

## **Liite II**

### **Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset johtopäätökset

### Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Seroquel/Seroquel XR ja muita kaupunimiä (ks. liite I)

Ketiapiini on epätyypillinen psykoosilääke, joka vaikuttaa yhdessä aktiivisen metaboliittinsa norketiapiinin kanssa hyvin moniin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin, esimerkiksi tyyppin 2 serotoniini-5-hydroksitryptofaaniin (5HT<sub>2A</sub>), tyyppin 1 ja tyyppin 2 dopamiiniin (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>), histamiiniin ja adrenergisiin reseptoreihin (etenkin  $\alpha$ 1:een). Aktiivinen metaboliitti, norketiapiini, sitoutuu voimakkaammin 5HT<sub>2A</sub>-reseptoriin, ja se on noradrenaliinin kuljettajaproteiinin estäjä.

Kuten muidenkaan psykoosilääkkeiden, myöskään ketiapiinin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta reseptoriantagonismiyhdistelmä, johon liittyy suurempi selektiivisyys serotoniini 5HT<sub>2</sub> -reseptoreihin nähden dopamiini D<sub>2</sub>-reseptoreihin verrattuna, saattaa vaikuttaa sen psyykkisiin toimintoihin kohdistuviin ja mielialaa tasapainottaviin ominaisuuksiin.

Seroquelia (ketiapiinia) ja Seroquel XR:ää (ketiapiinia sisältävää depotvalmistetta) käytetään skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon. Seroquel XR:ää käytetään myös vakavan masennuksen yhdistelmähoitossa muun lääkityksen kanssa.

Seroquel hyväksyttiin ensimmäiseksi Yhdistyneessä kuningaskunnassa heinäkuussa 1997, ja sitä on saatavana 25 mg:n, 100 mg:n, 150 mg:n, 200 mg:n ja 300 mg:n vahvaisina tabletteina, joista lääkeaine vapautuu välittömästi. Seroquel XR tai XL hyväksyttiin ensimmäiseksi Yhdysvalloissa toukokuussa 2007, ja siitä on saatavana 50 mg:n, 150 mg:n, 200 mg:n ja 400 mg:n vahvuuksina sekä depottabletteina kaikissa muissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa paitsi Bulgariassa ja Puolassa. Se on hyväksytty kansallisten, keskinäisten tai hajautettujen tunnustamismenettelyjen kautta.

Keskinäisten ja hajautettujen tunnustamismenettelyjen sekä kansallisesti myönnettyjen myyntilupien vuoksi Seroquelin ja Seroquel XR:n valmistetiedoissa on havaittu eroavuuksia. Siksi nämä lääkevalmisteet sisällytettiin CMD(h):n laatimaan luetteloon valmisteista, joiden valmisteyhteenvetoja on yhtenäistettävä, direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan mukaisesti. Koska jäsenvaltioissa oli tehty erilaisia päätöksiä edellä lueteltujen valmisteiden (ja muiden kaupunimien) hyväksynnästä, Euroopan komissio ilmoitti lääkevalmistekomitean ja Euroopan lääkeviraston sihteeristölle direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 30 artiklan mukaisen virallisen lausunnotmenettelyn aloittamisesta, jotta kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen eroavuudet voitaisiin poistaa ja jotta erilaiset valmisteyhteenvedot voitaisiin yhtenäistää Euroopan unionissa.

Lääkevalmistekomitea laati myyntiluvan haltijalle kysymysluettelon, jossa se esitti eroavuuksia sisältävät valmisteyhteenvedon kohdat. Valmisteyhteenvedon yhtenäistämiseksi otettiin huomioon kaikki oleelliset hoitoihin ja lainsäädäntöön liittyvät ohjeet EU:ssa. Myyntiluvan haltijan esittämässä ehdotuksessa otettiin huomioon uusin tieteellinen tieto.

Jäljempänä on yhteenveto keskeisistä seikoista, joita käsiteltiin valmisteyhteenvedon eri kohtien yhtenäistämistä koskevassa keskustelussa.

#### Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Seroquel ja Seroquel XR on tarkoitettu skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon. Seroquel XR on tarkoitettu myös osaksi yhdistelmähoitoa vaikeaa masennusta sairastavien potilaiden vaikeiden masennusjaksojen hoidossa, kun näiden potilaiden hoitovaste yksilääkehoitona annetulle masennuslääkitykselle on ollut riittämätön.

- *Skitsofrenian hoito*

Kaikista EU:n jäsenvaltioista, joissa Seroquel on hyväksytty, vain yhdessä oli erilainen sanamuoto kuin keskinäisessä tunnustamismenettelyssä laaditussa valmisteyhteenvedossa seuraavan tekstilisäyksen

vuoksi: "Akuutin ja kroonisen psykoosin hoito, mukaan luettuina skitsofrenia ja kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvät maniavaiheet". Lääkevalmistekomitea puolsi myyntiluvan haltijan päätöstä, jonka mukaan tämän käyttöaiheen yhtenäistetty sanamuoto mukautetaan keskinäisessä tunnustamismenettelyssä hyväksytyyn valmisteyhteenvedon tekstiin, eli käyttöaiheet "skitsofrenia" ja "kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet". Akuutin ja kroonisen psykoosin hoito on laajempi käyttöaihe kuin skitsofrenia, ja siksi sitä pitäisi perustella riittävästi. Lääkevalmisteiden, myös skitsofrenian hoidossa käytettävien depotvalmisteiden, kliinistä tutkimusta koskeissa ohjeissa (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1) ei kehoiteta ekstrapoloimaan skitsofreniatutkimusten tuloksia muihin psykooseihin. Sen vuoksi tämän käyttöaiheen yhtenäistetty sanamuoto on "skitsofrenian hoito".

Seroquel XR:n osalta sanamuoto oli yhdessä jäsenvaltiossa erilainen. Seuraava teksti "Skitsofrenian hoito, mukaan luettuna uusiutumisen ehkäisy vakaassa vaiheessa olevilla skitsofreniapotilailla, jotka ovat käyttäneet Seroquel XR:ää ylläpitohoitona", oli poistettu keskinäisessä tunnustamismenettelyssä laaditusta valmisteyhteenvedosta. Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei sanamuotoa voitu hyväksyä lisättäväksi yhtenäistettyyn tekstiin, koska uusiutumisen ehkäisyä pidetään osana skitsofrenian hoidon hyvää kliinistä käytäntöä, eikä sitä tarvitse siksi mainita selvästi valmisteyhteenvedon käyttöaihekohdassa. Sen vuoksi tämän käyttöaiheen yhtenäistetty sanamuoto on "skitsofrenian hoito".

- *Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito*
  - *Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden keskivaikeiden ja vaikeiden maniavaiheiden hoito*

Neljässä jäsenvaltiossa käyttöaiheesta puuttui muotoilu "keskivaikeiden ja vaikeiden (– –)". Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa tätä käyttöaihetta tutkittiin potilasväestössä, jossa esiintyi kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön kuuluvia vaikeita maniavaiheita. Valmisteyhteenvedon yhtenäistettyä sanamuotoa, joka oli käytössä valtaosassa EU:n jäsenvaltioita, eli "keskivaikeiden ja vaikeiden (– –)", pidetään asianmukaisena, ja se antaa hyödyllistä tietoa lääkettä määräävälle lääkärille sekä sille potilasväestölle, jolle Seroquelin käyttämisestä on apua.

- *Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden vaikeiden masennusvaiheiden hoito* Keskinäisessä tunnustamismenettelyssä laaditun valmisteyhteenvedon käyttöaihe "vaikeiden masennusvaiheiden hoito" hyväksyttiin marraskuussa 2008, jolloin kaksisuuntainen mielialahäiriö -käyttöaihe hyväksyttiin ensimmäisen kerran. Seitsemässä jäsenvaltiossa on kuitenkin havaittu eroava sanamuoto siltä osin, että käyttöaiheesta puuttui sana "vaikeiden". Hyväksytty yhtenäistetty teksti kuuluu näin: "Kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaikeiden masennusvaiheiden hoito".

