane lühiajalistes uuringutes täheldatuga.

Inimravimite komitee järeldas, et täiendava ravi lühiajalistes uuringutes täheldatud ohutusprofiil oli sarnane sellega, mida näidati monoterapia korral. Samas nõustus komitee, et arvestades potentsiaalselt suure hulga võimalike kombinatsioonidega ja tuvastatud võimalike pikaajaliste ohutusprobleemidega (s.o metaboolsed muutused ja EPS-iga seotud juhud) on vaja täiendava ravi pikaajalisi ohutusuurinuid. Inimravimite komitee nõustus, et võimalikke pikaajalisi ohutusprobleeme saab käsitleda uuendatud hoiatustega ravimiteabes ning andmete kogumisega juba toimuvatest ja uutest müügiloo väljastamise järgsetest ohutusuuringutest, mis lisatakse uuendatud riskijuhtimiskavva.

Ülaltoodust lähtudes loeti ravimi Seroquel XR kasulikkuse ja riski suhe positiivseks raskete depressiooniepisoodide täiendava ravi korral raskete depressiivhäiretega patsientidel, kes ei reageeri piisavalt esialgsele antidepressandi monoterapiale müügiloo tingimuste kohaselt.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas müügiloa hoidja poolt komisjoni määruse (EÜ) nr 1084/2003 artikli 6 lõike 13 kohaselt esitatud esildist ravimi Seroquel XR ja sarnaste nimetuste kohta (vt I lisa);
- komitee arutas, kas on sobiv manustada ravimit Seroquel XR annuses 50–300 mg ööpäevas raske depressioonihäirega patsientide populatsioonile (välistades kasutamise esialgse ravimina) ja juhul, kui patsiente ei saa sobivalt ravida alternatiivsete antidepressantidega;
- komitee kaalus kõiki esitatud olemasolevaid andmeid kvetiapiini ohutuse ja efektiivsuse kohta;
- komitee leidis, et täiendava ravi jaoks on olulist toimet näidatud patsientidel, kes ei reageerinud ravile vähemalt ühe antidepressandiga. Kuigi pikaajalised efektiivsusandmed puuduvad, järeltas komitee, et võib ekstrapoleerida säilitusravi andmeid monoterapia uuringutest;
- komitee järeltas ka, et vaatamata pikaajaliste efektiivsusandmete puudumisele saab võimalikke pikaajalisi ohutusprobleeme (eelkõige metaboolsed muutused ja EPS-iga seotud juhud), sh kvetiapiini täiendava ravi võimalikke pikaajalisi ohutusprobleeme, sobivalt käsitleda andmete kogumisega juba toimuvatest ja uutest müügiloa väljastamise järgsetest ohutusuuringutest, mis lisatakse uuendatud riskijuhtimiskavva;
- komitee luges ravimi Seroquel XR kasulikkuse ja riski suhte positiivseks *raskete depressiooniepisoodide täiendava ravi korral raskete depressiivhäiretega patsientidel, kes ei reageerinud piisavalt esialgsele antidepressandi monoterapiale; täiendavalt kaaluti ravimi Seroquel ohutusprofiili;*
- komitee järeltas, et kvetiapiini ravimiinfo peab peegeldama praegust pikaajaliste andmete puudumist kvetiapiini kasutamise kohta *raskete depressiooniepisoodide täiendava ravina raskete depressiivhäiretega patsientidel, kes ei reageeri piisavalt esialgsele antidepressandi monoterapiale*, ning soovitas seetõttu teha parandusi ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavatesse lõikudesse,

soovitas inimravimite komitee muuta Seroquel XR ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiluba (müügilube), millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas, vastavalt IV lisas esitatud tingimustele.

LISA III

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 toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad 50 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)
SEROQUEL XR, 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad 150 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)
SEROQUEL XR, 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad 200 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)
SEROQUEL XR, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad 300 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)
SEROQUEL XR, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad 400 mg kvetiapiini (kvetiapiinfumaraadina)
INN. *Quetiapinum*

Abiained vt 6.1.

3. RAVIMVORM

SEROQUEL XR, 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on virsiku värvi ning ühele poolele on graveeritud "XR 50".
SEROQUEL XR, 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on valget värvi ning ühele poolele on graveeritud „XR 150“.
SEROQUEL XR, 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on kollast värvi ning ühele poolele on graveeritud "XR 200".
SEROQUEL XR, 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on helekollast värvi ning ühele poolele on graveeritud "XR 300".
SEROQUEL XR, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on valget värvi ning ühele poolele on graveeritud "XR 400".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skisofreenia ravi.
Skisofreenia säilitusravi retsidiivide ennetamiseks.
Bipolaarse häirega seotud mania episoodide ravi.
Bipolaarse häirega seotud depressiivsete episoodide ravi.
Bipolaarse häire säilitusravi retsidiivide ennetamiseks.
Depressiooni lisaravi, kui monoteeraapia antidepressandiga ei ole andnud optimaalset ravivastust (vt 5.1). Ravi alustades tuleb arvesse võtta Seroquel XR ohutusandmeid (vt 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 prolongeeritult vabastavaid tablette tuleb manustada üks kord ööpäevas,

ilma toiduta (vähemalt üks tund enne söögikorda). Tabletid tuleb tervena alla neelata, neid ei tohi poolitada, närida ega purustada.

Täiskasvanud

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

Bipolaarse häirega seotud depressiivsete episoodide ravi

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

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

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

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

Bipolaarse häire säilitusravi retsidiivide ennetamiseks

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

Depressiooni lisaravi

SEROQUEL XRi 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, esitsitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini ja venlafaksiinile – vt lõik 5.1) ja 50 mg/ööpäevas lühiajalistes monoravi uuringutes. Kõrgemate annuste kasutamisel suureneb risk kõrvaltoimete tekkeks. Raviarst peab veenduma, et raviks kasutatakse madalaimat efektiivset annust, alustades 50 mg/ööpäevas. Annuse tõstmine kõrgemaks kui 150 mg või 300 mg ööpäevas peab tuginema konkreetse patsiendi seisundi hindamisel.

Üleminek SEROQUEL tablettidelt SEROQUEL XR toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele

Patsiendid, kes saavad ravi kaks korda päevas ravimpreparaadiga SEROQUEL, võivad mugavama annustamise eesmärgil üle minna ravile SEROQUEL XR toimeainet prolongeeritult 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 raviannus madalam kui noorematel patsientidel. Kvetiapiini keskmine plasmakliirens oli eakatel langenud

30...50% võrreldes nooremate patsientidega. Eakatel tuleb ravi SEROQUEL XRiga alustada annusega 50 mg/ööpäevas. Annust tuleb iga päev suurendada 50 mg võrra kuni toimiva annuseni, sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest.

