

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

***Seroquel/Seroquel XR* un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)**

Kvetiapīns ir atipisks antipsihotiskais līdzeklis, kas kopā ar tā aktīvo metabolītu norquetiapīnu mijiedarbojas ar plašāku neiromediatoru receptoru spektru, kas ietver 2. tipa serotonīna 5-hidroksitriptofāna (5HT_{2A}), 1. un 2. tipa dopamīna (D₁, D₂), histamīna un adrenerģiskos receptorus (galvenokārt α₁). Aktīvajam metabolītam norquetiapīnam piemīt lielāka afinitāte pret 5HT_{2A} receptoru, un tas ir norepinefrīna transportvielas inhibitors.

Līdzīgi kā citu antipsihotisko līdzekļu, arī kvetiapīna precīzs darbības mehānisms nav zināms, bet receptoru antagonisma apvienojums ar lielāku selektivitāti pret 5HT₂ receptoriem, salīdzinot ar D₂ receptoriem, var veicināt tā psihotropo aktivitāti un garstāvokli stabilizējošās īpašības.

Seroquel (kvetiapīnu) un *Seroquel XR* (kvetiapīna ilgstošas darbības zāļu formu) lieto šizofrēnijas un bipolāru traucējumu ārstēšanai, bet *Seroquel XR* lieto arī kā papildterapiju smagas depresijas gadījumā.

Seroquel pirmo reizi reģistrēja Apvienotajā Karalistē 1997. gada jūlijā, un tas ir pieejams 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg un 300 mg tūlītējas darbības tablešu veidā. *Seroquel XR* vai *XL* pirmo reizi reģistrēja Amerikas Savienotajās Valstīs 2007. gada maijā, un tas ir pieejams 50 mg, 150 mg, 200 mg, 400 mg un ilgstošas darbības tablešu veidā visās Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīs, izņemot Bulgāriju un Poliju. Tas ir reģistrēts nacionālo, savstarpējās atzīšanas vai decentralizēto procedūru veidā.

Tā kā reģistrācijas apliecības ir izsniegtas savstarpējās atzīšanas procedūras/decentralizētas procedūras un nacionālās procedūras veidā, *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu informācijā konstatēja dažas atšķirības. Tādēļ šīs zāles bija iekļautas *CMD(h)* saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu veidotajā to zāļu sarakstā, kurām nepieciešama informācijas saskaņošana. Tā kā dalībvalstīs nacionālā līmenī par iepriekš minēto (un sinonīmisko nosaukumu) zāļu reģistrāciju ir pieņemti atšķirīgi lēmumi, Eiropas Komisija informēja *CHMP/EMA* sekretariātu par oficiālu pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības starp nacionāli reģistrēto zāļu informāciju un tādējādi saskaņotu atšķirīgo zāļu informāciju visā Eiropas Savienībā.

CHMP adresēja reģistrācijas apliecības īpašniekam jautājumu sarakstu, norādot tos zāļu apraksta apakšpunktus, kuros konstatētas atšķirības. Saskaņojot zāļu aprakstu, ņēma vērā visas Eiropas Savienībā nozīmīgās terapeitiskās un normatīvās vadlīnijas. Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtais priekšlikums atspoguļoja jaunāko zinātnisko informāciju.

Turpmāk apkopoti galvenie punkti, kas apspriesti dažādu zāļu apraksta apakšpunktu saskaņošanas kontekstā.

4.1. apakšpunkts - Terapeitiskās indikācijas

Seroquel un *Seroquel XR* ir indicēts šizofrēnijas un bipolāru traucējumu ārstēšanai. *Seroquel XR* ir indicēts arī kā papildterapija smagu depresijas epizožu gadījumā pacientiem ar endogēnu depresiju, kuriem ir bijusi suboptimāla atbildes reakcija pret antidepresanta monoterapiju.

