

**PIELIKUMS I**

**ZĀĻU NOSAUKUMS, ZĀĻU FORMA, STIPRUMS, IEVADIŠANAS VEIDS,  
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPASNIEKS DALĪBVALSTĪS**

<b><u>Dalībvalsts ES/ EEZ</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadišanas veids</u></b>
AT - Austrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
AT - Austrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
AT - Austrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
AT - Austrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
AT - Austrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
BE - Beļģija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged- release tablets	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
BE - Beļģija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
BE - Beļģija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
BE - Beļģija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi

<b><u>Dalībvalsts ES/ EEZ</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadišanas veids</u></b>
BE - Beļģija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
CY - Kipra	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged- release tablets	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
CY - Kipra	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
CY - Kipra	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
CY - Kipra	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
DE - Vācija	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
DE - Vācija	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
DE - Vācija	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
DE - Vācija	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi

<b><u>Dalībvalsts ES/ EEZ</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadišanas veids</u></b>
DE - Vācija	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
DK - Dānija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
DK - Dānija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
DK - Dānija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
DK - Dānija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
DK - Dānija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
EL - Grieķija	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 50 mg	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
EL - Grieķija	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 150 mg	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
EL - Grieķija	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 200 mg	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi

<b><u>Dalībvalsts ES/ EEZ</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Pieškirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadīšanas veids</u></b>
EL - Grieķija	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 300 mg	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
EL - Grieķija	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 400 mg	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
ES- Spānija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
ES- Spānija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
ES- Spānija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
ES- Spānija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi

<b><u>Dalībvalsts ES/ EEZ</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadišanas veids</u></b>
ES- Spānija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
FI - Somija	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
FI - Somija	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
FI - Somija	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
FI - Somija	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
FI - Somija	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
IS - Īslande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
IS - Īslande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi

<b><u>Dalībvalsts</u></b> <b><u>ES/ EEZ</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības</u></b> <b><u>īpašnieks</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadišanas veids</u></b>
IS - Īslande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
IS - Īslande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
IS - Īslande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
IE - Īrija	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged- release tablets	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
IE - Īrija	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
IE - Īrija	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
IE - Īrija	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
IE - Īrija	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
LU - Luksemburga	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged- release tablets	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi

<b><u>Dalībvalsts ES/ EEZ</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadišanas veids</u></b>
LU - Luksemburga	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
LU - Luksemburga	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
LU - Luksemburga	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
LU - Luksemburga	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged- release tablets	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi



<b><u>Dalībvalsts ES/ EEZ</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadīšanas veids</u></b>
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
NL - Nīderlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 50 mg prolonged- release tablets	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
NL - Nīderlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
NL - Nīderlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
NL - Nīderlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
NL - Nīderlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
NO- Norvēģija	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
NO- Norvēģija	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi

<b><u>Dalībvalsts ES/ EEZ</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadišanas veids</u></b>
NO- Norvēģija	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
NO- Norvēģija	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
NO- Norvēģija	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
PL - Polija	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
PL - Polija	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
PL - Polija	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
PL - Polija	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi

<b><u>Dalībvalsts ES/ EEZ</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Pieškirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadišanas veids</u></b>
PL - Polija	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
PT - Portugāle	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
PT - Portugāle	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
PT - Portugāle	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
PT - Portugāle	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
PT - Portugāle	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi

<b><u>Dalībvalsts ES/ EEZ</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Ievadīšanas veids</u></b>
SE - Zviedrija	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
SE - Zviedrija	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
SE - Zviedrija	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
SE - Zviedrija	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi
SE - Zviedrija	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Ilgstošās darbības tabletes	Iekšķīgi

## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA KOPSAVILKUMA  
UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS GROZĪJUMIEM, KO IESNIEDZA EIROPAS ZĀĻU  
AĢENTŪRA**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### VISPĀRĒJAIS KOPSAVILKUMA ZINĀTNISKAIS NOVĒRTĒJUMS ATTIECĪBĀ UZ *SEROQUEL XR* UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀLĒM (skatīt I pielikumu)

*Quetiapine* [kvetiapīns] ir atipisks antipsihotisks līdzeklis, kas kopā ar tā aktīvo metabolītu - *norquetiapine* mijiedarbojas ar vairākiem neiromediatoru receptoriem. Kas attiecas uz citiem antipsihotiskiem līdzekļiem, precīzs kvetiapīna darbības mehānisms nav zināms, taču receptora antagonisma apvienojums ar augstāku selektivitāti attiecībā uz serotonīnu 5HT<sub>2</sub> saistībā ar dopamīna D<sub>2</sub> receptoriem var pastiprināt tā psihotropisko iedarbību un garastāvokļa stabilizēšanas īpašības.

*Seroquel* [serokvels] (kvetiapīna fumarāts), ilgstošas iedarbības tabletes (*XR*) devās 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg un 400 mg, ir reģistrēts Eiropas Savienībā, izmantojot savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru, un indicēts:

- šizofrēnijas ārstēšanai, ieskaitot recidīvu profilaksi šizofrēnijas pacientiem, kuru stāvoklis ir stabilizēts ar *Seroquel XR*.
- vidēji smagu un smagu mānijas epizožu ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā.
- smagu depresīvu epizožu ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā.
- atkārtotu slimības epizožu novēršanai pacientiem ar bipolāriem traucējumiem un pacientiem, kuriem mānijas vai depresīvu epizožu ārstēšana ar kvetiapīnu ir bijusi iedarbīga.

2009. gada 15. maijā visas dalībvalstis noraidīja pieteikumu izdarīt II tipa izmaiņas *Seroquel XR* reģistrācijas apliecībā (NL/H/156/08-011/II/058), ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ), *Astra Zeneca AB*, izmantojot savstarpējās atzīšanas procedūru (*MRP*), lai iekļautu atkārtotu epizožu ārstēšanu pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem (*MDD*), izslēdzot šo zāļu kā sākotnējās ārstēšanas līdzekļa izmantošanu kā arī izmantošanu tādos gadījumos, kad pacientiem nav iedarbīga ārstēšana ar alternatīviem antidepresantiem.

2009. gada 22. maijā reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1084/2003 6. panta 13. punktu, lūdzot Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (*CHMP*) izskatīt, vai ir piemēroti ieviest *Seroquel XR* devu 50 – 300 mg/dienā pacientiem ar smagiem depresīviem traucējumiem, izslēdzot izmantošanu sākotnējai ārstēšanai un izmantojot gadījumos, kad pacientiem nav iedarbīga ārstēšana ar alternatīviem antidepresantiem.

Pārskatīšanas procedūras laikā *CHMP* atkārtoti izvērtēja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus savstarpējās atzīšanas II tipa izmaiņu pieteikumā, reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveida un mutiskajos paskaidrojumos papildus iesniegto informāciju.

#### **Efektivitāte**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza sešus monoterapijas pētījumus un divus papildinošās terapijas pētījumus.

Piecos monoterapijas pētījumos ar placebo kontroli (ieskaitot pētījumu gados vecākiem pacientiem) tika pierādīta kvetiapīna iedarbība neierobežotam pacientu skaitam ar smagiem depresijas traucējumiem. Divos adjunktīvās (papildinošās) terapijas pētījumos pacientiem, kas bija neadekvāti reaģējuši uz vismaz vienu sākotnēji izmantotu antidepresantu, tika konstatēta statistiski un klīniski būtiska kvetiapīna iedarbība salīdzinājumā ar placebo. Epizožu atkārtotā novēršana pētījumā (monoterapija) arī neierobežotai pacientu grupai ar smagiem depresīviem traucējumiem, bet pēc 14 līdz 26 nedēļas ilgas atklātas terapijas pētījuma, dalībnieki saskaņā ar nejaušās izlases principu tika atlasīti līdz 52 nedēļu ilgas kvetiapīna vai placebo terapijas turpināšanai, un tika konstatēti nozīmīgi un klīniski būtiski rezultāti par labu aktīvajai terapijai.

*CHMP*, pamatojoties uz pieejamajiem datiem un pēc konsultācijām ar klīniskās neiroloģijas zinātnisko konsultatīvo grupu (SAG-CNS), uzskatīja, ka iedarbīgums terapeitiskajām indikācijām, kādas bija pieteicis reģistrācijas apliecības īpašnieks, t.i. monoterapija pacientiem ar atkārtotām smagām depresijas epizodēm, kuras nav iespējams efektīvi ārstēt ar alternatīviem antidepresantiem, veiktajos pētījumos nav skaidri izpētīts. Mērķa grupa nav izpētīta monoterapijas pētījumos ar placebo kontroli,

un alternatīvo antidepresantu potenciāli labāks drošuma profils neļauj pierādīt iedarbīguma un drošuma pozitīvu līdzsvaru attiecībā uz norādīto indikāciju.

Tomēr tika atzīmēts, ka netieši pierādījumi norāda uz to, ka iedarbīgums varētu būt sagaidāms pēc patreizējas vai iepriekšējas neveiksmīgas (nepietiekams iedarbīgums vai nepanesība) ārstēšanas ar vienu vai diviem antidepresantiem. Tāpēc papildinošā terapija tika uzskatīta kā potenciālais ieguvums.

Īstermiņa iedarbīgums, kas tika pierādīts divos papildinošās terapijas pētījumos pacientiem ar neatbilstošu reakciju uz sākotnējo antidepresanta monoterapiju, uzrādīja pozitīvu līdzsvaru ar jau zināmo kvetiapīna drošuma profilu. Turklāt, neskatoties uz to, ka tika atzīts datu trūkums par ilgtermiņa iedarbīgumu, izmantojot papildinošo terapiju, *CHMP* piekrita rezultātu ekstrapolācijai no monoterapijas atkārtotu epizožu novēršanas pētījuma.

*CHMP* secināja, ka pastāv potenciāls ieguvums no kvetiapīna kā papildinošās terapijas lietošanas nopietnu depresijas epizožu ārstēšanai pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem, kam nebija sasniegta optimāla atbildes reakcija uz antidepresanta monoterapiju.

### **Drošums**

Tika konstatēts, ka drošuma profils pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem ir līdzīgs jau zināmajam kvetiapīna drošuma profilam citu indikāciju gadījumā.

Īstermiņa monoterapijas pētījumi parādīja, ka pacientiem, kurus ārstēja ar kvetiapīnu, bija vairāk negatīvu reakciju un augstāks atteikumu līmenis, salīdzinot ar aktīvu kontroli – selektīvu serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru - *duloxetine* un *escitalopram*. Visbiežāk novērotās negatīvās reakcijas, lietojot kvetiapīnu, bija sausa mute, sedācija un miegainība, bet aktīvas kontroles gadījumā visbiežāk tika novēroti slikta dūša un galvassāpes.

Vispārējais drošuma profils gados vecākiem pacientiem bija līdzīgs drošuma profilam jaunākiem pieaugušiem pacientiem; tomēr tika novēroti biežāki miegainības, reiboņu un ekstrapiramidālo simptomu (EPS) gadījumi.

Nav pieejami aktīvi kontrolēti ilgtermiņa dati pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem, un placebo kontrolētie nejaušas izlases atteikumu dati ir ar ierobežotu vērtību sakarā ar laika gaitā samazinājušos pacientu skaitu. Neskatoties uz to, *CHMP* atzīmēja, ka negatīvo reakciju modelis šī pētījuma nejaušas izlases fāzē ir līdzīgs modelim īstermiņa pētījumos.

*CHMP* secināja, ka drošuma profils papildinošajai terapijai īstermiņa pētījumos ir līdzīgs drošumam, kāds pierādīts attiecībā uz monoterapiju. Tomēr komiteja vienojās, ka papildinošajai terapijai ilgtermiņa drošums ir nepieciešams, ņemot vērā potenciāli lielo iespējamo kombināciju skaitu un potenciālās noteiktās bažas saistībā ar ilgtermiņa drošumu (t.i. metaboliskās izmaiņas un ar EPS saistītie notikumi). *CHMP* piekrita, ka potenciālās bažas par ilgtermiņa drošumu varētu risināt, izmantojot atjaunotus brīdinājumus zāļu informācijā, kā arī apkopojot datus no jau notiekošajiem un jaunajiem, pēc reģistrācijas drošuma pētījumiem (*PASS*), kas tiks iekļauti jaunajā riska pārvaldības plānā.

Pamatojoties uz šeit norādīto, *Seroquel XR* kā papildinošās terapijas smagu depresijas epizožu ārstēšanai pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem, kam nebija sasniegta optimāla atbildes reakcija uz sākotnējo antidepresanta monoterapiju, ievērojot reģistrācijas apliecības izsniegšanas nosacījumus, ieguvuma un riska attiecību uzskata par pozitīvu.

## PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA KOPSAVILKUMA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS GROZĪJUMIEM

Ievērojot, ka

- Komiteja izskatīja pieteikumu, kas iesniegts saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1084/2003 6. panta 13. punktu, attiecībā par *Seroquel XR* un radniecīgo nosaukumu zālēm, un ko ierosinājis reģistrācijas apliecības īpašnieks (skatīt I pielikumu).
- *CHMP* izskatīja, vai ir piemēroti ieviest *Seroquel XR* devu 50 – 300 mg/dienā pacientiem ar smagiem depresīviem traucējumiem, izslēdzot izmantošanu sākotnējai ārstēšanai un izmantojot gadījumos, kad pacientiem nav iedarbīga ārstēšana ar alternatīviem antidepresantiem.
- Komiteja izskatīja visus pieejamos iesniegtos datus par kvetiapīna drošumu un iedarbīgumu.
- *CHMP* atzina, ka attiecībā uz papildinošo terapiju atbilstoša iedarbība ir pierādīta pacientiem, kas nav reaģējuši uz vismaz vienu antidepresanta terapiju. Neskatoties uz to, ka nav ilgtermiņa datu par iedarbīgumu, komiteja secināja, ka ir pieļaujams ekstrapolēt uzturošās terapijas datus no monoterapijas pētījumiem.
- *CHMP* tāpat arī secināja, ka, neskatoties uz to, ka nav datu par ilgtermiņa drošumu, potenciālās bažas par ilgtermiņa drošumu (jo īpaši, metaboliskajām izmaiņām, ar EPS saistītiem notikumiem), ieskaitot potenciāli iespējamās kvetiapīna kā papildinošās terapijas kombinācijas, var risināt, apkopojot datus jau notiekošajos un jaunajos pēcreģistrācijas drošuma pētījumos, kas tiks iekļauti aktualizētajā Riska pārvaldības plānā.
- *CHMP* secināja, ka *Seroquel XR* kā papildinošās terapijas smagu depresijas epizožu ārstēšanai pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem, kam bijusi zemāka par optimālo reakcija uz sākotnējo antidepresanta monoterapiju, ievērojot *Seroquel* drošuma profilu, ieguvuma un riska attiecība ir pozitīva.
- *CHMP* secināja, ka zāļu aprakstā par kvetiapīnu ir jāatspoguļo tas, ka nav ilgtermiņa datu par kvetiapīnu kā papildinošo terapiju smagu depresijas epizožu ārstēšanā pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem, kam nebija sasniegta optimāla atbildes reakcija ir bijusi zemāka uz sākotnējo antidepresanta monoterapiju, un tāpēc rekomendēja veikt grozījumus atbilstīgajās zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas sadaļās.

*CHMP* ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecībā(s), attiecībā uz kurām *Seroquel XR* un radniecīgo nosaukumu zāļu apraksta kopsavilkums un lietošanas instrukcija ir izklāstīti III pielikumā (skatīt I pielikumu), un atbilstīgi IV pielikumā izklāstītajiem nosacījumiem.



## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA KOPSAVILKUMA  
UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS GROZĪJUMIEM, KO IESNIEDZA EIROPAS ZĀĻU  
AĢENTŪRA**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### VISPĀRĒJAIS KOPSAVILKUMA ZINĀTNISKAIS NOVĒRTĒJUMS ATTIECĪBĀ UZ *SEROQUEL XR* UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀLĒM (skatīt I pielikumu)

*Quetiapine* [kvetiapīns] ir atipisks antipsihotisks līdzeklis, kas kopā ar tā aktīvo metabolītu - *norquetiapine* mijiedarbojas ar vairākiem neiromediatoru receptoriem. Kas attiecas uz citiem antipsihotiskiem līdzekļiem, precīzs kvetiapīna darbības mehānisms nav zināms, taču receptora antagonisma apvienojums ar augstāku selektivitāti attiecībā uz serotonīnu 5HT<sub>2</sub> saistībā ar dopamīna D<sub>2</sub> receptoriem var pastiprināt tā psihotropisko iedarbību un garstāvokļa stabilizēšanas īpašības.

*Seroquel* [serokvels] (kvetiapīna fumarāts), ilgstošas iedarbības tabletes (*XR*) devās 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg un 400 mg, ir reģistrēts Eiropas Savienībā, izmantojot savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru, un indicēts:

- šizofrēnijas ārstēšanai, ieskaitot recidīvu profilaksi šizofrēnijas pacientiem, kuru stāvoklis ir stabilizēts ar *Seroquel XR*.
- vidēji smagu un smagu mānijas epizožu ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā.
- smagu depresīvu epizožu ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā.
- atkārtotu slimības epizožu novēršanai pacientiem ar bipolāriem traucējumiem un pacientiem, kuriem mānijas vai depresīvu epizožu ārstēšana ar kvetiapīnu ir bijusi iedarbīga.

2009. gada 15. maijā visas dalībvalstis noraidīja pieteikumu izdarīt II tipa izmaiņas *Seroquel XR* reģistrācijas apliecībā (NL/H/156/08-011/II/058), ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ), *Astra Zeneca AB*, izmantojot savstarpējās atzīšanas procedūru (*MRP*), lai iekļautu atkārtotu epizožu ārstēšanu pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem (*MDD*), izslēdzot šo zāļu kā sākotnējās ārstēšanas līdzekļa izmantošanu kā arī izmantošanu tādos gadījumos, kad pacientiem nav iedarbīga ārstēšana ar alternatīviem antidepresantiem.

2009. gada 22. maijā reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1084/2003 6. panta 13. punktu, lūdzot Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (*CHMP*) izskatīt, vai ir piemēroti ieviest *Seroquel XR* devu 50 – 300 mg/dienā pacientiem ar smagiem depresīviem traucējumiem, izslēdzot izmantošanu sākotnējai ārstēšanai un izmantojot gadījumos, kad pacientiem nav iedarbīga ārstēšana ar alternatīviem antidepresantiem.

Pārskatīšanas procedūras laikā *CHMP* atkārtoti izvērtēja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus savstarpējās atzīšanas II tipa izmaiņu pieteikumā, reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveida un mutiskajos paskaidrojumos papildus iesniegto informāciju.

#### **Efektivitāte**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza sešus monoterapijas pētījumus un divus papildinošās terapijas pētījumus.

Piecos monoterapijas pētījumos ar placebo kontroli (ieskaitot pētījumu gados vecākiem pacientiem) tika pierādīta kvetiapīna iedarbība neierobežotam pacientu skaitam ar smagiem depresijas traucējumiem. Divos adjunktīvās (papildinošās) terapijas pētījumos pacientiem, kas bija neadekvāti reaģējuši uz vismaz vienu sākotnēji izmantotu antidepresantu, tika konstatēta statistiski un klīniski būtiska kvetiapīna iedarbība salīdzinājumā ar placebo. Epizožu atkārtotā novēršana pētījumā (monoterapija) arī neierobežotai pacientu grupai ar smagiem depresīviem traucējumiem, bet pēc 14 līdz 26 nedēļas ilgas atklātas terapijas pētījuma, dalībnieki saskaņā ar nejaušās izlases principu tika atlasīti līdz 52 nedēļu ilgas kvetiapīna vai placebo terapijas turpināšanai, un tika konstatēti nozīmīgi un klīniski būtiski rezultāti par labu aktīvajai terapijai.

*CHMP*, pamatojoties uz pieejamajiem datiem un pēc konsultācijām ar klīniskās neiroloģijas zinātnisko konsultatīvo grupu (SAG-CNS), uzskatīja, ka iedarbīgums terapeitiskajām indikācijām, kādas bija pieteicis reģistrācijas apliecības īpašnieks, t.i. monoterapija pacientiem ar atkārtotām smagām depresijas epizodēm, kuras nav iespējams efektīvi ārstēt ar alternatīviem antidepresantiem, veiktajos pētījumos nav skaidri izpētīts. Mērķa grupa nav izpētīta monoterapijas pētījumos ar placebo kontroli,

un alternatīvo antidepresantu potenciāli labāks drošuma profils neļauj pierādīt iedarbīguma un drošuma pozitīvu līdzsvaru attiecībā uz norādīto indikāciju.

Tomēr tika atzīmēts, ka netieši pierādījumi norāda uz to, ka iedarbīgums varētu būt sagaidāms pēc patreizējas vai iepriekšējas neveiksmīgas (nepietiekams iedarbīgums vai nepanesība) ārstēšanas ar vienu vai diviem antidepresantiem. Tāpēc papildinošā terapija tika uzskatīta kā potenciālais ieguvums.

Īstermiņa iedarbīgums, kas tika pierādīts divos papildinošās terapijas pētījumos pacientiem ar neatbilstošu reakciju uz sākotnējo antidepresanta monoterapiju, uzrādīja pozitīvu līdzsvaru ar jau zināmo kvetiapīna drošuma profilu. Turklāt, neskatoties uz to, ka tika atzīts datu trūkums par ilgtermiņa iedarbīgumu, izmantojot papildinošo terapiju, *CHMP* piekrita rezultātu ekstrapolācijai no monoterapijas atkārtotu epizožu novēršanas pētījuma.

*CHMP* secināja, ka pastāv potenciāls ieguvums no kvetiapīna kā papildinošās terapijas lietošanas nopietnu depresijas epizožu ārstēšanai pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem, kam nebija sasniegta optimāla atbildes reakcija uz antidepresanta monoterapiju.

### **Drošums**

Tika konstatēts, ka drošuma profils pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem ir līdzīgs jau zināmajam kvetiapīna drošuma profilam citu indikāciju gadījumā.

Īstermiņa monoterapijas pētījumi parādīja, ka pacientiem, kurus ārstēja ar kvetiapīnu, bija vairāk negatīvu reakciju un augstāks atteikumu līmenis, salīdzinot ar aktīvu kontroli – selektīvu serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru - *duloxetine* un *escitalopram*. Visbiežāk novērotās negatīvās reakcijas, lietojot kvetiapīnu, bija sausa mute, sedācija un miegainība, bet aktīvas kontroles gadījumā visbiežāk tika novēroti slikta dūša un galvassāpes.

Vispārējais drošuma profils gados vecākiem pacientiem bija līdzīgs drošuma profilam jaunākiem pieaugušiem pacientiem; tomēr tika novēroti biežāki miegainības, reiboņu un ekstrapiramidālo simptomu (EPS) gadījumi.

Nav pieejami aktīvi kontrolēti ilgtermiņa dati pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem, un placebo kontrolētie nejaušas izlases atteikumu dati ir ar ierobežotu vērtību sakarā ar laika gaitā samazinājušos pacientu skaitu. Neskatoties uz to, *CHMP* atzīmēja, ka negatīvo reakciju modelis šī pētījuma nejaušas izlases fāzē ir līdzīgs modelim īstermiņa pētījumos.

*CHMP* secināja, ka drošuma profils papildinošajai terapijai īstermiņa pētījumos ir līdzīgs drošumam, kāds pierādīts attiecībā uz monoterapiju. Tomēr komiteja vienojās, ka papildinošajai terapijai ilgtermiņa drošums ir nepieciešams, ņemot vērā potenciāli lielo iespējamo kombināciju skaitu un potenciālās noteiktās bažas saistībā ar ilgtermiņa drošumu (t.i. metaboliskās izmaiņas un ar EPS saistītie notikumi). *CHMP* piekrita, ka potenciālās bažas par ilgtermiņa drošumu varētu risināt, izmantojot atjaunotus brīdinājumus zāļu informācijā, kā arī apkopojot datus no jau notiekošajiem un jaunajiem, pēc reģistrācijas drošuma pētījumiem (*PASS*), kas tiks iekļauti jaunajā riska pārvaldības plānā.

Pamatojoties uz šeit norādīto, *Seroquel XR* kā papildinošās terapijas smagu depresijas epizožu ārstēšanai pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem, kam nebija sasniegta optimāla atbildes reakcija uz sākotnējo antidepresanta monoterapiju, ievērojot reģistrācijas apliecības izsniegšanas nosacījumus, ieguvuma un riska attiecību uzskata par pozitīvu.

## PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA KOPSAVILKUMA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS GROZĪJUMIEM

Ievērojot, ka

- Komiteja izskatīja pieteikumu, kas iesniegts saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1084/2003 6. panta 13. punktu, attiecībā par *Seroquel XR* un radniecīgo nosaukumu zālēm, un ko ierosinājis reģistrācijas apliecības īpašnieks (skatīt I pielikumu).
- *CHMP* izskatīja, vai ir piemēroti ieviest *Seroquel XR* devu 50 – 300 mg/dienā pacientiem ar smagiem depresīviem traucējumiem, izslēdzot izmantošanu sākotnējai ārstēšanai un izmantojot gadījumos, kad pacientiem nav iedarbīga ārstēšana ar alternatīviem antidepresantiem.
- Komiteja izskatīja visus pieejamos iesniegtos datus par kvetiapīna drošumu un iedarbīgumu.
- *CHMP* atzina, ka attiecībā uz papildinošo terapiju atbilstoša iedarbība ir pierādīta pacientiem, kas nav reaģējuši uz vismaz vienu antidepresanta terapiju. Neskatoties uz to, ka nav ilgtermiņa datu par iedarbīgumu, komiteja secināja, ka ir pieļaujams ekstrapolēt uzturošās terapijas datus no monoterapijas pētījumiem.
- *CHMP* tāpat arī secināja, ka, neskatoties uz to, ka nav datu par ilgtermiņa drošumu, potenciālās bažas par ilgtermiņa drošumu (jo īpaši, metaboliskajām izmaiņām, ar EPS saistītiem notikumiem), ieskaitot potenciāli iespējamās kvetiapīna kā papildinošās terapijas kombinācijas, var risināt, apkopojot datus jau notiekošajos un jaunajos pēcreģistrācijas drošuma pētījumos, kas tiks iekļauti aktualizētajā Riska pārvaldības plānā.
- *CHMP* secināja, ka *Seroquel XR* kā papildinošās terapijas smagu depresijas epizožu ārstēšanai pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem, kam bijusi zemāka par optimālo reakcija uz sākotnējo antidepresanta monoterapiju, ievērojot *Seroquel* drošuma profilu, ieguvuma un riska attiecība ir pozitīva.
- *CHMP* secināja, ka zāļu aprakstā par kvetiapīnu ir jāatspoguļo tas, ka nav ilgtermiņa datu par kvetiapīnu kā papildinošo terapiju smagu depresijas epizožu ārstēšanā pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem, kam nebija sasniegta optimāla atbildes reakcija ir bijusi zemāka uz sākotnējo antidepresanta monoterapiju, un tāpēc rekomendēja veikt grozījumus atbilstīgajās zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas sadaļās.

*CHMP* ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecībā(s), attiecībā uz kurām *Seroquel XR* un radniecīgo nosaukumu zāļu apraksta kopsavilkums un lietošanas instrukcija ir izklāstīti III pielikumā (skatīt I pielikumu), un atbilstīgi IV pielikumā izklāstītajiem nosacījumiem.

**PIELIKUMS III**

**ZĀĻU APRAKSTS, MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Seroquel XR 50 mg ilgstošās darbības tabletes  
Seroquel XR 150 mg ilgstošās darbības tabletes  
Seroquel XR 200 mg ilgstošās darbības tabletes  
Seroquel XR 300 mg ilgstošās darbības tabletes  
Seroquel XR 400 mg ilgstošās darbības tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Seroquel XR 50 mg satur 50 mg kvetiapīna (*quetiapinum*) (kvetiapīna fumarāta veidā).  
Palīgviela: katra tablete satur 119 mg bezūdens laktozes.

Seroquel XR 150 mg satur 150 mg kvetiapīna (*quetiapinum*) (kvetiapīna fumarāta veidā).  
Palīgviela: katra tablete satur 71 mg bezūdens laktozes.

Seroquel XR 200 mg satur 200 mg kvetiapīna (*quetiapinum*) (kvetiapīna fumarāta veidā).  
Palīgviela: katra tablete satur 50 mg bezūdens laktozes.

Seroquel XR 300 mg satur 300 mg kvetiapīna (*quetiapinum*) (kvetiapīna fumarāta veidā).  
Palīgviela: katra tablete satur 47 mg bezūdens laktozes.

Seroquel XR 400 mg satur 400 mg kvetiapīna (*quetiapinum*) (kvetiapīna fumarāta veidā).  
Palīgviela: katra tablete satur 15 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tabletes.

Seroquel XR 50 mg tabletes: dzeltensārtas, kurām vienā pusē iegravēts uzraksts "XR 50".

Seroquel XR 150 mg tabletes: baltas, kurām vienā pusē iegravēts uzraksts "XR 150".

Seroquel XR 200 mg tabletes: dzeltenas, kurām vienā pusē iegravēts uzraksts "XR 200".

Seroquel XR 300 mg tabletes: gaiši dzeltenas, kurām vienā pusē iegravēts uzraksts "XR 300".

Seroquel XR 400 mg tabletes: baltas, kurām vienā pusē iegravēts uzraksts "XR 400".

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Seroquel XR ir indicēts:

- šizofrēnijas ārstēšanai, tai skaitā
  - recidīvu profilaksei pacientiem ar stabilu šizofrēniju, kuri saņem balstterapiju ar Seroquel XR.
- bipolāru traucējumu ārstēšanai:
  - vidēji smagu un smagu mānijas lēkmju terapija bipolāru traucējumu gadījumā;
  - smagu depresijas epizožu terapija bipolāru traucējumu gadījumā;
  - recidīvu profilakse pacientiem ar bipolāriem traucējumiem, kuru mānijas vai depresijas epizodes pakļaujas kvetiapīna terapijai.
- smagu depresijas epizožu papildterapijai pacientiem ar rekurentiem depresīviem traucējumiem, kuriem bijusi suboptimāla atbildes reakcija pret antidepresantu monoterapiju

(skatīt apakšpunktu 5.1). Pirms sākt ārstēšanu, ārstam jānovērtē Seroquel XR risks un ieguvumi (skatīt apakšpunktu 4.4).

## **4.2 Devas un lietošanas veids**

Katrai indikācijai ir atšķirīga devu lietošanas shēma. Tāpēc jānodrošina, lai pacienti saņemtu skaidru informāciju par viņu traucējumam atbilstošu devu.

Seroquel XR jālieto vienu reizi dienā atsevišķi no ēdienreizes. Tabletes jānorij veselas, tās nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai saberzt.