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 ja noorukid

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

Neerupuudulikkusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksapuudulikkusega patsiendid

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

4.3 Vastunäidustused

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

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

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

SEROQUEL XR on näidustatud skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooniga patsientidel, mistõttu tuleb tähelepanu pöörata ohutuslasele teabele, mis on seotud patsiendi diagnoosi ja manustatava annusega.

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

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

SEROQUEL XR ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed, mis toetaksid selle kasutamist antud vanuserühmas. Kliinilistes uuringutes on ilmnenu, et lisaks täiskasvanutel tuvastatud ohutusandmestikule (vt 4.8), tekkisid teatud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel (söögiisu tõus, prolaktiini seerumi taseme tõus ja ekstrapüramidaalsed sümptomid) ning teatati ühest kõrvaltoimest, mida varasemates täiskasvanuid hõlmanud uuringutes ei olnud tekkinud (vererõhu tõus). Lastel ja noorukitel on tekkinud ka kilpnäärme talitluse testides muutusi.

Lisaks ei ole uuritud pikaajalise ravi (enam kui 26 nädalat) ohutust ja mõju kasvule ja küpsemisele. Andmed pikaajalise mõju kohta kognitiivsele ja käitumuslikult arengule puuduvad.

Skisofreenia ja bipolaarse mania diagnoosiga lapsi ja noorukeid hõlmanud platseebo kontrolliga kliinilistes uuringutes ilmnas, et kvetiapiini rühmas esines sagedamini ekstrapüramidaalseid sümptomeid võrreldes kontrollrühmaga (vt 4.8).

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

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

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

Ka teised psühhiaatrilised seisundid, mida ravitakse SEROQUEL XRiga, 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 ilmnas riski tõus suitsidaalseks käitumiseks depressioonivastaste ravimite rühmas alla 25-aastastel patsientidel võrreldes platseeboga.

Koos medikamentoose 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 ilmnas 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.

Unisus ja pearinglus

Kvetiapiinravi on seostatud unisuse ja sellega seotud sümptomitega, nagu sedatsiooniga (vt 4.8). Bipolaarse depressiooniga ja depressiooniga patsiente hõlmanud kliinilistes uuringutes tekkis unisus tavaliselt ravi esimesel kolmel päeval ning oli tavaliselt kerge või mõõduka raskusega. Tugevat unisust kogevad bipolaarse häirega ja depressiooniga patsiendid võivad vajada sagedasemat kontakti arstiga vähemalt 2 nädala jooksul alates unisuse tekkimisest või seni kuni haigussümptomid kaovad ning võib mõelda ravi katkestamisele.

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.

Südameveresoonehaigused

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

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud venoosse tromboemboolia (VTE) juhtudest. Kuna

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

Krambihood

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

Ekstrapüramidaalsed sümptomid

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

Kvetiapiini kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või häiriv rahutus ja sundus liikumiseks, mis on tavaliselt seotud võimetusega liikumatult istuda või seista. Kõige tõenäolisemalt tekib see ravi esimestel nädalatel. Selliste sümptomite tekkimisel võib annuse tõstmine olla kahjulik.

Tardiivne düskineesia

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

Maliigne neuroleptiline sündroom

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

Raskekujuline neutropeenia

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

Koostoimed

Vt ka 4.5.

Kvetiapiini plasmakontsentratsioon võib oluliselt langeda tugevate maksaensüümide indutseerijate (nt karbamasepiin või fenütoiin) kaasuval manustamisel ning see võib mõjutada kvetiapiinravi efektiivsust. Maksaensüümide indutseerivaid ravimeid kasutaval patsiendil tuleb ravi SEROQUEL XRiga alustada ainult juhul, kui SEROQUEL XR ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski, mis tekib maksaensüümide indutseerija eemaldamisest. Oluline on, et kõik indutseerija suhtes asetleidvad muutused toimuvad järk-järgult ning vajadusel asendataks 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 (polüdüpsia, 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 4.8). Lipiidide taseme muutusi tuleb ravida vastavalt sellealastele ravijuhistele.

QT-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes ja kasutamisel vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes antud soovitudele, ei kaasne kvetiapiini kasutamisega püsiva QT-intervalli absoluutset pikenemist. Siiski ilmnes turuletulekujärgselt juhtumeid, kus üleannustamisel tekkis QT-intervalli pikenemine raviannuste juures (vt 4.8) ning üleannustamisel (vt 4.9). Nii nagu teiste antipsühhootikumidega, tuleb ka kvetiapiini määramisel samaaegselt teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega olla ettevaatlik kardiovaskulaarset haigust põdevate või teadaoleva perekondliku QT-intervalli pikenemisega patsientide puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka kvetiapiini samaaegsel määramisel kas teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega või neuroleptikumidega eakate, kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomiga, südamepuudulikkusega, südame hüpertroofiaga, hüpokaleemiaga või hüpomagnesemiaga patsientidele (vt 4.5).

Ravi katkestamine

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

Dementsusega seotud psühhosisega vanemaealised patsiendid

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

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

Düsfaagia

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

Lisateave

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

Laktoos

SEROQUEL XR tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga ei tohi SEROQUEL XRi kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kvetiapiini primaarselt kesknärvisüsteemile suunatud toime tõttu tuleb SEROQUEL XRi kasutada ettevaatusega, samaaegselt teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga.

Tsütokroom P450 alatüüp 3A4 on tähtsaim ensüüm, mis osaleb kvetiapiini metabolismis. Tervetel vabatahtlikel läbiviidud koostoitmete kliinilises uuringus põhjustas kvetiapiini (annuses 25 mg) samaaegne kasutamine ketokonasooli, CYP3A4 inhibiitoriga, 5...8-kordse tõusu kvetiapiini plasmakontsentratsiooni kõveraalusel pindalal (AUC). Seetõttu ei ole soovitatav kasutada kvetiapiini koos CYP3A4 inhibiitoritega. Kvetiapiini ei soovitata manustada koos greipfruudi 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 koostoitmega võib kaasneda plasmakontsentratsiooni langus, mis võib mõjutada SEROQUEL XR ravi efektiivsust. Kvetiapiini ja fenütoiini (mikrosomaalsete ensüümide indutseerija) samaaegne manustamine põhjustas kvetiapiini kliirensi suurenemise ligikaudu 450% võrra. Maksaensüümide indutseerivaid ravimeid kasutavatel patsientidel tuleb ravi SEROQUEL XRga alustada ainult juhul, kui SEROQUEL XR ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski, mis tekib maksaensüümide indutseerija eemaldamisest. Oluline on, et kõik indutseerija suhtes asetleidvad muutused toimuvad järk-järgult ning vajadusel asendatakse mitteindutseeriva ravimiga (nt naatriumvalproaat) (vt 4.4).