- *Sellaisten kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden mania- tai masennusvaiheiden uusiutumisen ehkäisy, jotka ovat aiemmin vastanneet ketiapiinihoitoon.*

Kolmessa jäsenvaltiossa sanamuoto oli seuraava: "Uusiutumisen ehkäisy kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla, joiden maanisten, sekamuotoisten tai masennusvaiheiden hoidossa on saatu hoitovaste ketiapiinilla", kun taas 20 muussa jäsenvaltiossa käytettiin keskinäisessä tunnustamismenettelyssä hyväksytyyn valmisteyhteenvedon sanamuotoa ilman sanaa "sekamuotoisten".

Saatavilla on vain vähän tietoa sekamuotoisten vaiheiden hoidosta, eikä ketiapiinin tehoa/turvallisuutta sekamuotoisten vaiheiden hoidossa ollut määrä tutkia. Tiedot osoittivat ainoastaan suotuisan suuntauksen tässä alaryhmässä, mutta se ei ollut merkittävä. Näin ollen hyväksytty yhtenäistetty teksti on seuraava: "*Sellaisten kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden mania- tai masennusvaiheiden uusiutumisen ehkäisy, jotka ovat aiemmin vastanneet ketiapiinihoitoon*".

#### **Kohta 4.2: Annostus ja antotapa**

Useiden jäsenvaltioiden valmistetiedoissa kohdassa 4.2 oli eroavuuksia, jotka johtuivat käyttöaiheiden eroista. Lisäksi jäsenvaltioissa oli erilaisia suosituksia annoksen titraamisesta suuremmaksi ja päivittäisannoksesta joissakin käyttöaiheissa, kuten skitsofreniassa, kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskivaikeissa tai vaikeissa vaiheissa sekä vaikeissa masennusvaiheissa. Eroja oli myös suosituksissa, jotka koskivat erityispotilasryhmiä (iäkkäitä ja lapsipotilaita) sekä lääkkeen ottamista ruoan kanssa tai ilman sitä.

Kaikki eroavuudet on yksilöity, ja on päätetty, että yhtenäistetty teksti mukautetaan Seroquelin ja Seroquel XR:n keskinäisessä tunnustamismenettelyssä hyväksytyn valmisteyhteenvedon sanamuodon mukaiseksi. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedo liitteestä III.

#### **Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### ***Metabolinen riski***

Tämän kohdan tiedot olivat pääasiassa yhtenäisiä Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedoissa kaikissa jäsenvaltioissa. Lääkevalmistekomitea kuitenkin suosittelee, että tämä varoitus siirretään parempaan paikkaan tässä kohdassa, jotta tietoisuus ketiapiinihoitoon liittyvän metabolisen oireyhtymän kehittymisen riskistä lisääntyisi.

Lisäksi lääkevalmistekomitea pyysi tähän kohtaan muita muutoksia: kohtaan on lisättävä tieto siitä, että metaboliset parametrit eli paino sekä veren sokeri- ja rasva-arvot on mitattava ennen hoidon aloittamista, ja niitä on seurattava säännöllisesti hoidon ajan. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedo liitteestä III.

##### ***Uneliaisuus ja huimaus***

Kahdessa jäsenvaltiossa tässä otsikossa luki uneliaisuuden ja huimauksen sijasta vain "uneliaisuus". Otsikko on nyt yhtenäistetty. Lääkevalmistekomitea katsoi, että tämä varoitus sisälsi epäoleellista tietoa ortostaattisesta hypotensiosta ja siihen liittyvästä huimauksesta, koska siinä toistettiin tiedot, jotka jo sisältyvät kardiiovaskulaarisia seikkoja käsittelevän alaotsikon mukaiseen kappaleeseen (nyt alaotsikko on "ortostaattinen hypotensio"). Sisältöä muokattiin ja yhtenäistettiin kaikissa jäsenvaltioissa. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedo liitteestä III.