### **Pieaugušiem:**

#### **Šizofrēnijas terapija un vidēji smagu un smagu mānijas epizožu ārstēšana bipolāru traucējumu gadījumā**

Seroquel XR jānozīmē vismaz 1 stundu pirms ēšanas. Dienas deva terapijas sākumā 1. dienā ir 300 mg, 2. dienā – 600 mg. Ieteicamā dienas deva ir 600 mg, kaut gan, ja klīniski pamato, devu var palielināt līdz 800 mg dienā. Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un no tā, kā pacients panes preparātu, deva jāpielāgo efektīvo devu robežās, kas ir no 400 mg līdz 800 mg dienā. Šizofrēnijas balstterapijas gadījumā devas korekcijas nav nepieciešamas.

#### **Depresijas epizožu ārstēšana bipolāru traucējumu gadījumā**

Seroquel XR jālieto vienu reizi dienā pirms gulētiešanas.

Kopējā dienas deva pirmajās 4 ārstēšanas dienās ir 50 mg (1. dienā), 100 mg (2. dienā), 200 mg (3. dienā) un 300 mg (4. dienā). Ieteicamā dienas deva ir 300mg. Klīniskos pētījumos nav konstatēta papildus labvēlīga ietekme grupā, kas saņēma 600 mg dienā, salīdzinot ar 300 mg grupu (skatīt apakšpunktu 5.1). Atsevišķiem pacientiem var būt piemērota 600 mg deva. Devas virs 300 mg jānozīmē ārstiem ar pieredzi bipolāru traucējumu ārstēšanā. Ja ir aizdomas par toleranci, klīniskajos pētījumos konstatēts, ka atsevišķiem pacientiem var apsvērt devas samazināšanu līdz minimāli 200 mg.

#### **Bipolāro traucējumu recidīvu profilakse**

Pacientiem, kuri uz Seroquel XR ir reaģējuši akūtu bipolāru traucējumu terapijas laikā, Seroquel XR terapija jāturpina lietojot to pašu devu. Seroquel XR devu, atkarīgi no konkrētā pacienta klīniskās atbildes reakcijas un panesības, var pielāgot robežās no 300 mg līdz 800 mg dienā. Uzturošai terapijai ir svarīgi lietot mazāko efektīvo devu.

#### **Smagu depresijas epizožu papildterapijai pie rekurentiem depresīviem traucējumiem**

Seroquel XR jālieto pirms naktsmiera. Dienas deva ārstēšanas sākumā ir 50 mg 1. un 2. dienā un 150 mg 3. un 4. dienā. Antidepresīvā iedarbība īstermiņa papildterapijas pētījumos tika novērota ar 150 un 300 mg dienā (kopā ar amitriptilīnu, bupropionu, citalopramu, duloksetīnu, escitalopramu, fluoksetīnu, paroksetīnu, sertralīnu un venlafaksīnu – skatīt apakšpunktu 5.1) un ar 50 mg dienā īstermiņa monoterapijas pētījumos. Lietojot lielākas devas, ir palielināts blakusparādību risks. Tāpēc ārstiem jānodrošina, lai ārstēšanai tiktu lietota mazākā efektīvā deva, sākot ar 50 mg dienā. Nepieciešamībai palielināt devu no 150 līdz 300 mg dienā jābalstās uz individuālu pacienta novērtējumu.

#### **Pāreja no Seroquel tūlītējas darbības tablešu lietošanas**

Lai vienkāršotu preparāta devu dozēšanu, pacientiem, kuri pašlaik ārstējas, lietojot dalītas Seroquel tūlītējas darbības tablešu devas (Seroquel IR, tirdzniecības nosaukums Seroquel<sup>®</sup>), ir iespējams pāriet uz Seroquel XR un lietot atbilstošu kopējo dienas devu, kas ir jāieņem vienu reizi dienā. Var būt nepieciešama individuālas devas pielāgošana.

#### **Gados vecākiem pacientiem**

Tāpat kā citus antipsihotiskos līdzekļus un antidepresantus, Seroquel XR jālieto uzmanīgi gados veciem cilvēkiem, īpaši ārstēšanas sākumā. Var būt nepieciešams samazināt devas Seroquel XR



titrēšanas ātrumu un pazemināt kopējo dienas devu, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem. Vidējais kvetiapīna plazmas klīrenss gados vecākiem pacientiem ir samazināts par 30 – 50%, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem.

Gados vecākiem pacientiem lietošana jāsāk ar 50 mg dienā. Deva jāpalielina ik pa 50 mg dienā līdz efektīvai devai, atkarībā no pacienta individuālās klīniskās atbildes reakcijas un panesamības.

Gados vecākiem pacientiem ar rekurentiem depresīviem traucējumiem smagu depresijas epizožu ārstēšana jāsāk ar 50 mg dienā 1. – 3. dienā, devu palielinot līdz 100 mg dienā 4. dienā un 150 mg dienā 8. dienā. Jālieto mazākā efektīvā deva, sākot ar 50 mg dienā Atkarībā no individuāla pacienta novērtējuma, ja deva ir jāpalielina līdz 300 mg dienā, to drīkst darīt tikai pēc 22. ārstēšanas dienas.

Pacientiem ar depresijas epizodēm virs 65 gadu vecuma efektivitāte un drošība bipolāro traucējumu gadījumā nav izvērtēta.

### ***Bērniem un pusaudžiem***

Seroquel XR nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas, kas pamatotu zāļu lietošanu šajā vecuma grupā. Pieejamā informācija no placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros lietots Seroquel, ir atspoguļota apakšpunktā 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2.

### ***Pavājināta nieru darbība***

*Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību devas pielāgošana nav nepieciešama.*

### ***Pavājināta aknu darbība***

Kvetiapīns tiek plaši metabolizēts aknās. Tādēļ Seroquel XR uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir pavājināta aknu darbība, īpaši ārstēšanas sākuma posmā. Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību lietošana jāsāk ar 50 mg dienā. Deva jāpalielina ik pa 50 mg dienā līdz efektīvai devai, atkarībā no pacienta individuālās klīniskās atbildes reakcijas un panesamības.

## **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Vienlaicīga citohroma P450 3A4 inhibitoru, piemēram, HIV-proteāzes inhibitoru, azola pretsēnīšu līdzekļu, eritromicīna, klaritromicīna un nefazodona, lietošana. (Skatīt apakšpunktu 4.5).

## **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Seroquel XR indicēts šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un smagu depresijas epizožu papildterapijai pie rekurentiem depresīviem traucējumiem, tāpēc lietošanas drošuma raksturojums jāvērtē saistībā ar konkrētā pacienta diagnozi un lietojamo devu.

Papildterapijas ilgtermiņa efektivitāte un drošums pacientiem ar rekurentiem depresīviem traucējumiem nav noteikts, bet ir noteikta ilgtermiņa efektivitāte un drošums pieaugušiem pacientiem monoterapijā (skatīt apakšpunktu 5.1).

### ***Bērni un pusaudži (no 10 līdz 17 gadu vecumam)***

Seroquel XR nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas, kas pamatotu zāļu lietošanu šajā vecuma grupā. Klīniskajos pētījumos, kuros lietots Seroquel, ir pierādīts, ka, papildus zināmajam drošības profilam pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 4.8), noteiktas blakusparādības (pastiprināta ēstgriba, paaugstināta prolaktīna koncentrācija serumā un ekstrapiramidālie simptomi) bērniem un pusaudžiem izpaudās biežāk, turklāt šajā vecuma grupā reģistrēta viena blakusparādība, kas iepriekš pētījumos ar pieaugušajiem nebija novērota (asinsspiediena paaugstināšanās). Bērniem un pusaudžiem novēroja arī vairogdziedzera funkcijas izmaiņas.

Turklāt nav novērtēts, kā ārstēšana ar Seroquel vairāk nekā 26 nedēļu garumā ilgtermiņā ietekmē augšanu un nobriešanu. Nav zināma ilgtermiņa ietekme uz kognitīvo un sociālo iemaņu attīstību. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros piedalījušies ar Seroquel ārstēti bērni un pusaudži, pacientiem, kuriem ar kvetiapīnu ārstēja šizofrēniju un bipolāru māniju, biežāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem novēroja ekstrapiramidālos simptomus (EPS) (skatīt apakšpunktu 4.8).

### ***Pašnāvība/pašnāvnieciskas domas vai klīnisks saasinājums***

Depresija ir saistīta ar paaugstinātu pašnāvniecisku domu, pašsavainošanās un pašnāvības (ar pašnāvību saistītu gadījumu) risku. Šis risks pastāv, līdz iestājas būtiska remisija. Tā kā uzlabojums var neiestāties pirmajās pāris ārstēšanās nedēļās vai ilgāk, pacienti rūpīgi jānovēro, līdz iestājas uzlabojums. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka pašnāvības risks var palielināties atveseļošanās agrīnajā stadijā. Ārstiem būtu papildus jāņem vērā potenciālu ar pašnāvību saistītu gadījumu risku, ja terapija ar kvetiapīnu tiek pārtraukta pēkšņi, zinot ārstējamās slimības riska faktoros.

Citi psihiskie traucējumi, kuru gadījumā tiek parakstīts Seroquel XR, arī var būt saistīti ar palielinātu ar pašnāvību saistītu blakusparādību risku. Turklāt šie traucējumi var būt vienlaikus ar smagām depresijas epizodēm. Tāpēc, ārstējot pacientus ar citiem psihiskiem traucējumiem, jāievēro tāda pati piesardzība kā ārstējot pacientus ar smagām depresijas epizodēm.

Zināms, ka pacientiem, kam anamnēzē ir ar pašnāvību saistītas blakusparādības, kā arī tiem, kuriem konstatētas nozīmīgas pakāpes pašnāvnieciskas domas pirms ārstēšanas sākšanas, ir lielāks pašnāvniecisku domu vai pašnāvības mēģinājuma risks un ārstēšanas laikā šie pacienti ir rūpīgi jāuzrauga. Antidepresantu placebo kontrolētu klīnisko pētījumu pieaugušiem pacientiem ar psihiskiem traucējumiem metaanalīze parādīja palielinātu pašnāvnieciskas izturēšanās risku antidepresantu lietošanas gadījumā, salīdzinot ar placebo, par 25 gadiem jaunākiem pacientiem.

Medikamentozās terapijas laikā, īpaši ārstēšanas sākumā un pēc devas maiņas, pacienti ir rūpīgi jāuzrauga. Pacienti (un pacientu aprūpētāji) ir jābrīdina par nepieciešamību raudzīties, vai nepasliktinās klīniskais stāvoklis, vai neparādās pašnāvnieciska izturēšanās vai domas, kā arī neparastas izturēšanās pārmaiņas, un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība, ja rodas šie simptomi.

Īstermiņa placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos pacientiem ar smagām depresijas epizodēm bipolāro traucējumu gadījumā ar kvetiapīnu ārstētiem jauniem pieaugušiem pacientiem līdz 25 gadu vecumam novēroja paaugstinātu ar pašnāvību saistītu gadījumu risku, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi 3.0% pret 0%). Klīniskajos pētījumos pacientiem ar rekurenti depresīviem traucējumiem ar pašnāvību saistītu gadījumu biežums jauniem pieaugušiem pacientiem (līdz 25 gadu vecumam) bija 2,1% (3/144) kvetiapīna un 1,3% (1/75) placebo grupā.

### ***Ekstrapiramidāli simptomi***

Placebo kontrolētos pētījumos smagu depresijas epizožu ārstēšanai bipolāru un rekurenti depresīvu traucējumu gadījumā kvetiapīna grupas pacientiem EPS sastopamība bija biežāka nekā placebo grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Kvetiapīna lietošana tika saistīta ar akatīzijas attīstību, kurai raksturīgs subjektīvi nepatīkams vai traucējošs nemiers un nepieciešamība kustēties, bieži vienlaikus ar nespēju mierīgi nosēdēt vai nostāvēt. Vairāk tas iespējams pirmajās pāris ārstēšanas nedēļās. Pacientiem, kuriem rodas šie simptomi, devas palielināšana var radīt nevēlamu ietekmi.

### ***Tardīvā diskinēzija***

Ja rodas tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver Seroquel XR devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Pēc terapijas pārtraukšanas tardīvās diskinēzijas simptomi var pastiprināties vai pat rasties (skatīt apakšpunktu 4.8).

### ***Miegainība un reibonis***

Kvetiapīna terapija var būt saistīta ar miegainību un līdzīgiem simptomiem, piem. sedāciju (skatīt apakšpunktu 4.8). Klīniskajos pētījumos pacientiem ar bipolāro depresiju un rekurenti depresīviem traucējumiem tā parasti iestājas terapijas pirmo 3 dienu laikā un pārsvarā bija viegla vai mērena. Pacienti ar bipolāro depresiju un pacienti ar smagām depresijas epizodēm pie rekurenti depresīviem traucējumiem, kuri izjūt stipru miegainību, jānovēro biežāk vismaz 2 nedēļas kopš miegainības parādīšanās vai līdz simptomi uzlabojas. Jāapsver arī terapijas pārtraukšana.

Ārstēšana ar kvetiapīnu var izraisīt ortostatisko hipotensiju un ar to saistītu reiboni (skatīt apakšpunktu 4.8), kas, līdzīgi miegainībai, parasti rodas sākotnējā devas titrēšanas periodā. Tas var palielināt nejaušas traumas (kritiena) iespējamību, īpaši gados vecākiem pacientiem. Tāpēc pacientiem jāiesaka uzmanīties fizisko aktivitāšu laikā, kamēr vēl nav zināma potenciālā zāļu iedarbība.

### ***Sirds un asinsvadu sistēmas slimības***

Seroquel XR piesardzīgi lietojams pacientiem ar diagnosticētu sirds un asinsvadu sistēmas slimību, cerebrovaskulāru slimību vai citām patoloģijām, kas rada noslieci uz hipotensiju. Kvetiapīns var izraisīt ortostatisku hipotensiju, īpaši sākotnējā devas titrēšanas periodā un tāpēc, ja tas notiek, jāapsver devas samazināšana vai daudz pakāpeniskāka titrēšana. Jāapsver lēnāka devas titrēšana pacientiem ar kardiovaskulāru pamatslimību.

### ***Krampji***

Kontrolētos klīniskos pētījumos nekonstatēja atšķirību starp krampju biežumu pacientiem, kuri tika ārstēti ar kvetiapīnu vai placebo grupu. Tāpat kā citu antipsihotisku līdzekļu lietošanas gadījumā, pacienti ar krampjiem anamnēzē jāārstē uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.8).

### ***Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms***

Konstatēta saistība starp ļaundabīgo neiroleptisko sindromu un antipsihotisko līdzekļu, tostarp kvetiapīna lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.8). Klīniskās izpausmes ir hipertermija, psihiskā stāvokļa traucējumi, muskuļu rigiditāte, veģetatīva labilitāte un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis. Šādā gadījumā jāpārtrauc Seroquel XR lietošana un pacients atbilstoši jāārstē.

### ***Smaga neitropēnija***

Klīniskajos pētījumos ar kvetiapīnu reti tika ziņots par smagu neitropēniju (neitrofilu skaits  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Lielākajā daļā gadījumu smaga neitropēnija parādījās dažu mēnešu laikā uzsākot terapiju ar kvetiapīnu. Nav saistības ar devu. Pēcregistrācijas pieredze rāda, ka leukopēnija un/vai neitropēnija pāriet pēc terapijas pārtraukšanas. Iespējamie neitropēnijas riska faktori ir iepriekš zems balto asinšķermenīšu daudzums un medikamentu izraisīta neitropēnija anamnēzē. Kvetiapīns jāpārtrauc lietot pacientiem ar neitrofilu skaitu  $<1,0 \times 10^9/l$ . Pacientiem jānovēro infekcijas pazīmes un simptomi un jāseko neitrofilu skaitam (līdz tas pārsniedz  $1,5 \times 10^9/l$ ). (Skatīt apakšpunktu 5.1).