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

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

Kvetiapiini farmakokineetilised omadused tsimetidiiniga samaaegsel manustamisel ei muutunud.

Liitiumi farmakokineetilised omadused kvetiapiiniga samaaegsel manustamisel ei muutunud.

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

Formaalseid koostoitmete uuringuid enamkasutatavate kardiovaskulaarsete ravimitega ei ole läbi viidud.

QT-intervalli pikenemise oht suureneb kooskasutamisel järgmistele ravimitele: QT-intervalli pikendavad ravimid (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, arseentrioksiid, halofantriin, levometadüülatsetaat, mesoridasiin, tioridasiin, pimosiid, sparfloksatsiin, gatifloksatsiin, moksifloksatsiin, dolansetroonmesülaad, mefloквиин, sertindool, tsisapriid) ja elektrolüütide häireid põhjustavad ravimid.

4.6 Rasedus ja imetamine

Kvetiapiini ohutust ja efektiivsust inimese raseduse ajal ei ole tõestatud. Praeguseks ei ole loomkatsetes ilmnenud kahjulikke toimeid, võimalikku toimet loote silmadele ei ole uuritud. Seepärast võib SEROQUEL XRi kasutada raseduse korral ainult siis, kui sellest loodetav kasu õigustab võimalikku ohtu. Kui raseduse ajal oli kasutatud kvetiapiini, täheldati vastsündinutel võõrutusnähte.

Kvetiapiini rinnapiima imendumise määr on teadmata. Seepärast soovitatakse naistel vältida imetamist SEROQUEL XRI manustamise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemad kõrvalnähud kvetiapiini manustamisel on unisus, pearinglus, suukuivus, kergekujuline jõuetus, kõhukinnisus, tahhükardia, ortostaatiline hüpotensioon ja düspepsia.

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

Alljärgnevalt on loetletud kvetiapiini kasutamise ajal täheldatud kõrvaltoimed. Selles tabelis toodud kõrvaltoimed on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$).

Organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Sage ($> 1/100$, $< 1/10$)	Leukopeenia (1)
	Aeg-ajalt ($> 1/1000$, $< 1/100$)	Eosinofiilia, trombotsütopeenia
	Teadmata	Neutropeenia (1)
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Aeg-ajalt ($> 1/1000$, $< 1/100$) Väga harv ($< 1/10000$)	Ülitundlikkus Anafülaktiline reaktsioon (6)
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Väga harv ($< 1/10000$)	Suhkurtõbi (1,5,6)
<i>Endokriinsed häired:</i>	Sage ($> 1/100$, $< 1/10$)	Hüperprolaktineemia (17)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Sage ($> 1/100$, $< 1/10$)	Hirmuunenäod Suitsiidi ettekujutamine ja suitsidaalne käitumine (21)
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Väga sage ($\geq 1/10$)	Pearinglus (4, 18) Unisus (2, 18) Peavalu
	Sage ($> 1/100$, $< 1/10$)	Sünkoop (4, 18) Ekstrapüramidaalsed sümptomid (1, 22) Düsartria
	Aeg-ajalt ($> 1/1000$, $< 1/100$)	Krambid (1) Rahutute jalgade sündroom Tardiivne düskineesia (1,6)
<i>Silma kahjustused:</i>	Sage ($> 1/100$, $< 1/10$)	Nägemise hägunemine
<i>Südame häired:</i>	Sage ($> 1/100$, $< 1/10$)	Tahhükardia (4)
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Sage ($> 1/100$, $< 1/10$)	Ortostaatiline hüpotensioon (4, 18)
	Harv ($> 1/10000$, $< 1/1000$)	Venoosne tromboemboolia (1)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Sage ($> 1/100$, $< 1/10$)	Nohu
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage ($> 1/100$, $< 1/10$)	Suukuivus Kõhukinnisus Düspepsia
	Aeg-ajalt ($> 1/1000$, $< 1/100$)	Düsfaagia (9)

<i>Maksa-sapiteede häired:</i>	Harv (> 1/10000, <1/1000)	Ikterus (6) Hepatiit (6)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Väga harv (<1/10000)	Angioödeem (6) Stevens-Johnsoni sündroom (6)
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Harv (> 1/10000, <1/1000)	Priapism Galaktorröa
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Väga sage ($\geq 1/10$)	Ravi katkestamise sümptomid (1, 11)
	Sage (>1/100, <1/10)	Kerge väsimus Perifeerne turse
	Harv (> 1/10000, <1/1000)	Maliigne neuroleptiline sündroom (1)
<i>Uuringud:</i>	Väga sage ($\geq 1/10$)	Triglütseriidide kontsentratsiooni tõus veres (12) Üldkolesterooli (peamiselt LDL-kolesterooli) tõus veres (13) HDL-kolesterooli langus veres (19) Kehakaalu tõus (10)
	Sage (>1/100, <1/10)	Maksa transaminaaside (ALT, AST) kontsentratsiooni suurenemine seerumis (3) Neutrofiilide arvu langus (7)
	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Gamma-GT kontsentratsiooni tõus veres (3) Trombotsüütide väärtuse langus (15) QT-intervalli pikenemine (1, 14, 20)
	Harv (> 1/10000, <1/1000)	Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus (16)

- (1) vt 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel.
- (2) Unisus võib ilmuda esimesel kahel ravinädalal ja üldiselt möödub ravi jätkudes.
- (3) Mõnedel kvetiapiini kasutanud patsientidest on täheldatud seerumi transaminaaside (ALT, AST) või gamma-GT kontsentratsiooni asümptomaatilist tõusu veres. Selline tõus möödus enamasti kvetiapiini kasutamise lõpetamisel.
- (4) Nagu ka teiste α_1 -adrenoretseptoreid blokeerivate omadustega antipsühhootikumide kasutamisel, võib kvetiapiiniga kaasneda pearingluse, tahhükardia ja mõnedel patsientidel teadvusekaotusega kulgev ortostaatiline hüpotensioon, eriti ravi alguses ravimi tiitrimise perioodil (vt 4.4).
- (5) Olemasoleva suhkurtõve süvenemist on esinenud väga harva.
- (6) Loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb ainult turuletulekujärgsetel andmetel kvetiapiini koheselt vabastavate tablettide osas.
- (7) Kolme uuringurühmaga platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes SEROQUEL XRiga, kus osalesid patsiendid, kelle neutrofiilide lähteväärtus veres oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, langes neutrofiilide arv vähemal ühel korral alla $1,5 \times 10^9/l$ 1,5%-l patsientidest SEROQUEL XRi rühmas, 1,5%-l SEROQUELi rühmas ja 0,8%-l platseebo rühmas.
- (8) Vähemalt ühel korral leitud veresuhkru väärtus üle 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) (ilma söömata) või üle 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) (eelnevalt söönud patsiendil).
- (9) Düsfagia sageduse tõus kvetiapiini rühmas võrreldes kontrollrühmaga ilmnes ainult bipolaarse depressiooni kliinilistes uuringutes.
- (10) Kehakaalu tõus $\geq 7\%$. Esineb tavaliselt täiskasvanutel esimestel ravinädalatel.
- (11) Ägeda faasi monoravi ja kontrolliga kliinilistes uuringutes, milles hinnati ravi katkestamise sümptomeid, ilmnesid järgmised katkestamise sümptomid: unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus,

oksendamise, peeringlus ja ärrituvus. Nende reaktsioonide sagedus vähenes oluliselt ühe nädala jooksul pärast ravi katkestamist.

