

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Seroquel/Seroquel XR und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Quetiapin ist ein atypisches Neuroleptikum, das zusammen mit seinem aktiven Metaboliten – Norquetiapin – mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitter-Rezeptoren, einschließlich Serotonin 5-Hydroxytryptophan Typ 2 (5HT_{2A}), Dopamin Typ 1 und Typ 2 (D₁, D₂), Histamin und Adrenozeptoren (vor allem α_1), interagiert. Der aktive Metabolit, Norquetiapin, zeigt eine größere Affinität für 5HT_{2A}-Rezeptoren und ist ein Hemmer des Norepinephrin-Transporters.

Der genaue Wirkmechanismus von Quetiapin ist ähnlich wie bei anderen Neuroleptika noch unbekannt, aber die Kombination des Rezeptoren-Antagonismus mit einer höheren Selektivität für 5HT₂- im Vergleich zu D₂-Rezeptoren trägt eventuell zu seiner psychotropen Wirkung und seinen stimmungsstabilisierenden Eigenschaften bei.

Seroquel (Quetiapin) und Seroquel XR (Quetiapin mit retardierter Wirkstofffreisetzung) werden zur Behandlung von Schizophrenie und bipolaren Störungen eingesetzt, wobei Seroquel XR auch als Zusatztherapie bei der Behandlung von Major Depressions angewendet wird.

Seroquel wurde erstmals im Juli 1997 im Vereinigten Königreich zugelassen und ist in den Wirkstärken 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg und 300 mg als Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung erhältlich. Seroquel XR oder XL wurde erstmals im Mai 2007 in den Vereinigten Staaten zugelassen und ist in den Wirkstärken 50 mg, 150 mg, 200 mg und 400 mg sowie als Tabletten mit retardierter Wirkstofffreisetzung in allen Mitgliedstaaten (MS) der Europäischen Union (EU) mit Ausnahme von Bulgarien und Polen erhältlich. Es wurde im Zuge nationaler Verfahren, Verfahren der gegenseitigen Anerkennung bzw. dezentralisierter Verfahren zugelassen.

Aufgrund der Kombination aus Zulassungen durch Verfahren der gegenseitigen Anerkennung/dezentralisierte Verfahren und nationalen Zulassungen wurden einige abweichende Informationen in den Produktinformationen von Seroquel und Seroquel XR festgestellt. Daher wurden diese Arzneimittel gemäß Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in die vom CMD(h) erstellte Liste der Arzneimittel, die eine Harmonisierung der Produktinformationen benötigen, aufgenommen. Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der MS in Bezug auf die Zulassung der o. g. Arzneimittel (und ihrer zugehörigen Bezeichnungen) setzte die Europäische Kommission den CHMP/das Sekretariat der EMA über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten Produktinformationen zu beheben und so die voneinander abweichenden Produktinformationen innerhalb der EU zu harmonisieren.

Der CHMP richtete sich mit einer Liste von Fragen an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, in der die Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der einzelnen Arzneimittel, in denen Abweichungen bestanden, aufgezeigt wurden. Die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels berücksichtigte alle relevanten therapeutischen und regulatorischen Richtlinien in der EU. Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gelieferte Vorschlag beinhaltete die aktuellsten wissenschaftlichen Informationen.

Im Folgenden sind die Hauptpunkte, die bei der Harmonisierung der verschiedenen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erörtert wurden, zusammengefasst.

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Seroquel und Seroquel XR sind zur Behandlung von Schizophrenie und bipolaren Störungen angezeigt. Seroquel XR ist zudem zur Zusatztherapie bei der Behandlung von Episoden der Major Depression bei

Patienten mit Major Depressive Disorder (MDD) angezeigt, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum ansprechen.