### ***Mijiedarbība***

Skatīt arī apakšpunktu 4.5.

Kvetiapīna lietošana vienlaikus ar spēcīgiem aknu enzīmu induktoriem, piemēram, karbamazepīnu vai fenitoīnu, var stipri samazināt kvetiapīna plazmas koncentrāciju, kas var ietekmēt kvetiapīna terapijas efektivitāti. Pacientiem, kuri saņem aknu enzīmu induktoru, ārstēšana ar Seroquel XR uzsākama tikai tādā gadījumā, ja ārsts apstiprina, ka ieguvums no Seroquel XR lietošanas pārsniegs iespējamo risku pēc aknu enzīmu induktoru atcelšanas. Svarīgi jebkādas izmaiņas aknu enzīmu induktora lietošanā izdarīt pakāpeniski un, ja nepieciešams, tas jāaizvieto ar neinduktoru (piemēram, nātrija valproātu).

### ***Ķermeņa masa***

Pacientiem, kuri ārstēti ar kvetiapīnu, ziņots par ķermeņa masas palielināšanos, tāpēc šie pacienti jāuzrauga un klīniski atbilstoši jāārstē saskaņā ar izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām (skatīt apakšpunktus 4.8 un 5.1).

### ***Hiperglikēmija***

Reti ziņots par hiperglikēmiju un/vai cukura diabēta rašanos vai pasliktināšanos, reizēm ar ketoacidozi vai komu, bijuši arī daži letāli gadījumi (skatīt apakšpunktu 4.8). Dažos gadījumos ziņots par iepriekšēju ķermeņa masas palielināšanos, kas var būt predisponējošs faktors. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar kādu antipsihotisko līdzekli, arī kvetiapīnu, jānovēro, vai tiem neparādās hiperglikēmijas simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), un pacienti ar cukura diabētu vai cukura diabēta riska faktoriem regulāri jānovēro, lai konstatētu, vai nepasliktinās glikozes līmeņa kontrole. Regulāri jānovēro ķermeņa masa.

### ***Lipīdi***

Klīniskajos pētījumos ar kvetiapīnu novērota triglicerīdu un holesterīna rādītāju palielināšanās un ABL-holesterīna samazināšanās. (skatīt apakšpunktu 4.8). Lipīdu izmaiņas ārstē atbilstoši klīniskai nepieciešamībai.

### ***Metabola risks***

Ņemot vērā klīniskajos pētījumos novērotās svāra, asins glikozes (skatīt Hiperglikēmija), un lipīdu izmaiņas, atsevišķiem pacientiem iespējama metabolā riska profila pasliktināšanās, ko ārstē atbilstoši klīniskai nepieciešamībai (skatīt arī apakšpunktu 4.8).

### ***QT intervāla pagarināšanās***

Klīniskos pētījumos un, lietojot saskaņā ar zāļu aprakstu, kvetiapīns neizraisīja pastāvīgu absolūtā QT intervāla pagarināšanos. Tomēr pārdozējot (skatīt apakšpunktu 4.9), tika novērota QT intervāla pagarināšanās.

Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas gadījumā, ordinējot kvetiapīnu pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām, kā arī pacientiem, kuru ģimenes anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās, jāievēro piesardzība. Piesardzība jāievēro gadījumos, kad kvetiapīnu ordinē kopā ar preparātiem, par kuriem zināms, ka tie pagarina QT intervālu, vai neiroleptiskajiem līdzekļiem (īpaši gados vecākiem pacientiem), kā arī pacientiem ar iedzimti pagarinātu QT sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, kreisā kambara hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju (skatīt apakšpunktu 4.5).

### ***Lietošanas pārtraukšana***

Pēc pēkšņas antipsihotisko līdzekļu (tai skaitā kvetiapīna) lietošanas pārtraukšanas ir aprakstīti akūti abstinences simptomi, piemēram, bezmiegs, slikta dūša, galvassāpes, caureja, vemšana, reibonis un nervozums. Preparātu ieteicams pārtraukt lietot pakāpeniski vismaz vienas līdz divu nedēļu laikā (skatīt apakšpunktu 4.8).

### ***Gados vecāki pacienti ar psihozēm, kas saistītas ar demenci***

Ar demenci saistītu psihožu terapijai Seroquel XR nav reģistrēts.

Randomizētu, placebo kontrolētu klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar demenci, lietojot dažus atipiskos antipsihotiskos līdzekļus, smadzeņu asinsvadu sistēmā ir novērots aptuveni trīskāršs nevēlamo blakusparādību biežuma pieaugums. Šāda riska pieauguma mehānisms nav zināms. Nav izslēgts palielināts risks, arī lietojot citus antipsihotiskos līdzekļus, kā arī preparātu lietojot citās pacientu populācijās. Seroquel XR piesardzīgi jālieto insulta riska faktoriem pakļautiem pacientiem.

Veicot atipisko antipsihotisko līdzekļu meta-analīzi, gados vecākiem pacientiem ar diagnosticētām ar demenci saistītām psihozēm ir konstatēts paaugstināts nāves risks, salīdzinot ar placebo. Tomēr divu 10 nedēļu ilgu placebo kontrolētu kvetiapīna pētījumu laikā tai pašā pacientu populācijā (n = 710, vidējais vecums 83 gadi, vecuma intervāls no 56 līdz 99 gadiem) mirstība ar kvetiapīnu ārstēto pacientu grupā bija 5,5% pret 3,2% placebo grupā. Šo pētījumu laikā pacienti mira sakarā ar daudziem šai populācijā paredzamiem iemesliem. Minētie dati nepierāda cēloņsakarību starp kvetiapīna lietošanu un gados vecāku demences slimnieku nāvi.

### ***Disfāģija***

Ir ziņots par disfāģijas (skatīt apakšpunktu 4.8) un aspirācijas gadījumiem, lietojot Seroquel. Lai gan nav pierādīta cēloņsakarība ar aspirācijas pneimoniju, pacientiem ar aspirācijas pneimonijas risku Seroquel jālieto piesardzīgi.

### ***Venoza trombembolija***

Saistībā ar antipsihotiskajiem līdzekļiem ir ziņots par venozu trombemboliju (VTE). Tā kā pacientiem, kurus ārstē ar antipsihotiskajiem līdzekļiem, bieži ir VTE iegūtie riska faktori, pirms ārstēšanas ar kvetiapīnu jāidentificē visi iespējamie VTE riska faktori un jāveic profilaktiskie pasākumi.

### ***Papildus informācija***

Ir ierobežoti dati par kvetiapīna kombinētu lietošanu ar divalproex vai litiju vidēji smagu līdz smagu mānijas epizožu ārstēšanā, tomēr kombinētā terapija bija labi panesama (skatīt arī apakšpunktus 4.8 un 5.1). Dati uzrādīja papildus labvēlīgu ietekmi 3. nedēļā.

### ***Laktoze***

Seroquel XR tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ņemot vērā kvetiapīna primāro iedarbību uz centrālo nervu sistēmu, Seroquel XR jālieto piesardzīgi kopā ar citām centrālās darbības zālēm un alkoholu.

Citohroms P450 (CYP) 3A4 ir galvenais enzīms, kas nodrošina citohroma P450 mediētu kvetiapīna metabolismu. Mijiedarbības pētījumos veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga kvetiapīna lietošana (deva 25 mg) ar CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu izraisīja 5 – 8 kārtīgu kvetiapīna AUC palielināšanos. Balstoties uz šo novērojumu, vienlaicīga kvetiapīna un CYP3A4 inhibitoru lietošana ir kontrindicēta. Nav arī ieteicams lietot kvetiapīnu kopā ar greipfrūtu sulu.

Daudzdevu pētījumā pacientiem, lai novērtētu kvetiapīna farmakokinētiku, lietojot to pirms un ārstēšanas laikā ar karbamazepīnu (zināmu aknu enzīmu induktoru), lietošana vienlaikus ar karbamazepīnu nozīmīgi palielināja kvetiapīna klīrensu. Šī klīrensa palielināšanās samazināja kvetiapīna sistēmisko iedarbību (nosakot pēc AUC) vidēji par 13%, salīdzinot ar kvetiapīna lietošanu monoterapijas veidā, lai gan dažiem pacientiem novēroja stiprāku iedarbību. Šīs mijiedarbības dēļ var būt zemāka koncentrācija plazmā, kas var ietekmēt Seroquel XR terapijas efektivitāti.

Lietojo kvetiapīnu kopā ar fenitoīnu (citu mikrosomu enzīmu induktoru), palielinājās kvetiapīna klīrenss par aptuveni 450%. Pacientiem, kuri saņēma aknu enzīmu induktoru, ārstēšana ar Seroquel XR uzsākama tikai tādā gadījumā, ja ārsts apstiprina, ka ieguvums no Seroquel XR lietošanas pārsniedz iespējamo risku pēc aknu enzīmu induktoru atcelšanas. Svarīgi jebkādas izmaiņas aknu enzīmu induktora lietošanā izdarīt pakāpeniski un, ja nepieciešams, tas jāaizvieto ar neinduktoru (piemēram, nātrija valproātu) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kvetiapīna farmakokinētika būtiski nemainījās, to lietojot vienlaikus ar antidepresantiem imipramīnu (zināmu CYP2D6 inhibitoru) vai fluoksetīnu (zināmu CYP3A4 un CYP2D6 inhibitoru).

Kvetiapīna farmakokinētika būtiski nemainījās, to lietojot vienlaikus ar antipsihotiskiem līdzekļiem risperidonu vai haloperidolu. Tomēr lietojot vienlaikus kvetiapīnu un tioridazīnu, kvetiapīna klīrenss palielinājās par aptuveni 70%.

Lietojo vienlaicīgi ar cimetidīnu, kvetiapīna farmakokinētika nemainījās.

Lietojo vienlaicīgi ar kvetiapīnu, litija farmakokinētika netika ietekmēta.

Lietojo nātrija valproātu vienlaicīgi ar kvetiapīnu, to farmakokinētika klīniski nozīmīgi nemainījās.

Piesardzība jāievēro gadījumos, kad kvetiapīnu lieto vienlaicīgi ar preparātiem, par kuriem zināms, ka tie izraisa elektrolītu līdzsvara traucējumus vai pagarina QT intervālu.

#### 4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Kvetaipīna lietošanas drošība un efektivitāte grūtniecības laikā cilvēkam vēl nav noteikta. Līdz šim nav nekādu norādījumu par kaitīgumu pētījumos ar dzīvniekiem, iespējamā ietekme uz augļa acīm nav izvērtēta. Tāpēc grūtniecības laikā Seroquel XR drīkst lietot tikai gadījumā, ja ieguvums attaisno iespējamo risku. Pēc grūtniecībām, kuru laikā lietots Seroquel XR, tika novēroti jaundzimušo abstinences simptomi.

Daudzums, kādā kvetaipīns izdalās mātes pienā, nav zināms. Tāpēc sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, Seroquel XR lietošanas laikā būtu jāiesaka izvairīties no bērna barošanas ar krūti.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sakarā ar kvetaipīna ietekmi uz centrālo nervu sistēmu, kvetaipīns var izraisīt miegainību, pacientam jāiesaka atturēties no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas, līdz noskaidrota individuālā panesamība.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Lietojot kvetaipīnu, visbiežāk novērotās blakusparādības ir miegainība, reibonis, sausums mutē, viegla astēnija, aizcietējumi, tahikardija, ortostatiska hipotensija un dispepsija.

Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu lietošana, arī kvetaipīna lietošana izraisīja svara pieaugumu, sinkopi, ļaundabīgo neuroleptisko sindromu, leukopēniju, neitropēniju un perifēro tūsku.

Blakusparādību sastopamība, lietojot kvetaipīnu, norādīta tabulā atbilstoši Starptautisko medicīnisko zinātņu organizācijas padomes (CIOMS III darba grupa; 1995) ieteiktam formātam.

Blakusparādību biežums novērtēts sekojoši: Ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ), reti ( $> 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ )	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Leikopēnija <sup>1</sup>
Retāk:	Eozinofīlija, trombocitopēnija
Nezināms:	Neitropēnija <sup>1</sup>
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk:	Hipersensitivitāte
Ļoti reti:	Anafilaktiskas reakcijas <sup>6</sup>
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Hiperprolaktinēmija <sup>16</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži:	Pastiprināta apetīte
Ļoti reti:	Diabetes Mellitus <sup>1, 5, 6</sup>
Psihiskie traucējumi	
Bieži:	Patoloģiski sapņi un murgi Pašnāvības domas un pašnāvnieciska uzvedība <sup>20</sup>
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Reibonis <sup>4, 17</sup> , miegainība <sup>2, 17</sup> , galvassāpes
Bieži:	Sinkope <sup>4, 17</sup> , ekstrapiramidālie simptomi <sup>1, 21</sup> , dizartrija
Retāk:	Krampji <sup>1</sup> , nemierīgo kāju sindroms, tardīvā diskinezija <sup>6</sup>
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži:	Takihardija <sup>4</sup>
Acu bojājumi	
Bieži:	Neskaidra redze
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Ortostatiskā hipotensija <sup>4, 17</sup>

Reti	Venoza trombembolija <sup>1</sup>
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži:	Rinīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	Sausums mutē
Bieži:	Aizcietējumi, dispepsija
Retāk:	Disfāģija <sup>8</sup>
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti:	Dzelte <sup>6</sup> ,
Ļoti reti	Hepatīts <sup>6</sup>
Āda un zemādas audu bojājumi	
Ļoti reti:	Angioneirotiskā tūska <sup>6</sup> , Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>6</sup>
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Reti:	Priapizms, galaktoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Lietošanas pārtraukšanas simptomi <sup>1,10</sup>
Bieži:	Viegla astēnija, perifēra tūska, aizkaitināmība
Reti:	Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms <sup>1</sup>
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Seruma triglicerīdu palielināšanās <sup>11</sup> Kopējā holesterīna palielināšanās (galvenokārt ZBL) <sup>12</sup> ABL-holesterīna samazināšanās <sup>18</sup> Svara palielināšanās <sup>9</sup>
Bieži:	Seruma transamināžu (ALAT, ASAT) <sup>3</sup> palielināšanās, samazināts neitrofilu skaits, paaugstināts cukura līmenis asinīs līdz hiperglikēmijas līmenim <sup>7</sup>
Retāk:	QT pagarināšanās <sup>1,13,19</sup> , paaugstināts gamma-GT līmenis <sup>3</sup> , samazināts trombocītu skaits <sup>14</sup>
Reti:	Paaugstināta kreatīna fosfokināzes koncentrācija asinīs <sup>15</sup>