(12) 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.

(13) 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 patsientide keskmine muutus oli 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l)

(14) vt tekst allpool

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

(16) Kliiniliste uuringute kõrvaltoimete teatiste alusel vere kreatiinfosfokinaasi tõus mitte seotud neuroleptilise maliigse sündroomiga.

(17) Prolaktiini tase (> 18 -aastased patsiendid): > 20 mcg/l ($> 869,56$ pmol/l) meestel; > 30 mcg/l ($> 1304,34$ pmol/l) naistel sõltumata ajahetkest.

(18) Võib põhjustada kukkumisi.

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

(20) Patsientide sagedus, kellel ilmnes QT nihe väärtustelt < 450 msek väärtustele ≥ 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.

(21) Suitsiidi ettekujutamist ja suitsidaalset käitumist on ilmnenu SEROQUEL XR ravi ajal või vahetult peale ravi lõpetamist (vt 4.4 ja 5.1).

(22) vt 5.1

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.

Kilpnäärme hormooni tasemed

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

Lapsed ja 10...17-aastased noorukid

Ülalkirjeldatud täiskasvanutel ilmnenu kõrvaltoimed võivad ilmned ka lastel ja noorukitel.

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

Kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($> 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($> 1/1000$, $< 1/100$), harv ($> 1/10000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$).
Ainevahetus- ja toitumishäired: Väga sage: söögiisu tõus
Uuringud: Väga sage: prolaktiini tõus (1), vererõhu tõus (2)
Närvisüsteemi häired: Väga sage: ekstrapüramidaalsümptomid (3)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: Sage: Ärrituvus (4)

(1)- Prolaktiini tase (< 18 -aastastel patsientidel): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) noormeestel; > 26 $\mu\text{g/l}$ ($> 1130,428$ pmol/l) tütarlastel sõltumata ajahetkest. Prolaktiini taseme tõus > 100 $\mu\text{g/l}$ ilmnes vähem kui 1% patsientidest.

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

tõus >20 mmHg (süstoolne) või >10 mmHg (diastoolne) sõltumata ajahetkest.

(3)- vt 5.1

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

4.9 Üleannustamine

Üksikjuhul on teatatud 13,6-grammise üleannuse võtmisele järgnenud surmast kliinilise uuringu ajal. Turuletuleku järgselt on teatatud 6 g üleannuse võtmisele järgnenud surmast. Siiski on ägedate üleannustamiste korral patsiendid jäänud elama kuni 30 g kvetiapiini manustamisel. Turuletuleku järgse kogemuse põhjal esineb väga harva ainult kvetiapiini üleannusest tingitud surma-, kooma- või QTc-pikenemise juhte.

Teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel võib risk üleannustamisega seotud toimete tekkimisele olla tõusnud (vt 4.4).

Üldiselt kuuluvad registreeritud üleannustamise nähtude hulka ravimi teadaolevate farmakoloogiliste toimete tugevnemist väljendavad sümptomid nagu unisus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon.

Kvetiapiinile ei ole spetsiifilist antidooti. Raskekujulise mürgistuse korral tuleb kaaluda mitme ravimi koostoime võimalust ning sel juhul soovitatakse intensiivravi, k.a hapnikravi ning ventilatsiooni tagamine ning südameveresoonkonna seisundi püsiv jälgimine ja toetus. Üleannuse imendumise ennetamist ei ole uuritud, kaaluda tuleks maoloputust (teadvuseta patsiendi korral pärast intubeerimist) ning aktiivsõe ja kõhulahtisti koosmanustamist.

Hoolikas meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma kuni patsiendi paranemiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AH04

Toimemehhanism

Kvetiapiin on atüüpiline antipsühhootiline aine. Kvetiapiin ning selle aktiivne metaboliit plasmast - norkvetiapiin toimivad laia skaalasse neuromediaatorite retseptoreisse. Kvetiapiin ja norkvetiapiin ilmutavad kõrgemat afiinsust serotoniini (5HT₂) ja dopamiini D₁- ja D₂-retseptorite suhtes ajus. Kvetiapiini kliinilise antipsühhootilise efektiivsuse ja samaaegse madala ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete esinemissageduse aluseks peetakse retseptorite antagonismi kombinatsiooni, kusjuures 5HT₂-retseptorite suhtes on selektiivsus suurem kui D₂-retseptorite suhtes. Norkvetiapiin omab lisaks ka kõrget afiinsust norepinefriini transporteri (NET) suhtes. Kvetiapiinil ja norkvetiapiinil on kõrge afiinsus ka histamiinergiliste ja adrenergiliste α₁-retseptorite suhtes, samal ajal kui afiinsus adrenergiliste α₂-retseptorite suhtes on madalam. Kvetiapiin ei oma märgatavat afiinsust muskariin- või bensodiasepiini retseptorite suhtes.

Farmakodünaamiline toime

Kvetiapiini efektiivsus on kinnitust leidnud antipsühhootilist aktiivsust uurivates, nt tingitud hoidumise katsetes. Ravim pärsib dopamiini retseptorite agonistide toimet mõõdetuna nii käitumuslikult kui elektrofüsioloogiliselt ja suurendab dopamiini metaboliitide kontsentratsiooni, mis on 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. Kroonilisel manustamisel on kvetiapiin näidanud selektiivsust limbilise süsteemi suhtes, põhjustades depolariseerivat blokaadi A10 mesolimbilises, mitte aga A9 nigrostriataalses

dopamiinisaldavates neuronites.