##### ***Ortostaattinen hypotensio***

Tämän kohdan tiedot olivat pääasiassa yhtenäisiä Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedoissa kaikissa jäsenvaltioissa. Osa tämän kohdan tiedoista on kuitenkin siirretty otsikon "uneliaisuus" alta, kuten edellä on selitetty. Kardiiovaskulaarisia seikkoja koskevan varoituksen katsottiin kuuluvan nyt tämän uudelleenmuotoillun otsikon "ortostaattinen hypotensio" alle. Vaikka sanamuodossa ei ollut suuria eroja, kardiiovaskulaarisia seikkoja koskevasta tekstistä päätettiin tehdä hieman ytimekkäämpi epäolennaisuuksien välttämiseksi, jotta lääkkeen määrääjä saa valmisteesta tarkempia tietoja yleisten ortostaattisen hypotension oireita ja seurauksia koskevien tietojen sijasta. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedo liitteestä III.

##### ***Vaikea neutropenia ja agranulosytoosi***

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan tiedot olivat pääosin yhtenäiset jäsenvaltioissa. Agranulosytoosin riskiä koskevia tietoja pidettiin kuitenkin epäselvinä. Siksi tämän varoituksen sanamuotoa muutettiin sen selventämiseksi, että potilaiden on ilmoitettava agranulosytoosiin tai infektiin liittyvien oireiden esiintymisestä Seroquel-hoidon aikana välittömästi ja että lääkäreiden on määrättävä valkosolujen sekä absoluuttisen neutrofiilimäärän tutkimus, jos muita altistavia tekijöitä ei ole.

Lisäksi myyntiluvan haltija tarkisti tätä riskiä koskevat tiedot ja vahvisti, ettei kliinisissä tutkimustiedoissa ollut kuolemaan johtaneita agranulosytoositapauksia. Nämä tiedot otetaan kuitenkin huomioon yhtenäistetystä sanamuodosta, koska markkinoille tulon jälkeen on tehty ilmoituksia kuolemaan johtaneista agranulosytoosista.

Teksti, joka liittyy leukopenian ja/tai neutropenian häviämiseen ketiapiinihoidon lopettamisen jälkeen, poistettiin epäoleellisena, koska niiden paraneminen mainitaan myöhemmin samassa kappaleessa ("Potilaita on seurattava infektion merkkien ja oireiden varalta ja heidän neutrofiiliarvonsa on tutkittava siihen saakka, kunnes se on enemmän kuin  $1,5 \times 10^9/l$ ").

Kohdan otsikkoon on tehty myös hallinnollinen muutos, ja vaikean neutropenian yleisyys on muutettu, jotta se olisi yhdenmukainen valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1 nyt olevan tiedon kanssa. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedo liitteestä III.

### **Sydänlihassairaus ja sydänlihastulehdus**

Sydänlihassairautta ja sydänlihastulehdusta koskeva varoitus lisättiin tyyppin II muutoksen myötä. Se saatiin valmiiksi tämän direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn arvioinnin aikana. Muutoksen myötä hyväksytty sanamuoto on seuraava: *"Kliinisten tutkimusten ja markkinoille tulon jälkeen kertyneen kokemuksen ajalta on ilmoitettu sydänlihassairautta ja sydänlihastulehdusta, mutta kausaalista suhdetta ketiapiiniin ei kuitenkaan ole määritetty. Ketapiinihoidon soveltuvuus on arvioitava uudestaan niillä potilailla, joilla epäillään olevan sydänlihassairaus tai sydänlihastulehdus"*. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedon liitteestä III.

### **Maksaan kohdistuvat vaikutukset**

Vain yhden valtion valmisteyhteenvedossa oli maksaan kohdistuvia vaikutuksia koskeva varoitus. Varoituksessa sanottiin, että *"jos keltaisuutta kehittyy, ketapiinihoito on lopetettava"*. Muiden jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa tätä tietoa ei ole.

Keltaisuus on harvinainen haittatapahtuma, joka on mainittu ketiapiinin haittavaikutusten luettelossa (valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8). Psykoosilääkityksen lopettaminen vakaassa tilassa olevilta potilailta on erityisen huolestuttavaa, kuten on myös keltaisuuden kehittyminen. Myyntiluvan haltijan yhtenäistämisehdotuksessa tätä varoitusta ei kannatettu. Kun otetaan huomioon, että myyntiluvan haltija oli jo sitoutunut toimittamaan kumulatiivisen katsauksen maksaan kohdistuvista vaikutuksista määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa syyskuussa 2014, lääkevalmistekomitea katsoi, että maksaan kohdistuvien vaikutusten yhtenäistettyä sanamuotoa on tarkistettava ja siitä on päätettävä tulevaisuudessa määräaikaisissa turvallisuuskatsauksissa.