- *Šizofrēnijas ārstēšana*

No visām Eiropas Savienības dalībvalstīm, kurās *Seroquel* ir reģistrēts, tikai vienā bija no savstarpējās atzīšanas procedūrā apstiprinātā zāļu apraksta atšķirīgs formulējums ar šādu papildu tekstu: "akūtas un hroniskas psihozes, tostarp šizofrēnijas un ar bipolāriem traucējumiem saistītu mānijas epizožu ārstēšana". *CHMP* atbalstīja reģistrācijas apliecības īpašnieka lēmumu šīs indikācijas saskaņoto formulējumu veidot atbilstoši savstarpējās atzīšanas procedūrā apstiprinātajam zāļu apraksta

tekstam, t. i., nodalot indikācijas "Šizofrēnija" un "Mānijas epizodes bipolāru traucējumu gadījumā". Akūtas un hroniskas psihozes ārstēšana ir plašāka indikācija nekā šizofrēnija un kā tādai tai jābūt atbilstoši pamatotai. Vadlīnija par zāļu klīnisko izpēti neatbalsta vienkāršu datu ekstrapolāciju no šizofrēnijas pētījumiem uz citām psihozēm, tas attiecas arī uz depo preparātu lietošanu šizofrēnijas ārstēšanā (EMA/CHMP/40072/2010 1. red.). Tādēļ šīs indikācijas saskaņotais formulējums ir "Šizofrēnijas ārstēšana".

Seroquel XR formulējums atšķirīgs bija vienā dalībvalstī, kurā šāds teksts: "Šizofrēnijas ārstēšana, ietverot arī recidīvu profilaksi stabiliem šizofrēnijas pacientiem, kuriem balstterapijai izmantots *Seroquel XR*" bija izlaists, salīdzinot ar savstarpējās atzišanas procedūrā apstiprināto zāļu aprakstu. CHMP piekrita, ka šis formulējums nav pieņemams iekļaušanai saskaņotajā tekstā, jo recidīvu profilaksi uzskata par labas klīniskās prakses sastāvdaļu, ārstējot šizofrēniju, un kā tādai tai nav jābūt skaidri norādītai zāļu apraksta terapeitiskās indikācijas apakšpunktā. Šīs indikācijas saskaņotais formulējums ir "Šizofrēnijas ārstēšana".

- *Bipolāru traucējumu ārstēšana*
 - *Vidēji smagu līdz smagu mānijas epizožu ārstēšana bipolāru traucējumu gadījumā*

Četrās dalībvalstīs terapeitiskās indikācijas formulējumā trūka vārdu "vidēji smagu līdz smagu". Pivotalie klīniskie pētījumi šīs indikācijas gadījumā bija veikti pacientiem ar vidēji smagām līdz smagām mānijas epizodēm bipolāru traucējumu gadījumā. Saskaņoto formulējumu zāļu aprakstam, kas konstatēts arī lielākajā daļā Eiropas Savienības dalībvalstu, t. i., "vidēji smagu līdz smagu", uzskata par atbilstošu, un tas sniedz noderīgu informāciju zāles parakstošajam ārstam par pacientu populāciju, kas gūs ieguvumu no *Seroquel*.

- *Smagu depresijas epizožu ārstēšana bipolāru traucējumu gadījumā*

Indikāciju "smagas depresijas epizodes" savstarpējās atzišanas procedūras zāļu aprakstā apstiprināja 2008. gada novembrī, kad pirmo reizi reģistrēja bipolāras depresijas indikāciju. Tomēr septiņās dalībvalstīs konstatēja atšķirīgu formulējumu, kurā indikācijā trūka vārda "smagas". Tādēļ apstiprinātais saskaņotais teksts ir "smagu depresijas epizožu ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā".