Nii pärast akuutset kui ka kroonilist manustamist avaldab kvetiapiin minimaalsed düstoonilist kalduvust haloperidooliga sensibiliseeritud või ravim-naaiivsetel *Cebus* ahvidel. (Vt 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 SEROQUELilt SEROQUEL XR-le ülemineku uuringus ambulatoorsetel kliiniliselt stabiilsetel skisofreeniahaigetel. Esmaseks tulemusnäitajaks kontrollitud uuringus oli PANSS skaala punktisumma muutus võrreldes algtasemega. SEROQUEL XR 400, 600 ning 800 mg/ööpäevas andsid statistiliselt olulise psühhoosi 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 tekke risk 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 ilmnunud ohutusega seotud lisaleide. Täpsemalt, ekstrapüramidaalsümptomite ja kehakaalutõusuga seotud juhtude arv ei tõusnud SEROQUEL XR pikaajalisema ravi jooksul.

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

Bipolaarne häire

Kahes monoteraapia uuringus keskmise raskusega ja raskete mania episoodidega patsientide hulgas oli SEROQUEL mania sümptomite vähendamisel platseebost parem. SEROQUEL XR oluline efektiivsus võrreldes platseeboga ilmnis ka 3-nädalases lisauuringus. SEROQUEL XR annus oli vahemikus 400...800 mg/ööpäevas ning keskmine annus oli ligikaudu 600 mg/ööpäevas. Andmed SEROQUELi kohta manustatuna koos liitumpreparaadi 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 ilmnunud.

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

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

Ühes pikaajalises (ravi kestus kuni kaks aastat) retsidiivide ennetamise uuringus, mis viidi läbi mania, segatüüpi ja depressiooni episoodide patsientide hulgas, leiti, et kvetiapiin pikendas aega misiganes meeleoluhäireni (mania, segatüüpi või depressioon) paremini kui platseebo I tüüpi bipolaarse häirega patsientidel. Meeleoluhäirega patsientide hulk oli 91 (22,5%) kvetiapiini rühmas, 208 (51,5%) platseebo rühmas ning 95 (26,1%) liitiumravi rühmas. Kvetiapiinile ravivastuse andnud patsientide kohta ilmnas, 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 (amitriptüliin, bupropioon, tsitalopraam, duloksetiin, esitsitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin või venlafaksiin), ilmnas, 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 ilmnas, 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 platseebole (skisofreenia: 7,8% kvetiapiini ja 8,0% kontrollrühmas; bipolaarne mania: 11,2% kvetiapiini ja 11,4% kontrollrühmas). Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid bipolaarse

depressiooni 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.

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 psühhooisiga vanemaealiste patsientide seas teostatud platseebokontrolliga uuringutes ei erinenud haigestumus ajuveresoontega seotud kõrvaltoimetes kvetiapiini- ning platseeborühma vahel.

Kõikides kontrollitud kliinilistes monoterapia uuringutes langes neutrofiilide väärtus alla $1,5 \times 10^9/l$ 1,72%-l patsientidest, kelle algne neutrofiilide väärtus oli vähemalt $1,5 \times 10^9/l$, võrreldes 0,73%-ga kontrollrühmas. Kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi enne protokollil laiendamist sätestusega, et patsiendid, kelle ravist tulenev neutrofiilide väärtus oli alla $1,0 \times 10^9/l$, eemaldatakse uuringust, langes vähemalt üks kord neutrofiilide väärtus alla $0,5 \times 10^9/l$ 0,21%-l patsientidest SEROQUELi rühmas ning 0%-l kontrollrühmas. Neutrofiilide väärtus langes vahemikku $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ 0,75%-l patsientidest SEROQUELi rühmas ning 0,11%-l kontrollrühmas.

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

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

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

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

ravivastuse määra nii mania kui skisofreenia puhul.

Selles vanuserühmas puuduvad andmed toime säilitamise ja retsidiivide ennetamise kohta.

26-nädalasest avatud lühiajaliste uuringute pikendusfaasist (n=380 patsienti), milles kasutati SEROQUELi paindlikku annustamist (400-800 mg/ööpäevas), saadi täiendavaid ohutusandmeid. Lastel ja noorukitel teatati vererõhu tõusust; lastel ja noorukitel ilmnes söögiisu tõus, ekstrapüramidaalsed sümptomid ja prolaktiini seerumi taseme tõus sagedamini kui täiskasvanud patsientidel (vt 4.4 ja 4.8).

Ekstrapüramidaalsed sümptomid

Lühiajalises platseebo kontrolliga monoraviuuringus noorukitest skisofreenia patsientidel (13...17-aastased) oli ekstrapüramidaalsümptomite summeeritud sagedus 12,9% kvetiapiini rühmas ning 5,3% platseebo rühmas, kuigi üksikute kõrvaltoimete (nt akatiisia, treemor, ekstrapüramidaalne häire, hüpokineesia, rahutus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, lihasjäikus, düskineesia) summeeritud sagedus ei ületanud 4,1% üheski ravirühmas. Lühiajalises platseebo kontrolliga monoravi uuringus lastest ja noorukitest bipolaarse mania patsientidel (10...17-aastased) oli ekstrapüramidaalsümptomite summeeritud sagedus 3,6% kvetiapiini rühmas ning 1,1% platseebo rühmas. Pikaajalises avatud skisofreenia ja bipolaarse mania uuringus oli ravi ajal ilmnenu EPS summeeritud sagedus 10%.

Kehakaalu tõus

Pediaatriliste patsientide (10...17-aastased) lühiajalistes kliinilistes uuringutes, võtsid $\geq 7\%$ oma kehakaalus juurde 17% kvetiapiinravi saanud patsientidest ja 2,5% platseebot saanutest. Pikaajaliste kasvuga seotud muutuste sedastamiseks kasutati standardhälvet 0,5 ja enam kehamassiindeksi algväärtusest kliiniliselt olulise muutuse mõõdikuna; 18,3% kvetiapiinravi vähemalt 26 nädalat saavatest patsientidest täitsid selle kriteeriumi.

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Pediaatrilistel skisofreenia patsientidel (<18-aastased) läbiviidud lühiajalistes platseebo kontrolliga kliinilistes uuringutes oli suitsiidiga seotud sündmuste sagedus 1,4% (2/147) kvetiapiini rühmas ja 1,3% (1/75) platseebo rühmas. Pediaatrilistel bipolaarse mania patsientidel (<18-aastased) läbiviidud lühiajalistes platseebo kontrolliga kliinilistes uuringutes oli suitsiidiga seotud sündmuste sagedus 1,0% (2/193) kvetiapiini rühmas ja 0% (0/90) platseebo rühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kvetiapiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Prolongeeritud vabanemine tabletist põhineb geelmaatriksi tehnoloogial, mille puhul seedetraktis tableti pinnale moodustuv geelikiht võimaldab toimeaine kontrollitud vabanemise. SEROQUEL XR manustamisel saabub kvetiapiini ja norkvetiapiini maksimaalne plasma kontsentratsioon ligikaudu 6 tundi pärast manustamist (T_{max}). Aktiivse metaboliidi norkvetiapiini maksimaalne molaarne kontsentratsioon pärast tasakaalu-kontsentratsiooni saavutamist moodustab 35% kvetiapiini omast.