### **Ummetus ja suolentukkeuma**

Ummetusta ja suolentukkeumaa koskeva sanamuoto oli jo yhtenäistetty. Lääkevalmistekomitea kuitenkin pyysi tämän varoituksen vahvistamista siten, että siihen lisätään maininta siitä, että suolentukkeumasta/ileuksesta kärsiviä potilaita on seurattava tiivisti ja että tarvittaessa heille on annettava kiireellistä hoitoa. Näin ollen kohtaan lisättiin seuraava sanamuoto: *"Suolentukkeumasta/ileuksesta kärsiviä potilaita on seurattava ja heille on annettava tarvittaessa kiireellistä hoitoa"*. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedon liitteestä III.

Myös muita tämän kohdan varoituksia (ekstrapyramidaalioireet, tardiivi dyskinesia, kouristuskohdotukset, lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset, paino, hyperglykemia, iäkkäät potilaat, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi, sekä nielemishäiriö) yhtenäistettiin niiden vähäisten erojen osalta, joita useiden jäsenvaltioiden hyväksytyissä valmisteyhteenvedoissa oli havaittu. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedon liitteestä III.

### **Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kun Seroquelin ja Seroquel XR:n nykyistä kansallisesti hyväksytyyn valmisteyhteenvedon kohtaa 4.5 oli verrattu uusimpaan keskinäisessä tunnustamismenettelyssä hyväksytyyn Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedon, havaittiin vain muutamia eroja. Pääasiassa ne liittyivät puuttuviin tietoihin, jotka koskivat valproaattia, ketiapiinia tai molempia käytäviin lapsiin ja nuoriin. Lisäksi yhdistelmähoitoryhmässä havaittiin esiintyvän enemmän leukopeniaa ja neutropeniaa kuin yksilääkeryhmissä. Komitea katsoi, että kohtaan 4.5 liittyvä yhtenäistetty sanamuoto on sama kuin keskinäisessä tunnustamismenettelyssä jo hyväksytyssä Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedossa. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedon liitteestä III.

#### **Kohta 4.6: Fertilititeetti, raskaus ja imetys**

Tämän menettelyn alkaessa kohdan 4.6 sanamuotoa tarkistettiin keskinäisen tunnustamismenettelyn tyyppiin II mukaisen muutoshakemusmenettelyn yhteydessä. Muutoshakemusmenettelyssä tarkistettava sanamuoto toimitettiin niiden myyntiluvan haltijan vastausten yhteydessä, jotka se antoi lääkevalmistekomitean tässä 30 artiklan mukaisessa yhtenäistämismenettelyssä laadittuun kysymysluetteloon.

Ehdotettu sanamuoto oli nykyisten ohjeiden mukainen, ja voitiin tehdä selvä ero raskauden ensimmäisen kolmanneksen (synnynnäisten epämuodostumien mahdollisuus) ja kolmannen kolmanneksen (vastasyntyneen vieroitusoireet) kannalta oleellisten tietojen välillä. Keskusteluja käytiin enimmäkseen ensimmäisestä kolmanneksesta nyt saatavilla olevien tietojen määrästä.