- *Behandlung von Schizophrenie*

Von allen MS der EU, in denen Seroquel zugelassen ist, bestand nur in einem MS ein Wortlaut, der von der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die im Zuge des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung zugelassen wurde, abwich. Sie enthielt den folgenden zusätzlichen Text: „Behandlung akuter und chronischer Psychosen, einschließlich Schizophrenie und manischer Episoden innerhalb der bipolaren Erkrankung“. Der CHMP unterstützte die Entscheidung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, den harmonisierten Wortlaut für dieses Anwendungsgebiet an den Text der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die im Zuge des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung zugelassen wurde, anzugleichen, d. h. die Anwendungsgebiete „Schizophrenie“ und „manische Episoden innerhalb der bipolaren Erkrankung“ zu trennen. Die Behandlung akuter und chronischer Psychosen ist ein Anwendungsgebiet, das über Schizophrenie hinausgeht, und sollte als solches angemessen konkretisiert werden. Eine einfache Extrapolation von Studien zu Schizophrenie auf andere Psychosen wird von der Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln, einschließlich Depotpräparaten zur Behandlung von Schizophrenie (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1), nicht unterstützt. Daher lautet der harmonisierte Wortlaut für dieses Anwendungsgebiet „Zur Behandlung von Schizophrenie“.

Der Wortlaut von Seroquel XR war in einem MS beim folgenden Text nicht harmonisiert: „Behandlung von Schizophrenie, einschließlich der Rückfallprävention bei mit Seroquel XR stabil eingestellten Schizophreniepatienten“ wurde im Vergleich zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die im Zuge des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung zugelassen wurde, ausgelassen. Der CHMP vereinbarte, dass die Aufnahme dieses Wortlauts in den harmonisierten Text nicht akzeptabel ist, da die Vorbeugung von Rückfällen als Teil der guten klinischen Praxis bei der Behandlung von Schizophrenie gilt und als solche im Abschnitt zu den Anwendungsgebieten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht ausdrücklich aufgeführt sein muss. Der harmonisierte Wortlaut für dieses Anwendungsgebiet lautet „Zur Behandlung von Schizophrenie“.

- *Behandlung bipolarer Störungen*

- *zur Behandlung von mittelgradigen bis schweren manischen Episoden innerhalb der bipolaren Erkrankung*

In vier MS fehlte „mittelgradigen bis schweren“ im Wortlaut des Anwendungsgebiets. Die klinischen Pivotstudien für dieses Anwendungsgebiet wurden in einer Patientenpopulation durchgeführt, die an mittelgradigen bis schweren manischen Episoden innerhalb der bipolaren Erkrankung litt. Der harmonisierte Wortlaut der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit „mittelgradigen bis schweren“, der in den meisten MS der EU besteht, wird als angemessen erachtet und liefert nützliche Informationen für verschreibende Ärzte in Bezug auf die Patientenpopulation, die von der Einnahme von Seroquel profitiert.

- *zur Behandlung von Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung*

Das Anwendungsgebiet „Episoden der Major Depression“ in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung wurde im November 2008 im Zuge der ersten Zulassung des Anwendungsgebiets der bipolaren Erkrankung zugelassen. Allerdings wurde in sieben MS ein abweichender Wortlaut festgestellt. Es fehlte jeweils „Major“ im Anwendungsgebiet. Daher lautet der vereinbarte harmonisierte Text „zur Behandlung von Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung“.

- *zur Rückfallprävention bei bipolaren Patienten, die in der manischen oder depressiven Episode auf die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben*

In drei MS war der Wortlaut wie folgt: „Zur Rückfallprävention bei bipolaren Patienten, bei Patienten, die in der manischen, gemischten oder depressiven Episode auf die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben“, während zwanzig andere MS die derzeitige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die im Zuge des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung zugelassen wurde, ohne „gemischt“ hatten.

Die begrenzten verfügbaren Daten zur Behandlung von gemischten Episoden waren nicht auf die Untersuchung der Wirksamkeit/Sicherheit von Quetiapin in gemischten Episoden ausgelegt und zeigten nur eine positive, nicht signifikante Tendenz in dieser Untergruppe. Daher lautet der vereinbarte, harmonisierte Text: *„zur Rückfallprävention bei bipolaren Patienten, die in der manischen oder depressiven Episode auf die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben“*.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

In verschiedenen MS bestanden Abweichungen im Abschnitt 4.2 aufgrund von Unterschieden in den Anwendungsgebieten. Darüber hinaus unterschieden sich in den MS die Empfehlungen für die Dosissteigerung und die tägliche Dosis in einigen Anwendungsgebieten, d. h. bei Schizophrenie, mittelgradigen bis schweren Episoden innerhalb der bipolaren Erkrankung und Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung. Es bestanden zudem Abweichungen in Bezug auf die Empfehlungen für spezielle Populationen, nämlich ältere Menschen und Kinder und Jugendliche, sowie zur Verabreichung mit oder ohne Nahrung.