- (1) Skatīt apakšpunktu 4.4.
- (2) Var rasties miegainība, parasti pirmo divu terapijas nedēļu laikā, un tā parasti izzūd, turpinot kvetiapīna lietošanu.
- (3) Dažiem pacientiem, lietojot kvetiapīnu, novērota asimptomātiska transamināzes (ALAT, ASAT) vai gamma-GT līmeņa palielināšanās serumā. Šī palielināšanās parasti izzūda, turpinot kvetiapīna terapiju.
- (4) Tāpat kā, lietojot citus antipsihotiskos līdzekļus ar alfa<sub>1</sub> adrenobloķējošu iedarbību, kvetiapīns var izraisīt ortostatisku hipotensiju, kas izraisa reiboni, tahikardiju un dažiem pacientiem sinkopi, īpaši sākumā, devas tīrēšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.4).
- (5) Ļoti retos gadījumos ziņots par jau iepriekš esoša diabēta stāvokļa pasliktināšanos.
- (6) Šo nevēlamo blakusparādību biežuma aprēķins izdarīts ņemot vērā tikai Seroquel pēcreģistrācijas datus.
- (7) Vismaz vienā gadījumā cukura līmenis  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7.0$  mmol/l) tukšā dūšā vai pēc ēšanas cukura līmenis  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11.1$  mmol/l).
- (8) Disfāģijas biežuma palielināšanās, lietojot kvetiapīnu, salīdzinot ar placebo, bija novērota tikai klīniskos pētījumos bipolāras depresijas gadījumā.
- (9) Ņemot vērā svara pieaugumu par  $>7\%$ , salīdzinot ar sākotnējo. Pārsvarā novērojams terapijas pirmajās nedēļās pieaugušajiem.
- (10) Šādi atcelšanas simptomi novēroti visbiežāk akūtos placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros izvērtēja terapijas pārtraukšanas simptomus: bezmiegs, slikta dūša, galvas sāpes, caureja, vemšana, reibonis, uzbudināmība. Šo reakciju biežums ievērojami samazinājās 1 nedēļu pēc pārtraukšanas.
- (11) Triglicerīdi  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (pacientiem  $\geq 18$  gadi) vai  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) (pacientiem  $< 18$  gadi) vismaz vienā pārbaudē.
- (12) Holesterīns  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (pacientiem  $\geq 18$  gadi) vai  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) (pacientiem  $< 18$  gadi) vismaz vienā pārbaudē. Ļoti bieži novērota ZBL-holesterīna palielināšanās par  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L). Vidējās izmaiņas pacientiem, kuriem bija šī palielināšanās, bija 41,7 mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L) kvetiapīna grupā un 42,1 mg/dL ( $\geq 1,08$  mmol/L) placebo grupā.
- (13) Skatīt tekstu zemāk.
- (14) Trombocītu skaits  $\leq 100 \times 10^9/l$  vismaz vienā pārbaudē

- (15) Pamatojoties uz nevēlamo blakusparādību ziņojumiem klīniskajos pētījumos par paaugstinātu kreatīna fosfokināzes līmeni asinīs, kas nebija saistīts ar ļaundabīgu neiroleptisko sindromu.
- (16) Prolaktīna līmeņi (pacienti >18 gadiem): >20 µg/L (>869.56 pmol/L) vīriešiem; >30 µg/L (>1304,34 pmol/L) sievietēm jebkurā laikā.
- (17) Var izraisīt kritienu.
- (18) ABL-holesterīns: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) vīriešiem; <50 mg/dL (1,282 mmol/L) sievietēm jebkurā laikā.
- (19) Pacientu daudzums, kuriem ir QTc novirze no <450 msek. līdz ≥ 450 msek. ar vairāk kā ≥ 30 msek. pieaugumu. Ar placebo kontrolētos pētījumos ar kvetiapīnu vidējā pacientu skaita izmaiņa, kuriem ir klīniski nozīmīga novirze, ir līdzīga kvetiapīna un placebo grupās.
- (20) Seroquel XR terapijas laikā vai agrīni pēc ārstēšanas pārtraukšanas ziņots par pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).
- (21) Skatīt apakšpunktu 5.1

Neiroleptisko līdzekļu lietošanas laikā ir aprakstīta QT intervāla pagarināšanās, sirds kambaru aritmija, pēkšņa, neizskaidrota iemesla izraisīta nāve, sirdsdarbības apstāšanās un *torsades de pointes*. Uzskata, ka minēto parādību tendence ir raksturīga šīs preparātu grupas īpašība.

Kvetiapīna terapija bija saistīta ar nelielu no devas atkarīgu vairogdziedzera hormonu, īpaši kopējā T<sub>4</sub> un brīvā T<sub>4</sub>, līmeņa pazemināšanos. Visizteiktāk kopējā un brīvā T<sub>4</sub> līmenis pazeminājās Seroquel terapijas pirmajās 2 – 4 nedēļās. Turpmākas ilgstošās ārstēšanas laikā tas nepazeminājās. Gandrīz visos gadījumos, pārtraucot Seroquel terapiju, ietekme uz kopējo un brīvo T<sub>4</sub> izzuda neatkarīgi no terapijas ilguma. Mazāku kopējā T<sub>3</sub> un atgriezeniskā T<sub>3</sub> mazināšanos novēroja, tikai lietojot lielākas devas. Tiroksīnu saistošā globulīna (TSG) līmenis nemainījās un parasti nekonstatēja recīprokālū TSH līmeņa palielināšanos. Nav norādījumu, ka kvetiapīns varētu izraisīt klīniski nozīmīgu hipotireoidismu.

## 10 - 17 gadus veci bērni un pusaudži

Jāievēro, ka bērniem un pusaudžiem ir iespējamas tās pašas iepriekš minētās NBP, kas ir aprakstītas pieaugušajiem. Turpmāk tabulā ir apkopotas NBP, kuras 10 - 17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem novēro biežāk nekā pieaugušo populācijā vai NBP, kuras pieaugušo populācijā nav konstatētas.

---

Nevēlamās blakusparādības pēc to biežuma ir iedalītas šādi: ļoti bieži (>1/10), bieži (> 1/100 līdz < 1/10), retāk (> 1/1000 līdz < 1/100), reti (> 1/10 000 līdz < 1/1000) un ļoti reti (< 1/10 000).

---

### *Vielmaiņas un uztures traucējumi*

Ļoti bieži: Pastiprināta apetīte

---

### *Izmeklējumi*

Ļoti bieži: Prolaktīna koncentrācijas palielināšanās<sup>1</sup>, asinsspiediena paaugstināšanās<sup>2</sup>

---

### *Nervu sistēmas traucējumi*

Ļoti bieži: Ekstrapiramidāli simptomi<sup>3</sup>

---

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Bieži: Aizkaitināmība<sup>4</sup>

---

1. Prolaktīna koncentrācija pacientiem līdz 18 gadu vecumam: > 20 ug/l (> 869,56 pmol/l) zēniem; > 26 ug/l (> 1130,428 pmol/l) meitenēm jebkurā laikā. Mazāk nekā 1 % pacientu prolaktīna koncentrācija palielinājās līdz vērtībai, kas pārsniedz 100 ug/l
2. Ņemot vērā novirzes virs klīniski nozīmīgām robežvērtībām (pielāgots pēc Nacionālā veselības institūta kritērijiem) jeb sistoliskā asinsspiediena palielināšanās par vairāk nekā 20 mmHg vai diastoliskā asinsspiediena palielināšanās par vairāk nekā 10 mmHg jebkurā laikā ir noteikti, pamatojoties uz novirzēm divu akūtu (3 – 6 nedēļas ilgu) ar placebo kontrolētu pētījumu laikā.
3. Skatīt apakšpunktu 5.1.
4. Piezīme: Biežums atbilst pieaugušajiem novērotajam, taču aizkaitināmība bērniem un pusaudžiem varētu būt saistīta ar atšķirīgām klīniskajām sekām nekā pieaugušajiem.



## 4.9 Pārdozēšana

Saņemti ziņojumi par pacientu nāvi klīnisko pētījumu laikā, kad akūti pārdozēts Seroquel, ieņemot 13,6 gramus un pēc-reģistrācijas laikā ar tik zemu devu kā 6 grami.

Klīnisko pētījumu laikā ir novēroti arī pacientu izdzīvošanas gadījumi, kad, akūti pārdozēts, ieņemot līdz 30 gramus lielas devas. Pēc-reģistrācijas pieredze liecina, ka ļoti retos kvetiapīna pārdozēšanas gadījumos iestājas nāve vai koma. Pēc-reģistrācijas pieredzē ziņots par QT intervāla pagarināšanos pie pārdozēšanas.

Pacientiem ar jau agrāk esošām smagām kardiovaskulārām slimībām pārdozēšanas izraisīto parādību risks ir lielāks (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kopumā novērotās pazīmes un simptomus izraisīja zāļu zināmās farmakoloģiskās iedarbības pastiprināta izpausme: miegainība un sedācija, tahikardija un hipotensija.

Nav specifiska kvetiapīna antidota. Smagas intoksikācijas gadījumā jāņem vērā vairāku zāļu lietošanas varbūtība un ieteicama intensīvā aprūpe, ietverot elpceļu caurlaidības nodrošināšanu un saglabāšanu, adekvātas oksigenācijas un elpināšanas nodrošināšanu, kā arī kardiovaskulārās sistēmas darbības novērošanu un nodrošināšanu. Tā kā nav pētīta absorbcijas aizkavēšana pārdozēšanas gadījumā, var nozīmēt kuņģa skalošanu smagas saindēšanās gadījumā, un, ja iespējams, to veikt stundas laikā no saindēšanās brīža. Var lietot aktīvo ogli.

Rūpīga medicīniska uzraudzība un kontrole jāturpina līdz pacienta atlabšanai.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antipsihotiskie līdzekļi; diazepīna, oksazepīna un tiazepīna atvasinājumi  
ATĶ kods: N05A H04

#### Darbības mehānisms

Kvetiapīns ir atipisko antipsihotisko līdzekļu grupas viela. Kvetiapīns un tā aktīvais metabolīts, kas atrodas cilvēka plazmā (N-dealkilketiapīns), mijiedarbojas ar daudziem nervu impulsu pārvades receptoriem. Kvetiapīnam un N-dealkilketiapīnam ir raksturīga afinitāte pret smadzeņu serotonīna 5HT<sub>2</sub> receptoriem un dopamīna D<sub>1</sub> un D<sub>2</sub> receptoriem. Uzskata, ka, salīdzinot ar tipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem, Seroquel klīniskās antipsihotiskās īpašības un zemo tendenci izraisīt nevēlamas EPS rakstura blakusparādības nosaka tā receptoru antagonisma kombinācija ar augstāku selektivitāti pret 5HT<sub>2</sub> receptoriem, salīdzinot ar selektivitāti pret D<sub>2</sub> receptoriem. Turklāt N-dealkilketiapīnam ir raksturīga augsta afinitāte pret norepinefrīna transportvielu (NET). Kvetiapīnam un N-dealkilketiapīnam ir raksturīga arī augsta afinitāte pret histamīnerģiskajiem un adrenerģiskajiem α<sub>1</sub> receptoriem un zemāka afinitāte pret adrenerģiskajiem α<sub>2</sub> un serotonīna 5HT<sub>1A</sub> receptoriem. Kvetiapīnam nav ievērojamas afinitātes pret muskarīna tipa receptoriem vai benzodiazepīna receptoriem.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Kvetiapīns uzrāda aktivitāti antipsihotiskās aktivitātes testos, piemēram, izvairīšanās testā. Tas bloķē arī dopamīna agonistu iedarbību, kas konstatēts uzvedības testos vai elektrofizioloģiski, kā arī paaugstina dopamīna metabolītu koncentrāciju, kas ir neiroķīmisks D<sub>2</sub> receptoru blokādes rādītājs. Preklīniskos pētījumos par iespējamām EPS, kvetiapīns nelīdzinās tipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem un tam ir atipiskas īpašības. Kvetiapīns nerada dopamīna D<sub>2</sub> receptoru paaugstinātu jutību pēc ilgstošas lietošanas. Lietojot to efektīvās dopamīna D<sub>2</sub> receptoru blokējošās devās, kvetiapīns rada tikai vieglu katalepsiju. Pēc ilgstošas lietošanas kvetiapīns selektīvi iedarbojas uz limbisko sistēmu, radot depolarizējošu blokādi mezolimbiskos dopamīnerģiskos neironos, bet ne nigrostriatālajos neironos.

Kvetiapīns rada minimālu distonijas iespēju ar haloperidolu sensitizētiem vai zāles nelietojušiem Cebus pērtiķiem pēc akūtas vai ilgstošas lietošanas.

### **Klīniskā efektivitāte:**

#### **Šizofrēnija**

Seroquel XR efektivitāte šizofrēnijas terapijā ir pierādīta vienā 6 nedēļas ilgā, placebo kontrolēta klīniskā pētījumā ar pacientiem, kuri atbilda DSM-IV izdevuma šizofrēnijas kritērijiem, kā arī vienā aktīvi kontrolētā pētījumā, kura laikā notika ambulatoru šizofrēnijas slimnieku ar stabilu klīnisko stāvokli pāreja no Seroquel IR uz Seroquel XR.

Placebo kontrolētā pētījuma primārais mainīgais rezultāts bija pēc PANSS (pozitīvo un negatīvo simptomu) skalas iegūtās kopējās punktu summas izmaiņas, salīdzinot stāvokli terapijas sākumā un pēdējā vērtējuma laikā. Salīdzinot ar placebo, Seroquel XR 400 mg, 600 mg un 800 mg lielu dienas devu lietošana ir saistīta ar statistiski nozīmīgu psihotisko simptomu uzlabojumu. Salīdzinot ar 400 mg devu efektivitāti, 600 mg un 800 mg lielas devas ir efektīvākas.

6 nedēļas ilgā aktīvi kontrolētā pārejas pētījumā primārais mainīgais rezultāts bija pacientu proporcionālais daudzums, kam preparāts bija neefektīvs, t. i., pacientu proporcionālais daudzums, kuru daļība pētījumā tika pārtraukta sakarā ar preparāta efektivitātes trūkumu, vai kuriem pēc PANSS skalas iegūtā kopējā punktu summa no randomizācijas brīža līdz jebkuras vizītes laikam pieauga par 20% vai vairāk. Pacientiem, kuru stāvoklis tika stabilizēts ar 400 mg līdz 800 mg lielām Seroquel IR dienas devām, pārejot uz atbilstošām vienreizējām Seroquel XR dienas devām, preparāta efektivitāte saglabājās.

Ilgstošā pētījumā, kura laikā šizofrēnijas slimnieki ar stabilu stāvokli 16 nedēļas saņēma Seroquel XR balstterapiju, recidīvu profilaksē Seroquel XR efektivitāte bija augstāka nekā placebo. Pēc 6 mēnešus ilgas terapijas aprēķinātais recidīva risks Seroquel XR grupā bija 14,3%, bet placebo grupā – 68,2%. Vidējais lietotās devas lielums bija 669 mg. Papildu fakti, kas attiecas uz līdz pat 9 mēnešus ilgas (vidējais ilgums – 7 mēneši) Seroquel XR terapijas drošību, nav konstatēti. Minētais īpaši attiecas uz ziņojumiem, ka ilgstošās Seroquel XR terapijas gadījumā pacientiem nenovēro ar EPS saistītas nevēlamas blakusparādības un tiem nepalielinās ķermeņa masas pieaugums.

#### **Bipolāri traucējumi**

Divos monoterapijas pētījumos vidēji smagu vai smagu mānijas epizožu ārstēšanā kvetiapīnam bija labāka efektivitāte nekā placebo mānijas simptomu mazināšanā pēc 3 un 12 nedēļām. Seroquel XR efektivitāte salīdzinot ar placebo bija nozīmīga papildus 3 nedēļu pētījumā. Seroquel XR devas bija 400 - 800 mg dienā, un vidējā deva bija apmēram 600 mg dienā. Ir maz datu par kvetiapīnu kombinācijā ar divalproeksu vai litiju vidēji smagu vai smagu mānijas epizožu gadījumā pēc 3 un 6 nedēļām; tomēr kombinēta ārstēšana tika labi panesta. Dati liecina par aditīvu darbību 3. nedēļā. Otrā pētījumā netika novērota aditīva darbība 6. nedēļā.

Klīniskā pētījumā pacientiem ar depresijas epizodēm, bipolāru I vai bipolāru II traucējumu gadījumā, 300 mg Seroquel XR dienā bija labāka efektivitāte nekā placebo MADRS kopējo punktu samazināšanā.