Viime vuosina on julkaistu useita kliinisiä tutkimuksia (esimerkiksi Haberman ja muut 2013), jotka osoittavat, että epätyypillisten psykoosilääkkeiden käyttöön ei liity suurta teratogeenista riskiä. Yleisissä lähteissä (Briggs ja muut 2011, Reprotox-tietokanta) arvioitiin useita tapausselostuksia ja joitakin julkaisuja, joissa raportoitiin muutamista raskaustapauksista. Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot yli 300 raskaudenaikaisesta altistumistapauksesta. Saatavissa olevat vähäiset tiedot eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien riskiin. Lääkevalmistekomitea katsoi, että raskaudenaikaisesta riskistä ei voida tehdä lopullista päätelmää saatavilla olevien tietojen perusteella. Lopullinen teksti hyväksyttiin tämän yhtenäistämismenettelyn aikana, ja siinä otettiin huomioon ohjeet, jotka sisältyvät ohjeisiin Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling (EMA/CHMP/203927/2005) (lääkevalmisteen ihmisen lisääntymiseen ja imettämiseen kohdistuvien riskien arviointi: tiedoista merkintöihin). Niissä mainitaan saatavissa olevat tiedot ja teratogeenisten vaikutusten puuttuminen tähän saakka mutta myös se, että päätelmiä tästä riskistä ei voida tehdä.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymismyrkyllisyyttä, kuten valmisteyhteenvedon kohdassa 5.3 on selostettu.

Imetykseen liittyvässä otsikossa mainitaan, että lääkeaineen erittyminen rintamaitoon ei ole jatkuvaa. Tätä päätelmää tukevaa kirjallisuuskatsausta ei kuitenkaan toimitettu. Tiedetään, että ketiapiinin erittyminen rintamaitoon on vähäistä. Yleensä vastasyntyneen saama annos on alle 0,5 prosenttia äidin ottamasta annoksesta, usein tätäkin pienempi. Koska saatavilla on kuitenkin hyvin vähän tietoa, on suositeltavaa, että päätös rintaruokinnan lopettamisesta tai Seroquel-hoidon lopettamisesta tehdään ottaen huomioon lapselle rintaruokinnasta koitua hyöty ja äidille lääkehoidosta koitua hyöty.

Maininta siitä, ettei ketiapiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ole tutkittu, on nyt yhtenäistetty tämän alaotsikon alle. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedo liitteestä III.

#### **Kohta 4.8: Haittavaikutukset**

Tämä kohta päivitettiin vastaamaan ORD-mallin mukaista haittavaikutusluetteloa. Lisäksi tätä kohtaa muutettiin siten, että siinä otetaan huomioon pakkausselosteessa jo oleva tieto siitä, että diabeteksen pahenemista saattaa esiintyä. Lopullisessa yhtenäistetyssä sanamuodossa on otettu huomioon kaikki ilmoitettujen haittavaikutusten, kuten nuhan, yleisyydessä havaitut ristiriitaisuudet tai erot. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenvedo liitteestä III.

#### **Kohta 4.9: Yliannostus**

Tämän menettelyn alkaessa kohdan 4.9 sanamuotoa tarkistettiin keskinäisen tunnustamismenettelyn tyyppiin II mukaisen muutoshakemusmenettelyn yhteydessä. Tarkistettava sanamuoto toimitettiin niiden myyntiluvan haltijan vastausten yhteydessä, jotka se antoi lääkevalmistekomitean tässä 30 artiklan mukaisessa yhtenäistämismenettelyssä laadittuun kysymysluetteloon.

Lääkevalmistekomitealla oli mahdollisuus antaa huomautuksia, ja se pyysi myyntiluvan haltijaa poistamaan kuolettavaan annokseen liittyvät tiedot, sillä tällainen ei ole linjassa valmisteyhteenvetoja koskevien ohjeiden kanssa. Ehdotettu yhtenäistetty teksti kuvastaa tarkemmin Seroquelia ja Seroquel XR:ää koskevia nykyisiä tietoja ja niitä koskevaa tietämystä. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenveto liitteestä III.

### **Kohta 5.1: Farmakodynamiikka**

Tämän menettelyn alkaessa tämän kohdan sanamuotoa tarkistettiin keskinäisen tunnustamismenettelyn tyyppin II mukaisen muutoshakemusmenettelyn yhteydessä. Tarkistettava sanamuoto toimitettiin niiden myyntiluvan haltijan vastausten yhteydessä, jotka se antoi lääkevalmistekomitean tässä 30 artiklan mukaisessa yhtenäistämismenettelyssä laadittuun kysymysluetteloon.