Alle Abweichungen wurden identifiziert und es wurde vereinbart, dass der harmonisierte Text an den Wortlaut der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung für Seroquel und Seroquel XR angeglichen wird. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Metabolisches Risiko

Die Informationen in diesem Abschnitt waren in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in allen MS weitgehend übereinstimmend. Allerdings empfahl der CHMP, diesen Warnhinweis an eine auffälliger Stelle in diesem Abschnitt zu verschieben, um das Bewusstsein für das Risiko der Entwicklung des metabolischen Syndroms im Zusammenhang mit der Quetiapin-Behandlung zu vergrößern.

Außerdem forderte der CHMP weitere Änderungen in diesem Abschnitt, um Informationen zur Notwendigkeit eines Screenings der metabolischen Parameter, d. h. Gewicht sowie Glukose- und Lipidwerte, vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung aufzunehmen. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Somnolenz und Schwindel

In zwei MS lautet die Überschrift „Somnolenz“ statt „Somnolenz und Schwindel“. Dies wurde nun harmonisiert. Der CHMP kam überein, dass dieser Warnhinweis überflüssige Informationen in Bezug auf orthostatische Hypotonie und damit in Zusammenhang stehendem Schwindel enthält, da er die bereits unter der Zwischenüberschrift „Herz-Kreislauf-System“ (jetzt „Orthostatische Hypotonie“) aufgeführten Informationen wiederholt. Der Inhalt wurde daher umformuliert und in allen MS harmonisiert. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Orthostatische Hypotonie

Die Informationen in diesem Abschnitt waren in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in allen MS weitgehend übereinstimmend. Allerdings wurde ein Teil der Informationen in diesem Abschnitt vom Abschnitt mit der Überschrift „Somnolenz“ wie oben erklärt hierher verschoben. Es wurde vereinbart, dass der Warnhinweis zum Herz-Kreislauf-System nun unter dieser umbenannten Überschrift, d. h. „Orthostatische Hypotonie“, aufgeführt ist. Obwohl keine größeren Abweichungen im Wortlaut bestanden, wurde ein kürzerer Text in Bezug auf das Herz-Kreislauf-System vereinbart, um überflüssige Informationen zu vermeiden und spezifische Produktinformationen für verschreibende Ärzte anstatt von Allgemeinwissen zu den Symptomen und Folgen einer orthostatischen Hypotonie zu liefern. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Schwere Neutropenie und Agranulozytose

Die Informationen in diesem Abschnitt waren in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in den MS weitgehend übereinstimmend. Allerdings war man der Auffassung, dass die Informationen zum Risiko einer Agranulozytose unklar waren. Daher wurde dieser Warnhinweis umformuliert, um deutlich aufzuführen, dass Patienten das Auftreten von Symptomen einer Agranulozytose oder Infektion während der Behandlung mit Seroquel umgehend mitteilen und Ärzte eine Zählung der weißen Blutkörperchen und der absoluten Neutrophilenzahl bei Fehlen von Prädispositionsfaktoren durchführen müssen.

Darüber hinaus überprüfte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten zu diesem Risiko und bestätigte, dass im Datensatz der klinischen Prüfungen keine tödlich verlaufenen Fälle von Agranulozytose erfasst sind. Da jedoch in den Berichten nach der Markteinführung tödlich verlaufene Fälle von Agranulozytose aufgeführt sind, spiegelt der harmonisierte Wortlaut diese Information wider.

Überflüssiger Text in Bezug auf die Rückbildung von Leukopenie und/oder Neutropenie nach Beenden der Quetiapin-Behandlung, d. h. „Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Infektionen untersucht und ihre Neutrophilenzahl (bis zur Überschreitung von $1,5 \times 10^9/l$) kontrolliert werden“, wurde gestrichen, da auf eine Heilung später in demselben Abschnitt Bezug genommen wird.