Četros 8 nedēļu klīniskos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar mērenas vai smagas depresijas epizodēm, bipolāru I vai bipolāru II traucējumu gadījumā, Seroquel 300 mg un 600 mg rezultāti bija ievērojami pārāki nekā placebo pacientu grupā attiecīgajiem rādītājiem: vidējā uzlabošanās MADRS skalā un atbildes reakcijām, ko definēja kā vismaz 50 % uzlabošanos MADRS kopējā skalā salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Nebija efekta atšķirības pacientiem, kuri saņēma Seroquel 300 mg un 600 mg devu.

Divu šo pētījumu turpinājuma fāzē konstatēja, ka ilgtermiņa ārstēšana pacientiem, kuri reaģēja uz Seroquel 300 mg un 600mg terapiju, bija efektīva salīdzinot ar placebo uz depresijas simptomiem, bet neietekmēja mānijas simptomus.

Divos recidīva profilakses pētījumos, kuros vērtēja Seroquel kombinācijā ar garastāvokļa stabilizētājiem pacientiem ar mānijas, depresijas vai jauktām garastāvokļa epizodēm, kombinācija ar Seroquel bija labāka par garastāvokļa stabilizētāju monoterapiju, pagarinot laiku līdz jebkādam atkārtotam garastāvokļa traucējumam (mānijai, jauktam vai depresīvam traucējumam). Seroquel tika lietots divas reizes dienā, pavisam 400 - 800 mg dienā, kombinētā terapijā ar litiju vai valproātu.

Ilgstoša pētījuma laikā (terapija līdz 2 gadiem) vērtējot recidīvu profilaksi pacientiem ar māniju, depresijas vai jaukta tipa lēkmēm, kvetiapīns bija pārāks par placebo, pacientiem ar I tipa bipolārajiem traucējumiem attālinot jebkāda veida garastāvokļa traucējumu (māniju, depresijas vai jaukta tipa traucējumu) recidīvus. Garastāvokļa maiņas pacientu bija attiecīgi 91 (22.5%) kvetiapīna, 208 (51.5%) placebo un 95 (26.1%) litija terapijas grupā.

Salīdzinot ilgstošu kvetiapīna terapiju un pāreju uz litija preparātiem pacientiem, kuri ir reaģējuši uz akūtu kvetiapīna terapiju, pāreja uz litija preparātu lietošanu nenodrošina garastāvokļa maiņas recidīva attālināšanu.

### **Smagas depresijas epizodes pie rekurenti depresīviem traucējumiem**

Divos īstermiņa (6 nedēļu) pētījumos bija iekļauti pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pret vismaz vienu antidepresantu. Seroquel XR 150 mg un 300 mg dienā, lietots kā papildterapija antidepresanta terapijai (amitriptilīnam, bupropionam, citalopramam, duloksetīnam, escitalopramam, fluoksetīnam, paroksetīnam, sertralīnam vai venlafaksīnam), bija efektīvāks nekā tikai antidepresants, mazinot depresijas simptomus – mazinot MADRS kopējo punktu skaitu (LS vidējā pārmaiņa salīdzinājumā ar placebo par 2 – 3,3 punktiem).

Ilgtermiņa efektivitāte un drošums pacientiem ar rekurenti depresīviem traucējumiem nav noteikts, bet ir noteikta ilgtermiņa efektivitāte un drošums pieaugušiem pacientiem monoterapijā (skatīt zemāk).

Šādi pētījumi veikti ar Seroquel XR monoterapijā, lai gan Seroquel XR indicēts tikai papildterapijā.

Trijos no četriem īstermiņa (līdz 8 nedēļām) monoterapijas pētījumos pacientiem ar rekurenti depresīviem traucējumiem 50 mg, 150 mg un 300 mg Seroquel XR dienā konstatēta par placebo labāka iedarbība, mazinot depresijas simptomus, kas tika noteikts ar *Montgomery-Åsberg* Depresijas vērtējuma skalas (MADRS) kopējā punktu skaita mazināšanos (LS vidējā pārmaiņa salīdzinājumā ar placebo par 2 – 4 punktiem).

Monoterapijas recidīvu profilakses pētījumā pacienti ar depresijas epizodēm, kuriem stāvoklis bija stabilizēts, atklāti lietojot Seroquel XR vismaz 12 nedēļas, tika randomizēti saņemt vai nu Seroquel XR reizi dienā, vai placebo līdz 52 nedēļām ilgi. Vidējā Seroquel XR deva randomizētajā fāzē bija 177 mg dienā. Recidīvu sastopamība ar Seroquel XR ārstētajiem pacientiem bija 14,2% un ar placebo ārstētajiem pacientiem - 34,4%.

Īstermiņa (9 nedēļu) pētījumā gados vecākiem pacientiem bez demences (66 – 89 gadu vecumā) un ar rekurenti depresīviem traucējumiem Seroquel XR, elastīgi dozēts no 50 mg līdz 300 mg dienā, efektīvāk nekā placebo mazināja depresijas simptomus, nosakot pēc MADRS kopējā punktu skaita mazināšanās (LS vidējā pārmaiņa salīdzinājumā ar placebo par -7,54). Šajā pētījumā pacienti, kuri bija randomizēti saņemt Seroquel XR, saņēma 50 mg dienā 1. – 3. dienā, un devu varēja palielināt līdz 100 mg dienā 4. dienā, 150 mg dienā 8. dienā un līdz 300 mg dienā atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības. Vidējā Seroquel XR deva bija 160 mg dienā. Izņemot ekstrapiramidālo simptomu sastopamību (skatīt apakšpunktu 4.8 un sadaļu „Klīniskais drošums” tālāk), Seroquel XR, lietota reizi dienā, panesamība gados vecākiem pacientiem bija līdzīga pieaugušajiem (18 – 65 gadu vecumā) novērotajai. Par 75 gadiem vecāku randomizēto pacientu daļa bija 19%.

### **Klīniskais drošums**

Īstermiņa, placebo kontrolētos klīniskos šizofrēnijas un bipolāras mānijas pētījumos kopējā ekstrapiramidālu simptomu sastopamība bija tāda pati kā placebo lietošanas gadījumā (šizofrēnija:

7,8% kvetiapīna un 8,0% placebo lietošanas gadījumā; bipolāra mānija: 11,2% kvetiapīna un 11,4% placebo lietošanas gadījumā). Īstermiņa placebo kontrolētos rekurenti depresīvu traucējumu un bipolārās depresijas klīniskos pētījumos ekstrapiramidālie simptomi biežāk bija kvetiapīna pacientu grupā salīdzinot ar placebo.

Īstermiņa, placebo kontrolētos bipolārās depresijas klīniskos pētījumos kopējā ekstrapiramidālo simptomu sastopamība bija 8,9% kvetiapīna lietošanas gadījumā, salīdzinot ar 3,8% placebo lietošanas gadījumā. Īstermiņa, placebo kontrolētos rekurenti depresīvo traucējumu monoterapijas pētījumos kopējā ekstrapiramidālu simptomu sastopamība bija 5,4% Seroquel XR lietošanas gadījumā un 3,2% placebo lietošanas gadījumā. Īstermiņa, placebo kontrolētā rekurenti depresīvu traucējumu monoterapijas pētījumā gados vecākiem pacientiem kopējā ekstrapiramidālu simptomu sastopamība bija 9,0% Seroquel XR lietošanas gadījumā un 2,3% placebo lietošanas gadījumā. Gan bipolārās depresijas, gan rekurenti depresīvo traucējumu gadījumā atsevišķu blakusparādību (piemēram, akatīzijas, ekstrapiramidālu traucējumu, trīces, diskinēzijas, distonijas, nemiera, muskuļu patvaļīgu kontrakciju, psihomotoras hiperaktivitātes un muskuļu rigiditātes) sastopamība nepārsniedza 4% nevienā ārstēšanas grupā.

Īstermiņa fiksētas devas (50 mg/d līdz 800 mg/d), placebo kontrolētos pētījumos (ilgums 3 līdz 8 nedēļas) svara pieaugums kvetiapīna pacientu grupā bija no 0,8 kg pie 50 mg dienas devas līdz 1,4 kg pie 600 mg dienas devas (ar mazāku svara pieaugumu pie 800 mg dienas devas), salīdzinot ar svara pieaugumu 0,2 kg placebo grupā. Pacientu, kuru svars palielinājās par  $\geq 7\%$  procentuālais daudzums kvetiapīna grupā bija robežās no 5,3% pie 50 mg dienas devas līdz 15,5% pie 400 mg dienas devas (ar mazāku palielinājumu pie 600 un 800 mg dienas devas), salīdzinot ar 3,7% placebo pacientu grupā.

Ilgāka termiņa recidīvu profilakses pētījumos bija atklātais periods (ilgums 4 līdz 36 nedēļas), kura laikā pacientus ārstēja ar kvetiapīnu, kam sekoja randomizēts izslēgšanas periods, kura laikā pacientus randomizēja kvetiapīna un placebo grupās. Pacientiem, kurus randomizēja kvetiapīna grupā, vidējais svara pieaugums atklātā perioda laikā bija 2,56 kg un randomizācijas perioda 48. nedēļā vidēji 3,22 kg, salīdzinot ar sākotnējo svaru atklātā perioda sākumā. Pacientiem, kurus randomizēja placebo grupā, vidējais svara pieaugums atklātā perioda laikā bija 2,39 kg un randomizācijas perioda 48. nedēļā vidēji 0,89 kg, salīdzinot ar sākotnējo svaru atklātā perioda sākumā.

Placebo kontrolētos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demences izraisītu psihozi cerebrovaskulāru blakusparādību sastopamība 100 pacientgados ar kvetiapīnu ārstētiem pacientiem nebija lielāka kā ar placebo ārstētiem pacientiem.

Placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos pacientiem ar sākotnējo neitrofilo leukocītu skaitu  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , vismaz vienā gadījumā ar neitrofilo leukocītu skaitu  $< 1,5 \times 10^9/l$  rašanās biežums bija 1,72% pacientiem, kurus ārstēja ar kvetiapīnu, salīdzinot ar 0,73% pacientu, kuri lietoja placebo. Visos klīniskos pētījumos (placebo kontrolētos, atklātos, aktīvi salīdzinošos; pacientiem ar sākotnējo neitrofilo leukocītu skaitu  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ) vismaz vienā gadījumā neitrofilo leukocītu skaita  $< 0,5 \times 10^9/l$  rašanās biežums bija 0,21% ar kvetiapīnu ārstētiem pacientiem, un 0% ar placebo ārstētiem pacientiem. Biežums  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  bija 0,75% ar kvetiapīnu ārstētiem pacientiem, un 0,11% ar placebo ārstētiem pacientiem.

### **Bērni un pusaudži (no 10 līdz 17 gadu vecumam)**

Seroquel efektivitāte un drošība pētīta 3 nedēļas ilgā placebo kontrolētā pētījumā par mānijas ārstēšanu (n= 284, pacienti no ASV, vecums 10–17 gadi). Aptuveni 45% pacientu papildus bija diagnosticēti UDHS. Turklāt tika veikts 6 nedēļas ilgs placebo kontrolēts pētījums par šizofrēnijas ārstēšanu (n = 222 pacienti, vecums 13–17 gadi). Abos pētījumos no tiem izslēdza pacientus, kam nebija atbildreakcijas pret Seroquel. Ārstēšanu ar Seroquel sāka ar devu 50 mg dienā, ko 2. dienā palielināja līdz 100 mg dienā; pēc tam devu titrēja līdz mērķa devai (400–600 mg dienā mānijas gadījumā; 400–800 mg dienā šizofrēnijas gadījumā), izmantojot soli 100 mg dienā un lietojot zāles divas vai trīs reizes dienā.

Pētījumā par māniju LS vērtības vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem YMRS kopējiem rādītājiem (aktīvā ārstēšana mīnus placebo) bija -5,21 ar 400 mg Seroquel dienā un -6,56 ar 600 mg Seroquel dienā. Atbildreakcijas biežums (YMRS uzlabojums par  $\geq 50\%$ ) bija 64% ar 400 mg Seroquel dienā, 58 % ar 600 mg Seroquel dienā un 37 % placebo grupā.

Pētījumā par šizofrēniju LS vērtības vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem PANSS kopējiem rādītājiem (aktīvā ārstēšana mīnus placebo) bija -8,16 ar 400 mg Seroquel dienā un -9,29 ar 800 mg Seroquel dienā. Ne terapija ar nelielām kvetiapīna devām (400 mg dienā), ne ar lielām kvetiapīna devām (800 mg dienā) nebija pārāka par placebo attiecībā uz tādu pacientu procentuālo daudzumu, kuriem bija panākta atbildreakcija, ko definēja kā PANSS kopējā rādītāja samazinājumu par  $\geq 30\%$ , salīdzinot ar sākotnējo vērtību. Gan mānijas, gan šizofrēnijas gadījumā lielākas devas deva skaitliski mazāku atbildreakcijas biežumu.

Nav pieejami dati par efekta saglabāšanos vai recidīva profilaksi šajā vecuma grupā.

26 nedēļas ilgā atklātā akūto pētījumu pagarinājumā (n= 380 pacienti), elastīgi lietojot Seroquel 400-800 mg lielās dienas devās, tika iegūti papildu dati par drošību. Tika ziņots par asinsspiediena paaugstināšanos bērniem un pusaudžiem, kā arī par pastiprinātu ēstgribu, ekstrapiramidālajiem simptomiem un prolaktīna līmeņa serumā paaugstināšanos, ko bērniem un pusaudžiem novēroja biežāk nekā pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.8).

#### Ekstrapiramidālie simptomi

Īstermiņa placebo kontrolētā monoterapijas pētījumā, lietojot Seroquel pusaudžiem (vecums 13–17 gadi) ar šizofrēniju, ekstrapiramidālo simptomu kopējais biežums kvetiapīna grupā bija 12,9 %, bet placebo grupā — 5,3 %, lai gan atsevišķu nevēlamo blakusparādību (piemēram, akatīzijas, trīces, ekstrapiramidālo traucējumu, hipokinēzijas, nemiera, psihomotoras hiperaktivitātes, muskuļu stīvuma, diskinēzijas) biežums nevienā no ārstēšanas grupām nepārsniedza 4,1 %. Placebo kontrolētā monoterapijas īstermiņa pētījumā, lietojot Seroquel bērniem un pusaudžiem (vecums 10–17 gadi) ar bipolāru māniju, ekstrapiramidālo simptomu kopējais biežums kvetiapīna grupā bija 3,6%, bet placebo grupā — 1,1%. Atklāta tipa ilgtermiņa pētījumā, lietojot Seroquel šizofrēnijas un bipolāras mānijas ārstēšanai, ārstēšanas izraisītu EPS biežums bija 10%.

#### Kermeņa masas palielināšanās

Īstermiņa klīniskajos pētījumos, lietojot Seroquel bērniem (vecums 10–17 gadi), 17 % ar kvetiapīnu ārstēto pacientu un 2,5% ar placebo ārstēto pacientu ķermeņa masa palielinājās par  $\geq 7\%$  no sākotnējās ķermeņa masas. Koriģējot atbilstoši normālai augšanai ilgtermiņā, par klīniski nozīmīgu izmaiņu kritēriju izmantoja sākotnējā ķermeņa masas indeksa (KMI) pieaugumu vismaz par 0,5 standarta novirzēm; šim kritērijam atbilda 18,3% pacientu, kuri bija ārstēti ar kvetiapīnu vismaz 26 nedēļas.

#### Pašnāvība/ domas par pašnāvību vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās

Placebo kontrolētos īstermiņa klīniskajos pētījumos, kuros Seroquel lietots bērniem ar šizofrēniju, ar pašnāvību saistītu gadījumu biežums starp pacientiem līdz 18 gadu vecumam kvetiapīna grupā bija 1,4% (2/147), bet placebo grupā — 1,3% (1/75). Placebo kontrolētos īstermiņa pētījumos, kuros Seroquel lietots bērniem ar bipolāru māniju, ar pašnāvību saistītu gadījumu biežums starp pacientiem līdz 18 gadu vecumam kvetiapīna grupā bija 1,0% (2/193), bet placebo grupā — 0% (0/90).