Kvetiapiini ja norkvetiapiini farmakokineetika on lineaarne ja proportsionaalne annustega kogu soovitatavate annuste vahemikus (kuni 800 mg üks kord päevas). Üks kord päevas manustatud SEROQUEL XR kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) on võrreldav kaks korda päevas manustatava 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%-le ning 20%-le. Madala rasvasisaldusega toit seevastu C_{max} ja AUC-väärtusi ei mõjutanud. SEROQUEL XRi on soovitatav manustada üks kord päevas ilma toiduta.

Jaotumine

Kvetiapiin seondub ligikaudu 83% ulatuses plasmavalkudega.

Metabolism

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

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

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

Eliminatsioon

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

Patsientide erirühmad

Sugu

Kvetiapiini farmakokineetika on meestel ja naistel sarnane.

Vanemaealised patsiendid

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

Neerupuudulikkus

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

Maksapuudulikkus

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

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

Farmakokineetilised andmed pärinevad 9 10...12-aastaselt lapselt ning 12 noorukilt, kes said kvetiapiini säilitusravi (SEROQUEL) annuses 400 mg kaks korda ööpäevas. Pärast tasakaalu-kontsentratsiooni saavutamist sarnanes kvetiapiini plasma kontsentratsioon lastel ja noorukitel (10...17-aastased) täiskasvanute omale, kuigi C_{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

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

uuringutes ei ole siiski veel kinnitust leidnud:

Rottidel ilmnes pigmendi depositsioon kilpnäärmes; makaakidel kilpnäärme rakkude follikulaarne hüpertroofia, plasma T₃ taseme langus, hemoglobiini kontsentratsiooni langus, valge- ja punaliblede hulga vähenemine; koertel läitse hägustumine ja kaed.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumtsitraat

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Hüpromelloos

Kate

Hüpromelloos

Makrogool

Titaandioksiid

Kollane raudoksiid 50, 200 ja 300 mg tablettides

Punane raudoksiid 50 mg tablettides

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Ei vaja eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Tableti suurus	Karbi sisu	Blister
50, 150, 200, 300 ja 400 mg tabletid	10 tabletti	1 blister, mis sisaldab 10 tabletti
	30 tabletti	3 blisterit, mis sisaldavad 10 tabletti
	50 tabletti	10 blisterit, mis sisaldavad 5 tabletti
	50 tabletti	5 blisterit, mis sisaldavad 10 tabletti
	60 tabletti	6 blisterit, mis sisaldavad 10 tabletti
	100 tabletti	10 blisterit, mis sisaldavad 10 tabletti
	100 tabletti	100 blisterit, mis sisaldavad 1

		tableti
--	--	---------

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamis- ja käsitlemisjuhend

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****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. Edasist infot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
60 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}
<{tel}>
<{fax}>

<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

seroquel xr 50 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

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. Edasist infot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
60 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}
<{tel}>
<{fax}>

<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

seroquel xr 150 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp****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. Edasist infot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
60 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}
<{tel}>

<{fax}>
<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

seroquel xr 200 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

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. Edasist infot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
60 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}
<{tel}>

<{fax}>
<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

seroquel xr 300 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp****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. Edasist infot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
60 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}
<{tel}>

<{fax}>
<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

seroquel xr 400 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Seroquel XR 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Quetiapinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

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

Kvetiapiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage, palun, nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud isiklikult teile ja seda ei tohi anda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

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. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON SEROQUEL XR JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

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

- skisofreenia. Skisofreeniat põdevad patsiendid võivad kuulda või tunnetada tegelikkuses mitte asetleidvaid hääli või sündmusi, neil võivad esineda meelepetted või nad võivad olla ebataavaliselt kahtlustavad, ärevad, segaduses, pinges, tunnetada süütunnet või depressiooni.
- mania. Mania korral inimesed tunnevad ülemäärast erutust, ülevust, ängistust, entusiasmi või hüperaktiivsust või nad võivad käituda süüdimatult, sealhulgas agressiivselt või purustavalt.
- depressioon. Depressiooni korral inimesed tunnevad kurbust või masendust, süütunnet, energia puudumist, söögiisu kadumist ja unehäireid.

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

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

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE SEROQUEL XRi KASUTAMIST

Ärge kasutage Seroquel XRi:

- kui olete ülitundlik (allergiline) kvetiapiini või Seroquel XRi mõne koostisosa suhtes;
- 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.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Seroquel XR:

- kui lähete haiglasse, teavitage meditsiinipersonali sellest, et kasutate Seroquel XRi.

Rääkige oma arstile:

- kui teil on terviseprobleeme
- kui teil on madal või kõrge vererõhk või kui teil on olnud ajurabandus
- kui teil või mõnel teie lähisugulasel on olnud probleeme südamerütmiga või on südamehaigus või probleemid südamega või kui te kasutate ravimeid, mis võivad mõjutada teie südamerütmi
- kui teil on kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroom.
- kui teil on vere elektrolüütide häired (hüpokaleemia või hüpomagneemia)
- kui teil on maksaprobleeme
- kui te teate, et valgete vereliblede hulk teie veres on olnud madal. See võis, kuid ei pruukinud olla põhjustatud ravimitest
- kui teil on kunagi esinenud krambid
- kui te olete vanemaealine, kellel on diagnoositud dementsust (ajutalitluse halvenemist). Sel juhul ei tohiks Seroquel XR kasutada, kuna Seroquel XR võib suurendada ajurabanduse tekkeohtu ning üksikjuhtudel surmaohtu.
- 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:

- palavik, tugev lihasjäikus, higistamine või teadvuse hägunesimine (maligne neuroleptiline sündroom). Vaja võib minna kohest arstiabi.
- kontrollile mittealluvad tõmbused, eriti näos või keeles.
- pearinglus või tugev unisus. See võib suurendada kukkumiskiriski eakatel patsientidel.

Need tervisehäired võivad olla tingitud seda tüüpi ravimist.

Seroquel XR ja teiste sama tüüpi ravimitega teostatud kliiniliste uuringutes täheldati vanemaealistel dementsust ja käitumishäireid põdevatel patsientidel tõusnud suremuse riski. Seroquel XR ei ole registreeritud nendel näidustustel kasutamiseks.