Abschließend wurde eine administrative Änderung an der Überschrift des Abschnitts vorgenommen und die Häufigkeit schwerer Neutropenien wurde geändert, damit dies mit den Informationen, die derzeit in Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten sind, übereinstimmt. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Kardiomyopathie und Myokarditis

Der Warnhinweis zu Kardiomyopathie und Myokarditis wurde im Zuge einer Typ-II-Änderung aufgenommen, die während der Beurteilung dieses Befassungsverfahrens gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG vorgenommen wurde. Der im Zuge der Änderung zugelassene Wortlaut ist wie folgt: *„In klinischen Prüfungen und Daten, die nach der Markteinführung erfasst wurden, wurde über Kardiomyopathie und Myokarditis berichtet. Ein Kausalzusammenhang mit Quetiapin wurde jedoch nicht nachgewiesen. Die Behandlung mit Quetiapin sollte bei Patienten mit Verdacht auf Kardiomyopathie oder Myokarditis neu beurteilt werden.“* Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Hepatische Wirkungen

Nur in einem MS war ein Warnhinweis in Bezug auf die hepatischen Wirkungen vorhanden. Der Warnhinweis besagte Folgendes: *„Wenn sich eine Gelbsucht entwickelt, sollte die Behandlung mit Quetiapin beendet werden.“* Die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels anderer MS enthalten diese Information nicht.

Gelbsucht ist ein aufgeführtes, seltenes unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit Quetiapin (in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Das Absetzen eines Neuroleptikums bei stabilen Patienten sowie die Entwicklung einer Gelbsucht sind von besonderer Bedeutung. Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Harmonisierung unterstützte diesen Warnhinweis nicht. In Anbetracht dessen, dass sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereits für die Einreichung einer kumulativen Überprüfung der hepatischen Wirkungen im Zuge des PSUR für September 2014 verpflichtet hat, stimmte der CHMP überein, dass ein harmonisierter Wortlaut in Bezug auf hepatische Wirkungen im Rahmen des anstehenden PSUR beurteilt und vereinbart werden sollte.

Obstipation und Darmverschluss

Der Wortlaut zu „Obstipation und Darmverschluss“ wurde bereits harmonisiert. Allerdings forderte der CHMP, diesen Warnhinweis in Bezug auf die Notwendigkeit einer Behandlung von Patienten mit Darmverschluss/Ileus unter engmaschiger Überwachung noch weiter zu untermauern und Notfallversorgung mitaufzunehmen. Daher wurde der folgende Wortlaut hinzugefügt: *„Patienten mit Darmverschluss/Ileus sollten unter engmaschiger Überwachung und mit Notfallversorgung behandelt werden.“* Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Die anderen Warnhinweise dieses Abschnitts, d. h. extrapyramidal-motorische Symptome, Spätdyskinesie, Krampfanfälle, Wechselwirkungen, Gewicht, Hyperglykämie, ältere Patienten mit Demenz-assoziiierter Psychose und Dysphagie, wurden bezüglich kleinerer Abweichungen zwischen den in den verschiedenen MS zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels ebenfalls

harmonisiert. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einem Vergleich des aktuellen Abschnitts 4.5 der einzelstaatlich zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR mit der neuesten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die im Zuge des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung zugelassen wurde, wurden nur wenige Abweichungen festgestellt. Es handelte sich hauptsächlich um fehlende Informationen zu Kindern und Jugendlichen, die Valproat, Quetiapin oder beides erhalten hatten, und dass in der Gruppe mit der Kombinationsbehandlung eine höhere Inzidenz von Leukopenie und Neutropenie als in der Gruppen mit Monotherapie beobachtet wurde. Es wurde vereinbart, dass der harmonisierte Wortlaut in Bezug auf Abschnitt 4.5 dem Wortlaut in der bereits zugelassenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung von Seroquel und Seroquel XR entsprechen soll. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zu Beginn dieses Verfahrens befand sich der Wortlaut von Abschnitt 4.6 in der Bewertungsphase für eine Typ-II-Änderung im Zuge des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung. Der Wortlaut, der im Änderungsverfahren überprüft wurde, wurde in den Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die Liste von Fragen des CHMP im Zuge dieses Harmonisierungsverfahrens gemäß Artikel 30 geliefert.