- *Recidivējošu mānijas vai depresijas epizožu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem, kuriem iepriekš ir bijusi atbildes reakcija uz ārstēšanu ar kvetiapīnu.*

Trīs dalībvalstīs bija šāds formulējums: "Recidīva profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem, pacientiem, kam mānijas, jauktās vai depresijas epizodes ir reaģējušas uz ārstēšanu ar kvetiapīnu", bet divdesmit citās dalībvalstīs bija spējā pašreizējais savstarpējās atzišanas procedūrā apstiprinātais zāļu apraksts bez vārda "jauktās".

Nelielais pieejamais datu apjoms par jauktu epizožu ārstēšanu nebija iegūts, lai pētītu kvetiapīna efektivitāti/drošumu jauktu epizožu gadījumā, un liecināja tikai par pozitīvu nenozīmīgu tendenci šajā apakšgrupā. Tādēļ apstiprinātais saskaņotais teksts ir šāds: "*Recidivējošu mānijas vai depresijas epizožu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem, kuriem iepriekš ir bijusi atbildes reakcija uz ārstēšanu ar kvetiapīnu*".

4.2. apakšpunkts - Devas un lietošanas veids

Vairākās dalībvalstīs bija atšķirības 4.2. apakšpunktā atšķirīgo indikāciju dēļ. Turklāt ieteikumi par devas palielināšanu un dienas devu dažu indikāciju, t.i., šizofrēnijas, vidēji smagu līdz smagu bipolāru traucējumu epizožu un bipolāru traucējumu izraisītu smagu depresijas epizožu gadījumā, dalībvalstīs bija dažādi. Konstatēja arī atšķirīgus ieteikumus īpašām pacientu grupām, proti, gados vecākiem cilvēkiem un bērniem, kā arī par lietošanu kopā ar uzturu/neatkarīgi no tā.

Visas atšķirības konstatēja un panāca vienošanos, ka saskaņotais teksts būtu jāveido atbilstoši savstarpējās atziņas procedūrā apstiprinātajam *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstam. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

4.4. apakšpunkts - Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Metabolais risks

Šajā apakšpunktā sniegtā informācija *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstos lielākoties bija konsekventa visās dalībvalstīs. Tomēr *CHMP* ieteica pārvietot šo brīdinājumu uz labāk redzamu vietu šajā apakšpunktā, lai uzlabotu informētību par metaboliskā sindroma risku saistībā ar kvetiapīna terapiju.

CHMP lūdza veikt arī citus grozījumus šajā apakšpunktā, lai iekļautu informāciju par nepieciešamību veikt metabolisko parametru, t. i., ķermeņa masas, glikozes un lipīdu, skrīningu pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

Miegainība un reibonis

Divās dalībvalstīs virsraksts bija "Miegainība", nevis "Miegainība un reibonis". Tagad tas ir saskaņots. *CHMP* piekrita, ka šis brīdinājums ietver lieku informāciju par ortostatisko hipotensiju un ar to saistīto reiboni, jo tajā atkārtota informācija, kas jau sniegta zem kardiovaskulāro traucējumu (tagad ortostatiskās hipotensijas) apakšvirsraksta. Tādēļ saturu pārfrāzēja un saskaņoja visās dalībvalstīs. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

Ortostatiska hipotensija

Šajā apakšpunktā sniegtā informācija *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstos lielākoties bija konsekventa visās dalībvalstīs. Tomēr daļu šajā apakšpunktā iekļautās informācijas pārvietoja no sadaļas "Miegainība", kā paskaidrots iepriekš. Vienojās, ka brīdinājumam par kardiovaskulāriem traucējumiem tagad jābūt zem šā pārsauktā virsraksta, t. i., "ortostatiska hipotensija". Lai gan formulējums būtiski neatšķirās, lai mazinātu liekvārdību, vienojās par kodolīgāku tekstu par kardiovaskulāriem traucējumiem, sniedzot zāļu parakstītajam specifisku informāciju par zālēm, nevis vispārēju informāciju par ortostatiskās hipotensijas simptomiem un sekām. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

Smaga neitropēnija un agranulocitoze

Šajā zāļu apraksta apakšpunktā sniegtā informācija dalībvalstīs galvenokārt bija konsekventa. Tomēr uzskatīja, ka informācija par agranulocitozes risku ir neskaidra. Tādēļ šo brīdinājumu pārformulēja, lai skaidri norādītu, ka pacientiem nekavējoties jāziņo par agranulocitozes vai infekcijas simptomu rašanos *Seroquel* terapijas laikā un ārstiem, ja nav predisponējošu faktoru, jānosaka balto asins šūnu skaits un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits.

Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks pārskatīja datus par šo risku un apstiprināja, ka klīnisko pētījumu datu kopā nav iekļauti letālas agranulocitozes gadījumi. Tomēr tā kā pēcreģistrācijas periodā bija saņemti ziņojumi par letālu agranulocitozi, saskaņotais formulējums atspoguļo šo informāciju.

Tika dzēsts liekais teksts par leikopēnijas un/vai neitropēnijas izzušanu pēc kvetiapīna terapijas pārtraukšanas, jo atlabšana ir aprakstīta turpmāk tajā pašā rindkopā, t. i., "Jānovēro, vai pacientiem nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un neitrofilo leikocītu skaits jānovēro, līdz tas pārsniedz $1,5 \times 10^9/l$ ".

Sadaļas virsrakstā veica administratīvas izmaiņas un izmainīja smagas neitropēnijas biežumu, lai saglabātu konsekveni ar pašlaik zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā iekļauto informāciju. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

Kardiomiopātija un miokardīts

Brīdinājumu par kardiomiopātiju un miokardītu iekļāva II tipa izmaiņu procedūras laikā, ko pabeidza, uzsākot šīs saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu veiktās pārskatīšanas procedūras vērtēšanu. Izmaiņām apstiprināts šāds formulējums: "*Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā ziņots par kardiomiopātiju un miokardītu, taču cēloniska saistība ar kvetiapīnu nav pierādīta. Ārstēšana ar kvetiapīnu atkārtoti jāizvērtē pacientiem ar iespējamu kardiomiopātiju vai miokardītu*". Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

Ietekme uz aknām

Tikai vienā dalībvalstī bija brīdinājums par ietekmi uz aknām. Brīdinājums bija šāds: "*Ja rodas dzelte, kvetiapīna lietošana ir jāpārtrauc*." Zāļu aprakstos citās dalībvalstīs šī informācija nav iekļauta.

Dzelte ir reģistrēta, reti sastopama kvetiapīna nevēlama blakusparādība (zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā). Antipsihotisko zāļu lietošanas pārtraukšana stabilizētiem pacientiem rada īpašas bažas, tāpat kā dzeltes rašanās. Reģistrācijas apliecības īpašnieka saskaņošanas priekšlikumā nebija iekļauts šis brīdinājums. Ņemot vērā, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks jau bija apņēmis iesniegt kumulatīvu pārskatu par ietekmi uz aknām kopā ar Periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu 2014. gada septembrī, CHMP piekrita, ka saskaņoto formulējumu par ietekmi uz aknām vērtē un apstiprina pēc šā Periodiski atjaunojamā drošuma ziņojuma saņemšanas.

Aizcietējums un zarnu nosprostojums

Teksts par aizcietējumu un zarnu nosprostojumu jau bija saskaņots. Taču CHMP lūdza vēl vairāk pastiprināt šo brīdinājumu attiecībā uz nepieciešamību ārstēt pacientus ar zarnu nosprostojumu/ileusu, veicot rūpīgu uzraudzību un neatliekamu aprūpi. Tādēļ pievienoja šādu tekstu "*Pacientiem ar zarnu nosprostojumu/ileusu ir jāveic rūpīga uzraudzība un neatliekama aprūpe*". Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