Suitsiidimõtted (enesetapumõtted) ja depressiooni või muu haiguse halvenemine

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 kulub alati tükk aega enne, kui see toimima hakkab, tavaliselt kaks nädalat, aga ka rohkem. Need mõtted tekivad tõenäolisemalt siis, kui te olete noor täiskasvanu. Kliinilistest uuringutest pärit teave on näidanud, et antidepressante kasutataval psühhiaatriliste häiretega alla 25-aastastel noortel täiskasvanutel on tõusnud risk suitsiidimõteteks ja/või enesetapule suunatud käitumiseks.

Ükskõik millal teil tekivad mõtted enese vigastamisest või tapmisest, 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 neil paluda endale öelda, kui nende meelest teie depressioon või haigus lähevad halvemaks või kui nad on mures mingite muutuste pärast teie käitumises.

Kliinilistes uuringutes Seroqueliga on täheldatud veresuhkru väärtuste tõusu ja hüperglükeemiat (kõrge veresuhkur). Samuti on aeg-ajalt teatatud suhkurtõvest. Kui teil on risk suhkurtõve tekkeks (näiteks siis, kui kellelgi teie sugulasest on suhkurtõbi või kui teil olid raseduse ajal kõrged veresuhkru väärtused), rääkige sellest oma arstile. Kui teil on diagnoositud suhkurtõbe, tuleb teie veresuhkru väärtusi jälgida ägenemise diagnoosimiseks.

Seroquel XR kasutataval patsientidel võib kehakaal tõusta. Te peaksite koos oma arstiga kehakaalu regulaarselt kontrollima.

Kasutamine koos teiste ravimitega:

Palun teavitage oma arsti, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kindlasti peab teie arst teadma, kui kasutate või olete kasutanud ravimeid järgmiste haiguste ravimiseks:

- ärevus, depressioon
- epilepsia (ravimid nagu fenütoiin või karbamasepiin)
- kõrge vererõhk
- HIV-nakkus (ravimid nagu proteaasi inhibiitorid)

Kui te ei ole kindel, küsige oma arstilt. Rääkige oma arstile, kui te kasutate või olete järgnevat ravimite kasutamist lõpetamas:

- rifampitsiin (tuberkuloosi ravim)
- barbituraadid (unetuse ravimid)
- ketokonasool (seenhaiguste ravim)
- erütromütsiin (antibiootikum)
- tioridasiin ja teised neuroleptikumid (psühhooosi 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)
- sparfloksatsiin, gatifloksatsiin, moksifloksatsiin (antibiootikumid)
- tsisapriid (seedetrakti motoorikahäirete ravim)
- dolasetron (iivelduse ja oksendamisevastane ravim)
- meflokiin (malaariaravim)
- ritonaviir ja teised proteaasi inhibiitorite rühma kuuluvad ravimid (HIV-i ja AIDS-i ravimid)

Palun pange tähele, et ülalpool mainitu võib puudutada ka ravimeid, mida olete kasutanud mõne aja eest.

Seroquel XRi kasutamine koos toidu ja joogiga:

- Toit võib mõjutada Seroquel XR imendumist ja seetõttu võtke oma tabletid sisse vähemalt üks tund enne söögikorda või magamaminekut.
- Olge ettevaatlik sellega, kui palju alkoholi te joote. See on vajalik seetõttu, et Seroquel XR ja alkoholi kombinatsioon võib teid muuta uniseks.
- Ärge jooge greipfruudi mahla, kui te võtate Seroquel XRi. See võib mõjutada ravimi toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või soovite rasestuda või kui te toidate last rinnapiimaga, rääkige sellest oma arstile enne Seroquel XR ravi alustamist. 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.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine:

Seroquel XR võib teid uniseks muuta. Unisus võib tablettide manustamist jätkates kaduda. Ka sellisel juhul ei tohiks te autot juhtida ja seadmetega töötada enne, kui teate, kuidas ravim teid mõjutab.

Ravi katkestamine:

Seroquel XR ravi järsu katkestamise järel võib teil tekkida unetus, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, pearinglus või ärrituvus. Soovitav on ravi katkestada järk-järgult. Ärge katkestage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

Laktoos

Seroquel XR sisaldab laktoosi. Patsiendid harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga ei tohi Seroquel XRi kasutada.

3. KUIDAS SEROQUEL XRi KASUTADA

Järgige oma arsti juhiseid, millal ja kuidas tablette võtta. Kui kahtlete milleski, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt. 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;
- 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.

Maksatalitluse häired

Kui teil on maksaprobleeme, võib arst teie annust muuta.

Eakad patsiendid

Kui te olete eakas, võib arst teie annust muuta.

Alla 18-aastased lapsed ja noorukid

Seroquel XRI ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Seroquel XRI tabletid on saadaval erinevates tugevustes ja vastavalt sellele on neil erinev värvus. Seetõttu ärge imestage, kui ostetavad tabletid on aeg-ajalt erinevat värvi.

Kui te kasutate Seroquel XRI rohkem, kui ette nähtud:

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

Kui te unustate Seroquel XRI kasutada:

Kui olete ühe manustamiskorra unustanud, võtke ravim niipea, kui see teile meenub, kuid ärge kunagi võtke kahte annust korraga. Järgnevad annused võtke tavalise manustamisskeemi alusel.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

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

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga või minge lähimasse haiglasse, kui teil esineb ükskõik milline järgnevalt loetletud kõrvaltoimetest. Need kõrvaltoimed on harvad, kuid neid on mõnikord esinenud psüühiliste haiguste ravimite manustamisel:

- väga tugev unisus
- teadvuse hägunemine
- krambid
- priapism (pikaajaline ja valulik erektsioon)

Niipea kui võimalik, informeerige oma arsti, kui allpool loetletud kõrvaltoimed teid häirivad:

Väga sagedased kõrvaltoimed (esinemissagedus enam kui ühel inimesel kümnest, kes ravimit kasutavad):

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

- suukuivus
- ravi katkestamise sümptomid (st sümptomid, mis ilmuvad ravimi Seroquel XR katkestamise järel), mille alla kuuluvad oksendamine, iiveldus, peavalu, kõhulahtisus, unetus ja ärrituvus (need haigusnähud kaovad tavaliselt ühe nädala jooksul pärast ravimi Seroquel XR viimase annuse võtmist)
- kehakaalu tõus.