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Perorāli ieņemts kvetiapīns labi absorbējas. Augstākā kvetiapīna un N-dealkilketiapiāna aktīvās vielas koncentrācija plazmā iestājas aptuveni 6 stundas ( $T_{max}$ ) pēc Seroquel XR ieņemšanas. Stabils koncentrācijas apstākļos augstākā aktīvā metabolīta (N-dealkilketiapiāna) molārā koncentrācija atbilst 35% no konstatētās kvetiapīna koncentrācijas.

Kvetiapiāna un N-dealkilketiapiāna farmakokinētika ir lineāra un proporcionāla devām, kas nepārsniedz 800 mg vienu reizi dienā.

Lietojot Seroquel XR vienu reizi dienā salīdzinājumā ar atbilstošu tūlītējas iedarbības kvetiapīna fumarāta (Seroquel IR) devas lietošanu divas reizes dienā, laukums zem koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) ir vienāds, bet vielas augstākā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) stabilas koncentrācijas apstākļos ir par 13% zemāks. Seroquel XR salīdzinot ar Seroquel IR, metabolīta N-dealkilkvetiapīna AUC ir par 18% zemāks.

Pētījumā, kura laikā tika vērtēta pārtikas ietekme uz kvetiapīna biopieejamību, konstatēts, ka ēdiens ar lielu tauku saturu izraisa statistiski nozīmīgu Seroquel XR  $C_{max}$  un AUC pieaugumu –attiecīgi par aptuveni 50 % un 20%. Nevar izslēgt, ka ēdiens ar lielu tauku saturu rada vēl lielāku ietekmi. Savukārt viegli ēdieni kvetiapīna  $C_{max}$  un AUC nozīmīgi neietekmē. Ieteicams Seroquel XR lietot vienu reizi dienā atsevišķi no ēdienreizes.

#### Izplatība

Aptuveni 83% kvetiapīna saistās ar plazmas proteīniem.

#### Metabolisms

Kvetiapīns tiek plaši metabolizēts aknās, pēc radioloģiski iezīmēta kvetiapīna lietošanas pamatsavienojums veido mazāk nekā 5% no nemainītu zāļu materiāla, kas konstatēts urīnā vai izkārnījumos.

*In vitro* pētījumos noskaidrots, ka CYP3A4 ir primārais enzīms, kas nosaka kvetiapīna citohroma P450 mediēto metabolismu. N-dealkilkvetiapīna veidošanās un eliminācija galvenokārt ir saistīta ar CYP3A4.

*In vitro* konstatēts, ka kvetiapīns un vairāki tā metabolīti (arī N-dealkilkvetiapīns) nedaudz inhibē cilvēka citohroma P450 izoenzīmu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4 aktivitāti. *In vitro* apstākļos CYP inhibīciju novēro tikai tad, ja vielas koncentrācija aptuveni 5 - 50 reizes pārsniedz koncentrāciju, ko novēro, cilvēkam lietojot preparāta devas, kuru lielums ir robežās no 300 līdz 800 mg dienā. Ievērojot minētos *in vitro* iegūtos rezultātus, ir maz ticams, ka kvetiapīna lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm varētu izraisīt klīniski nozīmīgu ar citohromu P450 saistītu citu zāļu metabolisma nomākumu.

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka kvetiapīns var inducēt citohroma P450 enzīmus. Tomēr īpašos mijiedarbības pētījumos psihotiskiem pacientiem pēc kvetiapīna lietošanas netika novērota citohroma P450 aktivitātes paaugstināšanās.

#### Eliminācija

Kvetiapīna un N-dealkilkvetiapīna eliminācijas pusperiodu ilgums ir attiecīgi aptuveni 7 un 12 stundas. Aptuveni 73% no radioloģiski iezīmētās vielas izdalās ar urīnu un 21% ar izkārnījumiem. Mazāk nekā 5% no kopējās radioaktivitātes ir neizmainīts ar zālēm saistīts materiāls. Vidējais ar urīnu izvadītais molārais brīvā kvetiapīna un tā aktīvā metabolīta (N-dealkilkvetiapīna), kas atrodas cilvēka plazmā, daudzums ir mazāks par 5%.

#### Īpašas grupas

##### Dzimums

Vīriešiem un sievietēm kvetiapīna farmakokinētikas parametri neatšķiras.

##### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem vidējais kvetiapīna klīrenss ir par aptuveni 30 - 50% mazāks par to, kāds novērots 18 - 65 gadus veciem pieaugušiem pacientiem.

##### Nieru mazspēja

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kad kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vidējais kvetiapīna plazmas klīrenss samazinās aptuveni par 25%, bet individuālās klīrensu raksturojošo parametru vērtības ir veseliem pacientiem novēroto vērtību robežās.

##### Aknu mazspēja

Vidējais kvetiapīna plazmas klīrens samazinās aptuveni par 25% pacientiem ar zināmiem aknu bojājumiem (stabilu alkohola cirozi). Tā kā kvetiapīns tiek plaši metabolizēts aknās, populācijai ar aknu bojājumiem sagaidāma paaugstināta tā koncentrācija plazmā. Šiem pacientiem var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 4.2).

#### Bērni un pusaudži (no 10 līdz 17 gadu vecumam)

Farmakokinētikas rādītājus noteica, izmantojot paraugus no 9 bērniem 10–12 gadu vecumā un 12 pusaudžiem, kuri saņēma stabilu ārstēšanu ar 400 mg kvetiapīna (Seroquel) divreiz dienā. Atbilstoši devai koriģētā pamatsavienojuma kvetiapīna koncentrācija plazmā bērniem un pusaudžiem (10–17 gadu vecumā) līdzsvara fāzē kopumā bija līdzīga kā pieaugušajiem, taču bērniem  $C_{max}$  rādītāji bija augstāki par pieaugušajiem novēroto diapazonu. Salīdzinot ar pieaugušajiem, bija augstākas aktīvā metabolīta norkvetiapīna AUC un  $C_{max}$  vērtības, attiecīgi par aptuveni 62% un 49% bērniem (10–12 gadu vecumā) un par 28% un 14% pusaudžiem (13–17 gadu vecumā).

Informācija par Seroquel XR bērniem un pusaudžiem nav pieejama.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Vairākos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes pētījumos genotoksicitāte netika pierādīta. Laboratorijas dzīvniekiem klīniski nozīmīgas iedarbības līmeņu ietekmē novēroja sekojošas novirzes, kuras vēl nav pierādītas ilgtermiņa klīniskā izpētē: žurkām tika novērota pigmenta izgulsnēšanās vairogdziedzērī; mērkaķiem novēroja vairogdziedzera folikulāro šūnu hipertrofiju, plazmas  $T_3$  līmeņa pazemināšanos, samazinātu hemoglobīna koncentrāciju un samazinātu balto un sarkano asinsķermenīšu skaitu; suņiem – lēcas saduļķošanās un kataraktu.

Ņemot vērā šos novērojumus, kvetiapīna terapijas ieguvums jāizsver attiecībā pret iespējamo risku pacienta drošībai.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols	Apvalks
Mikrokristāliskā celuloze Nātrija citrāts Laktozes monohidrāts Magnija stearāts Hipromeloze	Hipromeloze Makrogols Titāna dioksīds (E171) Dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (50, 200 un 300 mg tabletēs) Sarkanais dzelzs oksīds (E172) (50 mg tabletēs)

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs <īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai>**

Tabletes iepakotas PHTFE (polihlorotrifluoretilēna) un PVH (polivinilhlorīda) alumīnija folijas blisteros.

<b>Zāļu stiprums</b>	<b>Iepakojums</b>	<b>Blisteri</b>
50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg un 400 mg tabletes	10 tabletes 30 tabletes 50 tabletes 50 tabletes 60 tabletes 100 tabletes 100 tabletes	1 blisteri pa 10 tabletēm 3 blisteri pa 10 tabletēm 10 blisteri pa 5 tabletēm 5 blisteri pa 10 tabletēm 6 blisteri pa 10 tabletēm 10 blisteri pa 10 tabletēm 100 blisteri pa 1 tabletei

Visi iepakojumu lielumi var nebūt pieejami.

#### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai <un citi norādījumi par rīkošanos>**

Nav īpašu prasību.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

#### **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

#### **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

#### **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**



**MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Seroquel XR 50 mg ilgstošās darbības tabletes  
quetiapinum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra tablete satur 50 mg kvetiapīna (kvetiapīna fumarāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes mononitrātu. Skatīt arī informāciju lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 ilgstošās darbības tabletes  
30 ilgstošās darbības tabletes  
50 ilgstošās darbības tabletes  
60 ilgstošās darbības tabletes  
100 ilgstošās darbības tabletes

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nedalīt, nekošļāt un nesmalcināt tabletes.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

<[Aizpilda nacionāli]>

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

<[Aizpilda nacionāli]>

**13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Seroquel XR 50 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Seroquel XR 50 mg ilgstošās darbības tabletes  
quetiapinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>**

Sēr.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Seroquel XR 150 mg ilgstošās darbības tabletes  
quetiapinum

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra tablete satur 150 mg kvetiapīna (kvetiapīna fumarāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes mononitrātu. Skatīt arī informāciju lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 ilgstošās darbības tabletes  
30 ilgstošās darbības tabletes  
50 ilgstošās darbības tabletes  
60 ilgstošās darbības tabletes  
100 ilgstošās darbības tabletes

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nedalīt, nekošļāt un nesmalcināt tabletes.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

<[Aizpilda nacionāli]>

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

<[Aizpilda nacionāli]>

**13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Seroquel XR 150 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Seroquel XR 150 mg ilgstošās darbības tabletes  
quetiapinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>**

Sēr.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Seroquel XR 200 mg ilgstošās darbības tabletes  
quetiapinum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra tablete satur 200 mg kvetiapīna (kvetiapīna fumarāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes mononitrātu. Skatīt arī informāciju lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 ilgstošās darbības tabletes  
30 ilgstošās darbības tabletes  
50 ilgstošās darbības tabletes  
60 ilgstošās darbības tabletes  
100 ilgstošās darbības tabletes

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nedalīt, nekošļāt un nesmalcināt tabletes.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**



**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

<[Aizpilda nacionāli]>

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

<[Aizpilda nacionāli]>

**13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Seroquel XR 200 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Seroquel XR 200 mg ilgstošās darbības tabletes  
quetiapinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>**

Sēr.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Seroquel XR 300 mg ilgstošās darbības tabletes  
quetiapinum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra tablete satur 300 mg kvetiapīna (kvetiapīna fumarāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes mononitrātu. Skatīt arī informāciju lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 ilgstošās darbības tabletes  
30 ilgstošās darbības tabletes  
50 ilgstošās darbības tabletes  
60 ilgstošās darbības tabletes  
100 ilgstošās darbības tabletes

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nedalīt, nekošļāt un nesmalcināt tabletes.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

<[Aizpilda nacionāli]>

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

<[Aizpilda nacionāli]>

**13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Seroquel XR 300 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Seroquel XR 300 mg ilgstošās darbības tabletes  
quetiapinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>**

Sēr.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Seroquel XR 400 mg ilgstošās darbības tabletes  
quetiapinum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra tablete satur 400 mg kvetiapīna (kvetiapīna fumarāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes mononitrātu. Skatīt arī informāciju lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 ilgstošās darbības tabletes  
30 ilgstošās darbības tabletes  
50 ilgstošās darbības tabletes  
60 ilgstošās darbības tabletes  
100 ilgstošās darbības tabletes

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nedalīt, nekošļāt un nesmalcināt tabletes.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

<[Aizpilda nacionāli]>

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

<[Aizpilda nacionāli]>

**13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Seroquel XR 400 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Seroquel XR 400 mg ilgstošās darbības tabletes  
quetiapinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>**

Sēr.



## **LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

**Seroquel XR 50 mg ilgstošās darbības tabletes**  
**Seroquel XR 150 mg ilgstošās darbības tabletes**  
**Seroquel XR 200 mg ilgstošās darbības tabletes**  
**Seroquel XR 300 mg ilgstošās darbības tabletes**  
**Seroquel XR 400 mg, ilgstošās darbības tabletes**

quetiapinum

### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Seroquel XR un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Seroquel XR lietošanas
3. Kā lietot Seroquel XR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Seroquel XR
6. Sīkāka informācija

## **1. KAS IR SEROQUEL XR UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO**

Seroquel satur vielu, ko sauc par kvetiapīnu. Seroquel pieder antipsihotisko līdzekļu zāļu grupai. Seroquel XR var lietot, lai ārstētu vairākas slimības:

- šizofrēniju, kad Jūs redzat dzirdat vai jūtat klāt neesošo, ticat lietām, kuras nepastāv vai jūtaties nepierasti aizdomīgs, uztraukts, apmulsis, vainīgs, sasprindzis vai depresīvs,
- māniju, kad Jūs jūtaties ļoti patīkami uztraukts, sajūsmināts, uzbudināts, entuziastisks vai hiperaktīvs, vai ar pavājinātu spriešanas spēju, ieskaitot agresīvu vai graužoši agresīvu uzvedību,
- bipolāru depresiju un smagas depresijas epizodes rekurenti depresīvu traucējumu gadījumā, kad Jums ir bēdīgs garastāvoklis vai Jūs jūtaties nomākts, izjūtat vainas apziņu, enerģijas trūkumu, apetītes zudumu un/vai nevarat gulēt.

Lai ārstētu smagas depresijas epizodes rekurenti depresīvu traucējumu gadījumā, Seroquel XR lieto papildus citām zālēm šīs slimības ārstēšanai.

Kad Jūs jutīsieties labāk, iespējams, ārsts turpinās ārstēšanu ar Seroquel XR.

## **2. PIRMS SEROQUEL XR LIETOŠANAS**

### **Nelietojiet Seroquel XR šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret kvetiapīnu vai kādu citu Seroquel XR sastāvdaļu (skatīt punktu 6. Sīkāka informācija).
- ja Jūs lietojat citas zāles:
  - zāles pret HIV;
  - azolus (pretsēnīšu līdzekļus);
  - eritromicīnu vai klaritromicīnu (pret infekcijām);
  - nefazodonu (pret depresiju).

Nelietojiet Seroquel XR, ja augstāk minētais attiecas uz Jums. Ja Jums rodas šaubas, pirms Seroquel XR lietošanas, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Īpaša piesardzība, lietojot Seroquel XR, nepieciešama šādos gadījumos**

Pirms lietojiet zāles, pastāstiet savam ārstam, ja:

- Jums vai kādam Jūsu ģimenes loceklim ir vai jebkad ir bijušas sirds slimības, piemēram, sirds ritma traucējumi; vai Jūs lietojat zāles, kas iedarbojas uz sirds ritmu;
- Jums ir zems vai augsts asinsspiediens;
- Jums ir bijis insults (īpaši gados vecākiem pacientiem);
- Jums ir aknu slimība;
- Jums kādreiz ir bijuši krampji;
- Jums ir diabēts vai paaugstināts risks saslimt ar diabētu, lietojot Seroquel XR, ārsts Jums var pārbaudīt cukura līmeni asinīs
- ziniet, ka Jums kādreiz ir bijis pazemināts balto asinsķermenīšu skaits (neitropēnija), neatkarīgi no citu medikamentu lietošanas;
- Jūs esat gados vecāks cilvēks ar demenci (pavājinātu smadzeņu darbību). Ja tā ir, Seroquel XR nedrīkst lietot, jo zāles no grupas, pie kuras pieder Seroquel XR, gados vecākiem cilvēkiem ar demenci var palielināt insulta vai dažos gadījumos nāves iestāšanās risku;
- Jūsu vai kāda cita Jūsu ģimenes locekļa anamnēzē ir asins recekļu veidošanās, jo šāda tipa zāles ir tikušas saistītas ar asins recekļu veidošanos.