Arī citus šajā apakšpunktā iekļautos brīdinājumus, t. i., par ekstrapiramidāliem simptomiem, tardīvo diskinēziju, krampjiem, mijiedarbību, ķermeņa masu, hiperglikēmiju, gadus vecākiem pacientiem ar demences izraisītu psihozi un disfāgiju, arī saskaņoja, lai novērstu nelielās atšķirības, kas konstatētas starp vairākās dalībvalstīs apstiprinātiem zāļu aprakstiem. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

4.5. apakšpunkts - Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Salīdzinot pašreizējo nacionālā līmenī apstiprināto *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu apraksta 4.5. apakšpunktu ar jaunāko savstarpējās atzīšanas procedūrā apstiprināto *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstu, konstatēja tikai dažas atšķirības. Tās attiecas galvenokārt uz trūkstošu informāciju par bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši valproātu, kvetiapīnu vai abus un kuriem kombinētās terapijas grupā konstatēta lielāka leikopēnijas un neitropēnijas sastopamība nekā monoterapijas grupās. Piekrita, ka 4.5. apakšpunkta saskaņotais formulējums ir *Seroquel* un *Seroquel XR* savstarpējās atzīšanas procedūrā apstiprinātajā zāļu aprakstā iekļautais teksts. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

4.6. apakšpunkts - Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Šīs procedūras sākumā 4.6. apakšpunkta formulējumu novērtēja kā II tipa izmaiņas savstarpējās atzīšanas procedūrā. Saistībā ar izmaiņu procedūru pārskatāmo tekstu reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza kā atbildes uz *CHMP* saskaņā ar 30. panta saskaņošanas procedūru veidoto jautājumu sarakstu.

Ierosinātais teksts atbilda spēkā esošajām pamatnostādnēm un iespējams skaidri nošķirt uz pirmo trimestri (iedzimtu anomāliju iespējamība) un uz trešo trimestri (jaundzimušā abstinences reakcijas) attiecināmos datus. Apspriests tika galvenokārt pašlaik par pirmo trimestri pieejamais datu apjoms.

Pēdējos gados publicēti vairāki klīniskie pētījumi (piemēram, *Haberman et al* 2013), kas liecina, ka atipisko antipsihotisko līdzekļu lietošana nerada būtisku teratogenitātes risku. Parasti izmantotajos avotos (*Briggs et al.*, 2011; *Reprotox* datu bāze) pārskatīti vairāki gadījumu ziņojumi un dažas publikācijas, kurās ziņots par nelielām grūtniecību sērijām. *CHMP* ņēma vērā visus pieejamos datus, kas ietvēra vairāk nekā 300 gadījumus, kad notikusi iedarbība grūtniecības laikā. Pieejamais neliels datu apjoms neliecina par iedzimtu anomāliju risku. *CHMP* piekrita, ka, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nav iespējams izdarīt konkrētu secinājumu par risku grūtniecības laikā. Par galīgo tekstu vienojās šīs saskaņošanas procedūras laikā, ņemot vērā pamatnostādnes, kas sniegtas vadlīnijā par riska novērtēšanu saistībā ar zāļu radīto ietekmi uz cilvēka reproduktīvo spēju un zīdīšanu: no datiem līdz marķējumam (EMA/CHMP/203927/2005), kurā pieminēti pieejamie dati un līdz šim nekonstatēta teratogenitāte, kā arī minēts, ka secinājumus par risku nav iespējams izdarīt.

Kā paskaidrots zāļu apraksta 5.3. apakšpunktā, pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte.

Virsrakstā par barošanu ar krūti ir norādīts, ka izdalīšanās pakāpe pienā nav konsekventa. Literatūras pārskats šā secinājuma pamatošanai nebija iesniegts. Zināms, ka izdalīšanās ar pienu ir neliela. Parasti zīdaiņa saņemtā deva ir mazāka par 0,5 % mātei lietotās devas, bieži vien vēl mazāka. Taču pieejamo datu ir ļoti maz un tādēļ ieteicams pieņemt lēmumu par to, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai *Seroquel* terapiju, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu mātei.