Sagedased kõrvaltoimed (esinemissagedus vähem kui ühel inimesel kümnest, kes ravimit kasutavad):

- südamepekslemine
- kõhukinnisus
- seedehäired
- nõrkustunne (võib põhjustada kukkumist)
- käte või jalgade turse
- kaalutõus, peamiselt ravi esimestel nädalatel
- minestushood
- ninakinnisus
- madal vererõhk seisvas asendis, võib põhjustada pearinglust või minestustunnet (võib põhjustada kukkumist)
- nägemise hägunemine
- veresuhkru väärtuste tõus
- hirmuunenäod
- ebanormaalsed liigutused. Nende hulka kuuluvad liigutuste alustamise raskus, värisemine, rahutuse või jäikuse tunne lihastes (ilma valuta)
- kõne- ja hääldamisraskus
- söögiisu suurenemine
- ärrituvus
- enesetapumõtted, depressiooni süvenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinemissagedus ühel kuni kümnel inimesel 1000-st, kes ravimit kasutavad):

- ülitundlikkusreaktsioonid, millega võib kaasneda nahalööve ja -turse
- krambid
- rahutute jalgade sündroom
- neelamisraskus
- tahtele allumatud liigutused, peamiselt näos või keeles.

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinemissagedus vähem kui ühel inimesel 1000-st, kes ravimit kasutavad):

- palavik
- pikaajaline kurguvalu või suuhaavandid
- väga tugev unisus
- lihasjäikus
- vererõhu tõus või südamepekslemine
- hingamise kiirenemine
- teadvuse hägunemine
- naha ja silmavalgete kollasus (ikterus)
- priapism (pikaajaline valulik erektsioon)
- rinnanäärmete turse ja ootamatu eritis rinnast
- 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.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (vähem kui ühel inimesel kümnest tuhandest, kaasa arvatud üksikjuhud):

- olemasoleva suhkurtõve ägenemine
- maksapõletik
- raske lööve, villid või punased laigud nahal
- anafülaktiline reaktsioon

- naha kiire turse, tavaliselt silmade, huulte ja kurgu piirkonnas (angioödeem).

Seroquel XRi manustamisega võivad kaasneda ka vereanalüüsis ilmnevad kõrvaltoimed:

- valgete vereliblede hulga vähenemine. Need muutused tavaliselt kaovad pärast ravimi manustamise katkestamist
- eosinofiilia, mis kujutab endast üht kindlat tüüpi vererakkude hulga suurenemist, kaasneb vahel allergiliste reaktsioonidega
- maksaensüümide aktiivsuse tõus vereplasmas, mis kaob Seroquel XRi manustamise jätkamisel
- rasva ainevahetuse häired, millele viitavad teatud rasvade (triglütseriidide ja kolesterooli) hulga muutused veres
- lihastest vabanenud kreatiinfosfokinaasi hulga suurenemine veres.
- veresuhkru väärtuste tõus.

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

Lapsed ja noorukid

Täiskasvanutel esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida ka lastel ja noorukitel.

Järgnevat kõrvaltoimet on täheldatud ainult lastel ja noorukitel:

Väga sagedased kõrvaltoimed (enam kui ühel inimesel kümnest):
-vererõhu tõus.

Järgnevad kõrvaltoimed võivad lastel ilmned sagedamini kui täiskasvanute seas:

Väga sagedased kõrvaltoimed (enam kui ühel inimesel 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;
- ebanormaalne lihaste liikuvus. Siia hulka kuuluvad raskused liigutuse alustamisel, rappumine, rahutus või valutu lihasjäikus.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. SEROQUEL XRi SÄILITAMINE

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ei vaja eritingimusi. Ärge kasutage Seroquel XRi pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Seroquel XR, 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg või 400 mg sisaldab:

Toimeaine on kvetiapiin. Tablett sisaldab kvetiapiinfumaraati, mis vastab 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg või 400 mg kvetiapiinile.

Abiained: tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumtsitraat, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, hüpromelloos. Tableti kate: makrogool, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (50 mg tablettides), kollane raudoksiid (50, 200 ja 300 mg tablettides).

Kuidas Seroquel XR välja näeb ja pakendi sisu

Kõik toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on kapslikujulised ja märgistatud XR ja vastava tugevusega. 50 mg tabletid on virsikuvärvi; 150 mg tabletid on valget värvi; 200 mg tabletid on kollast värvi; 300 mg tabletid on helekollast värvi; 400 mg tabletid on valget värvi.

Kõikidele tugevustele on registreeritud pakendi suurused 10, 30, 50, 60 ja 100 tk.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja:

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Käesolev ravim on registreeritud EL liikmesmaades järgmiste nimedega:

LIIKMESRIIK	RAVIMI NIMI
Austria	Seroquel XR
Belgia	Seroquel XR
Bulgaaria	Seroquel XR
Küpros	Seroquel XR
Tshehhi Vabariik	Seroquel Prolong
Taani	Seroquel Prolong
Eesti	Seroquel XR
Soome	Seroquel Prolong
Saksamaa	Seroquel Prolong
Kreeka	Seroquel XR
Ungari	Seroquel XR
Island	Seroquel Prolong
Iirimaa	Seroquel XR
Itaalia	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Läti	Seroquel XR
Leedu	Seroquel XR
Luxembourg	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}

IV LISA
MÜÜGILOA TINGIMUSED

Riikide pädevad asutused, mida koordineerib viiteliikmesriik, tagavad, et müügiloa hoidjad täidavad järgmisi tingimusi.

- Müügiloa hoidjad uuendavad järgmiste toimuvate müügiloa väljastamise järgsete ohutusuuringute protokolle, et koguda ravimi Seroquel XR pikaajalisi ohutusandmeid raskete depressiivhäiretega patsientidel:
 - ravi määramise muudatuste jälgimise (M-PEM) uuring;
 - üldarstide uuringute andmebaasi (GPRD) uuring.

Muudetud protokollid tuleb esitada viiteliikmesriigile kahe kuu jooksul pärast inimravimite komitee arvamuse esitamist selle esildismenetluse kohta.

- Müügiloa hoidjad korraldavad järgmised müügiloa väljastamise järgsed ohutusuuringud raskete depressiivhäiretega patsientidel, et täiendavalt iseloomustada ravimi Seroquel XR pikaajalist ohutust ja kasutamist, sh eriravi tingimustes:
 - Rootsi andmete ühendamise uuring (SE-RLS) kokkulepitud protokoll järgi. Protokoll tuleb esitada viiteliikmesriigile kahe kuu jooksul pärast inimravimite komitee arvamuse esitamist selle esildismenetluse kohta.
 - Uus Euroopa Liidu mitme riigi ravimite kasutamise uuring (EU DUS) kokkulepitud protokoll järgi. Protokoll tuleb esitada viiteliikmesriigile kahe kuu jooksul pärast inimravimite komitee arvamuse esitamist selle esildismenetluse kohta.
- Riskijuhtimiskava uuendatud versioon tuleb esitada 30. septembriks 2010 kooskõlas ravimi Seroquel XR perioodilise ohutusuaruande iga-aastase esitamisega ja vastavalt ülal loetletud tingimustele.