Der vorgeschlagene Wortlaut entsprach den aktuellen Empfehlungen und es konnte deutlich zwischen den Daten für das erste Schwangerschaftsdrittel (Potenzial für angeborene Anomalien) und das dritte Schwangerschaftsdrittel (neonatales Entzugssyndrom) unterschieden werden. Es wurden Diskussionen vor allem um die Menge an Daten, der derzeit zum ersten Schwangerschaftsdrittel vorliegen, geführt.

In den letzten Jahren wurden verschiedene klinische Studien veröffentlicht (z. B. Haberman et al 2013), die Hinweise darauf geben, dass kein hohes teratogenes Risiko aufgrund der Anwendung atypischer Neuroleptika besteht. Allgemeine Quellen (Briggs et al., 2011; Reprotox Database) überprüften verschiedene Fallberichte und einige Veröffentlichungen, die über eine begrenzte Anzahl an Schwangerschaften berichteten. Der CHMP berücksichtigte alle Daten, die sich auf mehr als 300 Fälle von Exposition während der Schwangerschaft bezogen. Die begrenzten verfügbaren Daten weisen nicht auf ein Risiko für angeborene Anomalien hin. Der CHMP kam überein, dass auf Grundlage der verfügbaren Daten keine definitive Schlussfolgerung zum Risiko während der Schwangerschaft gezogen werden kann. Die Endversion des Textes wurde im Zuge dieses Harmonisierungsverfahrens vereinbart und berücksichtigte die Empfehlung in den Leitlinien zur Risikobeurteilung von Arzneimitteln in Bezug auf die menschliche Reproduktion und das Stillen: von den Daten bis zur Etikettierung (EMA/CHMP/203927/2005). Im Text sind die verfügbaren Daten und das Fehlen teratogener Wirkungen bis dato beschrieben, aber es wird auch erwähnt, dass keine Schlussfolgerung zum Risiko gezogen werden kann.

Tierstudien haben, wie in Abschnitt 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erläutert, eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Unter der Überschrift zur Stillzeit wird angegeben, dass der Grad der Ausscheidung in die Muttermilch nicht beständig ist. Es wurde keine Überprüfung der Literatur zur Untermauerung dieser Schlussfolgerung geliefert. Es ist bekannt, dass die Ausscheidung in die Muttermilch niedrig ist. Im Allgemeinen bleibt die kindliche Dosis unter 0,5 % der mütterlichen Dosis. Oftmals ist sie sogar noch niedriger. Allerdings sind die verfügbaren Daten sehr begrenzt und es wird daher empfohlen, dass eine

Entscheidung darüber getroffen wird, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Seroquel zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Die Tatsache, dass Quetiapin in Bezug auf die menschliche Fertilität nicht untersucht wurde, wird unter dieser Zwischenüberschrift nun harmonisiert. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Dieser Abschnitt wurde im Format der aufgelisteten Nebenwirkungen gemäß dem QRD-Template aktualisiert. Dieser Abschnitt wurde auch weiter geändert, um die bereits in der Packungsbeilage aufgeführten Informationen dazu, dass eine Verschlechterung eines vorbestehenden Diabetes auftreten kann, widerzuspiegeln. Die Endversion des harmonisierten Wortlauts berücksichtigte alle festgestellten Abweichungen, z. B. in Bezug auf Unterschiede bei der Häufigkeit der berichteten unerwünschten Ereignisse, wie etwa bei Rhinitis. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Abschnitt 4.9 – Überdosierung

Zu Beginn dieses Verfahrens befand sich der Wortlaut von Abschnitt 4.9 in der Bewertungsphase für eine Typ-II-Änderung im Zuge des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung. Der Wortlaut, der überprüft wurde, wurde in den Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die Liste von Fragen des CHMP im Zuge dieses Harmonisierungsverfahrens gemäß Artikel 30 geliefert.