Lääkevalmistekomitea kommentoi sanamuotoa serotoniini 5HT1A:n affiniteetin ja noradrenaliinin kuljettajaproteiinin osalta, koska tällä hetkellä niistä on saatavana vähän tietoa. Lopullinen hyväksytty sanamuoto on osa Seroquelin ja Seroquel XR:n yhtenäistettyjä valmisteyhteenvetoja. Katso liite III.

### **Kohta 5.2: Farmakokinetiikka**

Sanamuoto imeytymisen, jakautumisen, eliminaation, sukupuolen, iäkkäiden potilaiden sekä munuaisten vajaatoiminnan osalta on kaikkien jäsenvaltioiden Seroquel- tai Seroquel XR -valmisteyhteenvetoissa sama tai samankaltainen. Sen sijaan maksan vajaatoiminnan ja pediatristen potilaiden osalta havaittiin poikkeavia tietoja yhdessä jäsenvaltiossa. Myyntiluvan haltija ehdotti yhtenäistetyksi tekstiksi keskinäisessä tunnustamismenettelyssä hyväksyttyä tekstiä, sillä siinä otetaan huomioon nykyinen tietämys ja nykyiset tiedot Seroquelista ja Seroquel XR:stä. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän sanamuodon sellaisenaan. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenveto liitteestä III.

### **Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisiä tietoja turvallisuudesta koskeva sanamuoto on kaikkien jäsenvaltioiden Seroquel- tai Seroquel XR -valmisteyhteenvetoissa sama tai samankaltainen. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että virke, jossa mainitaan tarve harkita ketiapiinin hyödyn ja riskien välistä tasapainoa, on epäoleellinen, ja päätti, että se on poistettava. Tähän kohtaan tehtiin muita muutoksia kohtaan 4.6 tehtyjen muutosten mukaisesti. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n valmisteyhteenveto liitteestä III.

### **Pakkausseloste**

Kaikkien valmisteyhteenvetoon tehtävien muutosten perusteella myös pakkausselosteeseen tehtiin muutoksia. Lääkevalmistekomitea hyväksyi lopullisen pakkausselostetekstin. Katso Seroquelin ja Seroquel XR:n ja muiden kauppanimien pakkausseloste liitteestä III.

## **LAATU – MODUULI 3**

Myyntiluvan haltija ehdotti laatumoduulin yhtenäistämistä. Tämän yhtenäistämismenettelyn tuloksena moduulia 3 päivitettiin jäsenvaltioiden tietojen yhtenäistämiseksi. Sekä vaikuttavan aineen että valmiin tuotteen valmistus ja valvonta ovat lääkevalmistekomitean/ICH:n (kansainvälisen yhdenmukaistamiskokouksen) ohjeiden mukaisia. Valmisteen laatua pidetään hyväksyttävänä.

Tietojen arvioinnin perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn moduulin 3.



## Perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja vastausten arvioinnin sekä komiteassa käytyjen keskustelun perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi Seroquelin ja Seroquel XR:n ja muiden kauppanimien yhtenäistetyt valmistetietoasiakirjat.

Lisäksi hyväksyttiin yhtenäistetty moduuli 3. Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea pitää Seroquelin ja Seroquel XR:n ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhdetta suotuisana ja yhtenäistettyjä valmistetietoasiakirjoja hyväksyttävänä.

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn.
- Komitea arvioi Seroquelin ja Seroquel XR:n ja muiden kauppanimien valmistetiedoissa havaitut eroavuudet käyttöaiheiden, annostuksen ja antotavan, erityisvaroitusten ja käyttöön liittyvien varotoimien sekä valmisteyhteenvetojen muiden kohtien osalta.
- Komitea arvioi myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot toteutetuista kliinisistä tutkimuksista, lääkevalvonnasta ja julkaistusta kirjallisuudesta, joilla myyntiluvan haltija perusteli ehdotustaan valmistetietojen yhdenmukaistamiseksi.
- Komitea hyväksyi valmisteyhteenvetojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteiden yhtenäistämisen myyntiluvan haltijan ehdottaman mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea suosittelee niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenveto, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteet esitetään Seroquelia ja Seroquel XR:ää ja muita kaupp nimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.