Pastāstiet savam ārstam nekavējoties, ja Jūs jūtat:

- drudzi, izteiktu muskuļu stīvumu, svīšanu vai aptumšotu apziņu (traucējumu, ko dēvē par “ļaudabīgo neiroleptisko sindromu”). Var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana.
- nekontrolējamās kustības, galvenokārt sejas vai mēles;
- reiboni vai stipru miegainību. Gados vecākiem pacientiem tas var palielināt nejaušas traumas (kritiena) iespējamību.

Visi minētie stāvokļi var rasties no šīs grupas zālēm.

### Domas par pašnāvību un depresijas saasinājums

Ja Jums ir depresija, Jums dažkārt var būt domas par pašsavainošanos vai pašnāvību. Pirmoreiz sākot ārstēšanu, tās var pastiprināties, jo, lai šīs zāles sāktu darboties, jāpaiet zināmam laikam, parasti aptuveni 2 nedēļām, bet dažkārt ilgākam laikam. Šīs domas var pastiprināties arī pārtraucot ārstēšanu. Lielāka šādu domu iespējamība ir, ja esat jauns pieaugušais.

Informācija no klīniskajiem pētījumiem liecina, ka palielināts domu par pašnāvību un/vai uz pašnāvību vērstas uzvedības risks ir jauniem pieaugušajiem līdz 25 gadu vecumam, kuriem ir depresija.

Ja Jums jebkurā brīdī rodas domas par pašsavainošanos vai pašnāvību, sazinieties ar savu ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu.

Iespējams, Jums liksies noderīgi pastāstīt tuviniekam vai tuvam draugam, ka ciešat no depresijas vai citas līdzīgas slimības, un palūgt viņam izlasīt šo lietošanas instrukciju. Jūs varat lūgt, lai šis cilvēks pastāsta, ja viņam liekas, ka Jūsu depresija vai tai līdzīgā slimība saasinās, vai ja viņu uztrauc izmaiņas jūsu uzvedībā.

Pacienti, kuri lieto Seroquel XR, konstatēta ķermeņa masas palielināšanās. Jums un Jūsu ārstam regulāri jāpārbauda Jūsu svars.

### **Citu zāļu lietošana**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes un augu izcelsmes zāles, jo tas var ietekmēt zāļu iedarbību.

Nelietojiet Seroquel XR, ja patreiz lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles pret HIV;
- azolus (pretsēnīšu līdzekļus);
- eritromicīnu vai klaritromicīnu (pret infekcijām);
- nefazodonu (depresijai).

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat šādas zāles:

- fenitoīnu vai karbamazepīnu (epilepsijai);
- zāles augstam asinsspiedienam;
- barbiturātus (pret bezmiegu);
- tioridazīnu (cits antipsihotiskais līdzeklis);
- zāles, kas ietekmē sirdsdarbību, piemēram, zāles, kas var izraisīt asins elektrolītu līdzsvara traucējumus (zems kālija vai magnija līmenis), kā diurētiskie (urīndzenošie) līdzekļi vai dažas antibiotikas (zāles infekciju ārstēšanai).

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs beidzat lietot kādas no zālēm.

### **Seroquel XR lietošana kopā ar uzturu**

- Uzturs var ietekmēt Seroquel XR iedarbību, tādēļ Seroquel XR jāieņem vismaz stundu pirms ēdienreizes vai naktsmiera.
- Esiet uzmanīgs, cik Jūs lietojat alkoholu. Seroquel XR un alkohola mijiedarbība var Jūs padarīt miegainu.
- Nedzeriet greipfrūtu sulu kamēr lietojiet Seroquel XR, jo tā var ietekmēt zāļu iedarbību.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Pirms Seroquel XR lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir grūtniecība, Jūs plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Seroquel XR nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav atrunāts ar ārstu. Seroquel XR nedrīkst lietot, ja barojat bērnu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Tabletes var izraisīt miegainību. Kamēr nezināt, kā šīs tabletes Jūs ietekmē, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

### **Svarīga informācija par kādu no Seroquel XR sastāvdaļām**

Šīs zāles satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. KĀ LIETOT SEROQUEL XR**

Vienmēr lietojiet Seroquel XR tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam> vai farmaceitam.

Ārsts nolems, kādu sākuma devu Jums jālieto. Ārsts Jums piemēros Seroquel XR uzturošo dienas devu parasti no 150 mg līdz 800 mg, atkarībā no Jūsu individuālās ārstēšanas un vajadzībām.

Lietojiet tabletes vienu reizi dienā.

Tabletes nedaliet, nekošļājiet vai neberziet.

Norijiet tabletes veselas, uzdzerot ūdeni.

Lietojiet tabletes atsevišķi no ēdienreizes (vismaz vienu stundu pirms ēdienreizes vai naktsmiera).

Nedzeriet greipfrūtu sulu kopā ar Seroquel XR, tā var ietekmēt zāļu iedarbību.

Pat ja jūtaties labāk, bez ārsta ziņas nepārtrauciet tablešu lietošanu.

### **Pavājināta aknu darbība**

Ja jums ir pavājināta aknu darbība, ārsts var mainīt Jūsu zāļu devu.

### **Gados vecāki cilvēki**

Ja Jūs esat gados vecāks, ārsts var mainīt Jūsu zāļu devu.

### **Bērni un pusaudži, jaunāki par 18 gadiem**

Nav ieteicams lietot Seroquel XR bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

### **Ja esat lietojis Seroquel XR vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis lielāku devu nekā ārsts Jums nozīmējis, Jums var būt miegainība, reibonis, paātrināta sirdsdarbība. Nekavējoties dodieties pie ārsta vai uz tuvāko slimnīcu un paņemiet līdz savu Seroquel XR paciņu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Seroquel XR**

Ja esat aizmirsis lietot devu, ieņemiet to tiklīdz atceraties. Tomēr, ja ir gandrīz pienācis laiks nākamai devai, nelietojiet aizmirsto devu, bet noteiktajā laikā lietojiet tikai nākamo devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Seroquel XR**

Ja Jūs pēkšņi pārtraucat lietot Seroquel, Jums var būt grūti aizmigt (bezmiegs), slikta dūša vai galvassāpes, caureja, nelabums (vemšana), reibonis vai nervozums.

Ārsts var ieteikt samazināt devu pakāpeniski, pirms pārtraucat lietot Seroquel XR.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, arī Seroquel XR var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet par tām ārstam vai farmaceitam.

Ļoti bieži novērojamas blakusparādības (iespējamās vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- reibonis, galvassāpes, sausums mutē;
- miegainība (ar laiku var izzust, turpinot Seroquel XR lietošanu), var izraisīt kritienu;
- lietošanas pārtraukšanas simptomi (simptomi, kuri rodas, pārtraucot lietot Seroquel) kā bezmiegs, slikta dūša, galvassāpes, caureja, nelabums (vemšana), reibonis un nervozums. Ieteicams pakāpeniski pārtraukt lietošanu 1 līdz 2 nedēļu laikā.
- svara pieaugums.

Bieži novērojamas blakusparādības (iespējamās mazāk kā 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- ātra sirdsdarbība;
- aizlikts deguns;
- aizcietējums, gremošanas traucējumi;
- vājuma sajūta, ģībonis;
- roku vai kāju pietūkums;
- ķermeņa masas palielināšanās, galvenokārt, pirmajās ārstēšanas nedēļās;
- zems asinsspiediens stāvus pozīcijā, kas var izraisīt reiboni vai ģīboni;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- neskaidra redze;
- neparastas muskuļu kustības. Tai skaitā grūtības uzsākt muskuļu kustības, trīcēšana, nemiera vai muskuļu stīvuma sajūta bez sāpēm;

- patoloģiski sapņi un murgi;
- pastiprināta izsalkuma sajūta;
- aizkaitināmība;
- runas un valodas traucējumi;
- pašnāvības domas un depresijas pastiprināšanās.

Retāk novērojamas blakusparādības (iespējamās mazāk kā 1 no katriem 100 cilvēkiem):

- krampji;
- alerģiskas reakcijas, kas var izpausties kā izsitumi, čulgas vai ādas pietūkums, kas skar muti;
- nepatīkamas sajūtas kājās (nemierīgo kāju sindroms);
- grūtības norīt;
- galvenokārt sejas vai mēles patvaļīgas kustības.

Reti novērojamas blakusparādības (iespējamās mazāk kā 1 no katriem 10 000 cilvēkiem):

- augsta temperatūra (drudzis), ilgstošas sāpes kaklā vai čūlas mutē, paātrināta elpošana, svīšana, muskuļu stīvums, izteikta miegainība vai samaņas traucējumi;
- dzeltena āda un acis (dzelte);
- ilgstoša un sāpīga erekcija (priapizms);
- krūšu pietūkums un negaidīta piena izdalīšanās no krūtīm;
- asins recekļi vēnās, jo īpaši kāju vēnās (pie simptomiem pieder pietūkums, sāpes un kājas apsārtums), kuri pa asinsvadiem var nonākt līdz plaušām, izraisot sāpes krūtīs un apgrūtinātu elpošanu. Ja Jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Ļoti reti novērojamas blakusparādības (iespējamās mazāk kā 1 no katriem 10 000 cilvēkiem):

- iepriekš esoša diabēta stāvokļa pasliktināšanās;
- aknu iekaisums (hepatīts);
- smagi izsitumi, čulgas vai sarkani plankumi uz ādas;
- smagas alerģiskas reakcijas (anafilakse), kas var izraisīt elpas trūkumu vai šoku;
- ātri parādās ādas uztūkums, kas skar acis, lūpas vai kaklu (angioneirotiskā tūska).

Zāļu grupa, kurai pieder Seroquel, var izraisīt sirds ritma traucējumus, kuri var būt nopietni un smagos gadījumos izraisīt nāvi.

Dažas blakusparādības var noteikt tikai pēc asins analīzēm, kur var uzrādīties izmainīts taukvielu (triglicerīdi vai holesterīns) vai cukura daudzums un pazemināts noteikta veida asins šūnu daudzums, kā arī palielināts hormona prolaktīna daudzums. Hormona prolaktīna palielinājums retos gadījumos var izraisīt:

- gan vīriešiem, gan sievietēm krūšu pietūkumu un negaidītu piena veidošanos krūtīs;
- sievietēm menstruāciju cikla iztrūkumu vai neregulāras menstruācijas.

Periodiski ārsts var lūgt veikt asins analīzes.

### **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem var rasties tādas pašas blakusparādības kā pieaugušajiem.

Tālāk minētās blakusparādības ir novērotas tikai bērniem un pusaudžiem:

Ļoti bieži (iespējamās vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- asinsspiediena paaugstināšanās.

Tālāk minētās blakusparādības biežāk ir novērotas bērniem un pusaudžiem:

Ļoti bieži (iespējamās vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- palielināts hormona prolaktīna daudzums asinīs. Retos gadījumos tas var izraisīt:
- krūts dziedzeru pietūkumu zēniem un meitenēm un neparedzētu piena veidošanos;
- menstruāciju iztrūkumu vai neregulāras menstruācijas meitenēm;
- palielināta apetīte;

- traucētas muskuļu kustības. Pie tām pieder apgrūtināta muskuļu kustību sākšana, trīce, nemiera sajūta vai muskuļu stīvums bez sāpēm.

## 5. KĀ UZGLABĀT Seroquel XR

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Seroquel XR pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

### Ko Seroquel XR satur

Aktīvā viela ir kvetiapīns.

Seroquel XR tabletes satur 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg vai 400 mg kvetiapīna (kvetiapīna fumarāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes serde - mikrokristāliska celuloze, nātrija citrāts, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, hipromeloze.

Tabletes apvalks – hipromeloze, makrogols, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (50, 200 un 300 mg tabletēs) un sarkanais dzelzs oksīds (E172) (50 mg tabletēs).

### Seroquel XR ārējais izskats un iepakojums

Visas ilgstošās darbības tabletes ir kapsulas formā ar iegravētu XR un stiprumu. 50 mg tabletes ir dzeltensārtas, 150 mg tabletes ir baltas, 200 mg tabletes ir dzeltenas, 300 mg tabletes ir gaiši dzeltenas, 400 mg tabletes ir baltas.

Iepakojumi pa 10, 30, 50, 60 un 100 tabletēm ir reģistrēti visiem stiprumiem. Visi iepakojumu lielumi var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

<[Aizpilda nacionāli]>

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

### Šīs zāles Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

VALSTS	NOSAUKUMS
Austrija	Seroquel XR
Beļģija	Seroquel XR
Bulgārija	Seroquel XR
Kipra	Seroquel XR
Čehijas Republika	Seroquel Prolong
Dānija	Seroquel Prolong
Igaunija	Seroquel XR

Somija	Seroquel Prolong
Vācija	Seroquel Prolong
Grieķija	Seroquel XR
Ungārija	Seroquel XR
Īslande	Seroquel Prolong
Īrija	Seroquel XR
Itālija	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Latvija	Seroquel XR
Lietuva	Seroquel XR
Luksemburga	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Nīderlande	Seroquel XR
Norvēģija	Seroquel Depot
Polija	Seroquel XR
Portugāle	Seroquel XR
Rumānija	Seroquel XR
Slovākija	Seroquel XR
Slovēnija	Seroquel XR
Spānija	Seroquel Prolong
Zviedrija	Seroquel Depot
Lielbritānija	Seroquel XR

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta {MM/GGGG}**



**IV PIELIKUMS**  
**REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS IZSNIEGŠANAS NOSACĪJUMI**

Valsts kompetentās iestādes, kuras koordinē atsaucē dalībvalsts, nodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieki izpilda šādus nosacījumus:

- Atjauno protokolus notiekošajiem pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem (*PASS*), lai apkopotu ilgtermiņa drošuma datus par kvetiapīnu *XR* pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem:
  - Modificēts zāļu izrakstīšanas gadījumu monitoringa (*M-PEM*) pētījums;
  - Ģimenes ārstu pētījumu datu bāzes (*GPRD*) pētījums;

Grozītie protokoli ir jāiesniedz atsaucē dalībvalstij divu mēnešu laikā pēc *CHMP* slēdziena par šo atkārtotas izskatīšanas procedūru.

- Veic šādus jaunus *PASS* pētījumus pacientiem ar smagiem depresijas traucējumiem, lai plašāk raksturotu ilgtermiņa drošumu un kvetiapīna *XR* lietošanu, ieskaitot speciālista aprūpes apstākļus:
  - Zviedrijas pierakstu saistības pētījums (*SE-RLS*) saskaņā ar apstiprināto protokolu. Protokols ir jāiesniedz atsaucē dalībvalstij divu mēnešu laikā pēc *CHMP* atzinuma par šo atkārtotas izskatīšanas procedūru.
  - Veic jaunu ES vairākvalstu zāļu lietošanas pētījumu (*EU DUS*) saskaņā ar apstiprināto protokolu. Protokols ir jāiesniedz atsaucē dalībvalstij divu mēnešu laikā pēc *CHMP* atzinuma par šo atkārtotas izskatīšanas procedūru.
- Atjaunināta riska pārvaldības plāna redakcija ir jāiesniedz līdz 2010. gada 30. septembrim saskaņā ar ikgadējo regulāro drošuma atjaunināto ziņojumu par *Seroquel XR* iesniegšanu un iepriekš minētiem nosacījumiem.