Der CHMP hatte die Möglichkeit, Kommentare zu liefern, und so forderte der CHMP den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf, Informationen bezüglich der tödlichen Dosis zu entfernen, da dies nicht in Übereinstimmung mit der Leitlinie für Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels steht. Der vorgeschlagene harmonisierte Text spiegelt die aktuellen Daten und das Wissen über Seroquel und Seroquel XR genauer wider. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Zu Beginn dieses Verfahrens befand sich der Wortlaut dieses Abschnitts in der Bewertungsphase für eine Typ-II-Änderung im Zuge des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung. Der Wortlaut, der überprüft wurde, wurde in den Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die Liste von Fragen des CHMP im Zuge dieses Harmonisierungsverfahrens gemäß Artikel 30 geliefert.

Der CHMP kommentierte den Wortlaut in Bezug auf die Affinität für Serotonin 5HT1A und Norepinephrin-Transporter (NET) aufgrund der derzeit begrenzten Daten hierzu. Die vereinbarte Endversion des Wortlautes ist Teil der harmonisierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR. Siehe Anhang III.

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Alle MS haben den gleichen oder einen ähnlichen Wortlaut in ihren Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Bezug auf Resorption, Verteilung, Elimination, Geschlecht, ältere Menschen und Nierenfunktionsstörungen. Abweichende Informationen wurden bei einem MS festgestellt und zwar in Bezug auf Leberfunktionsstörungen und Kinder und Jugendliche. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug einen harmonisierten Text gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung vor, der das aktuelle Wissen und die aktuellen Daten zu Seroquel und Seroquel XR widerspiegelt. Der

vorgeschlagene Wortlaut wurde vom CHMP vollständig befürwortet. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit

Alle MS haben den gleichen oder einen ähnlichen Wortlaut in ihren Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Bezug auf die präklinischen Daten zur Sicherheit. Allerdings war der CHMP der Auffassung, dass der Satz zur Notwendigkeit einer Nutzen-Risiko-Abwägung zu Quetiapin überflüssig ist, und kam daher überein, dass er zu streichen ist. In diesem Abschnitt wurden entsprechend den Änderungen in Abschnitt 4.6 weitere Änderungen vorgenommen. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Seroquel und Seroquel XR in Anhang III.

Packungsbeilage

Nachdem alle Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels abgeschlossen wurden, wurden Änderungen an der Packungsbeilage vorgenommen. Der CHMP stimmte dem Wortlaut der endgültigen Packungsbeilage zu. Siehe die Produktinformationen von Seroquel und Seroquel XR und zugehörigen Bezeichnungen in Anhang III.

QUALITÄT – MODUL 3

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Vorschlag zur Harmonisierung des Qualitätsmoduls vor. Als Ergebnis dieses Harmonisierungsverfahrens wurde Modul 3 aktualisiert, um die Informationen in den Mitgliedstaaten zu harmonisieren. Die Herstellung und die Kontrolle des Wirkstoffs und des Endprodukts stimmen mit den CHMP/ICH-Leitlinien überein. Die Qualität des Arzneimittels wird als zufriedenstellend erachtet.

Auf der Grundlage der geprüften Daten nahm der CHMP ein harmonisiertes Modul 3 an.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Aufgrund der Beurteilung des Vorschlags und der Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie der Diskussionen innerhalb des Ausschusses verabschiedete der CHMP die harmonisierten Produktinformationen für Seroquel/Seroquel XR und zugehörige Bezeichnungen.

Des Weiteren wurde ein harmonisiertes Modul 3 angenommen. Auf Grundlage des oben Gesagten beurteilt der CHMP das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Seroquel/Seroquel XR und zugehörigen Bezeichnungen als günstig und die harmonisierten Produktinformationen als genehmigungsfähig.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Abweichungen, die bei Seroquel und Seroquel XR und zugehörigen Bezeichnungen in den Abschnitten über die Anwendungsgebiete, die Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie den übrigen Abschnitten der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels festgestellt wurden.
- Der Ausschuss überprüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten aus vorliegenden klinischen Studien, die Pharmakovigilanzdaten und die veröffentlichte Literatur, die die vorgeschlagene Harmonisierung der Produktinformation begründen.
- Der Ausschuss stimmte der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage zu –

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Seroquel und Seroquel XR und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I) für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.