Informācija par faktu, ka kvetiapīna ietekme uz cilvēku fertilitāti nav pētīta, tagad ir saskaņota zem šā apakšvirsraksta. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

4.8. apakšpunkts - Nevēlamās blakusparādības

Šo apakšpunktu atjaunināja atbilstoši nevēlamo blakusparādību uzskaitījuma formātam, kāds norādīts QRD veidnē. Šajā apakšpunktā veica arī citus grozījumus, lai atspoguļotu lietošanas instrukcijā jau iekļauto informāciju, ka ir iespējams esoša cukura diabēta paasinājums. Galīgajā saskaņotajā formulējumā bija novērstas visas konstatētās neatbilstības, t. ., nevēlamo blakusparādību, piemēram, rinīta, atšķirīgais ziņošanas biežums. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

4.9. apakšpunkts - Pārdozēšana

Šīs procedūras sākumā 4.9. apakšpunkta formulējumu novērtēja kā II tipa izmaiņas savstarpējās atzīšanas procedūrā. Pārskatāmo tekstu reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza kā atbildes uz *CHMP* saskaņā ar 30. panta saskaņošanas procedūru veidoto jautājumu sarakstu.

CHMP bija iespēja sniegt komentārus, proti, *CHMP* lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam izņemt informāciju par letālo devu, jo tā neatbilst zāļu apraksta vadlīnijai. Ierosinātais saskaņotais teksts precīzāk atspoguļo pašreizējos datus un zināšanas par *Seroquel* un *Seroquel XR*. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

5.1. apakšpunkts - Farmakodinamiskās īpašības

Šīs procedūras sākumā šā apakšpunkta formulējumu novērtēja kā II tipa izmaiņas savstarpējās atzišanas procedūrā. Pārskatāmo tekstu reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza kā atbildes uz CHMP saskaņā ar 30. panta saskaņošanas procedūru veidoto jautājumu sarakstu.

CHMP izteica komentāru par formulējumu, proti par serotīna 5HT1A un norepinefrīna transportvielas (NET) afinitāti, jo pašlaik ir pieejams maz datu par šo jautājumu. Galīgais apstiprinātais formulējums ir daļa saskaņotā *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu apraksta. Lūdzu, skat. III pielikumu.

5.2. apakšpunkts - Farmakokinētiskās īpašības

Visās dalībvalstīs formulējums par uzsūkšanos, izkliedi, elimināciju, dzimumu, gados vecākiem cilvēkiem un nieru darbības traucējumiem *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstos ir vienāds vai līdzīgs. Vienā dalībvalstī konstatēja atšķirīgu informāciju, proti, par aknu darbības traucējumiem un pediatriko populāciju. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja kā saskaņoto tekstu izmantot savstarpējās atzišanas procedūras zāļu aprakstu, kas atspoguļo pašreizējās zināšanas un datus par *Seroquel* un *Seroquel XR*. Ierosināto formulējumu CHMP pilnībā apstiprināja. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

5.3. apakšpunkts - Preklīniskie dati par drošumu

Visās dalībvalstīs formulējums par preklīniskiem drošuma datiem *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstos ir vienāds vai līdzīgs. Tomēr CHMP uzskatīja, ka teikums par nepieciešamību ņemt vērā kvetiapīna ieguvumu un riska attiecību ir lieks, un tādēļ tika panākta vienošanās par tā dzēšanu. Šajā apakšpunktā veica papildu grozījumus atbilstoši 4.6. apakšpunktā veiktajām izmaiņām. Lūdzu, skat. *Seroquel* un *Seroquel XR* zāļu aprakstus III pielikumā.

Lietošanas instrukcija (LI)

Pēc izmaiņu veikšanas zāļu aprakstā veica arī grozījumus lietošanas instrukcijā. Galīgo lietošanas instrukcijas tekstu apstiprināja CHMP. Lūdzu, skat. informāciju par *Seroquel*, *Seroquel XR* un sinonīmisko nosaukumu zālēm III pielikumā.

KVALITĀTE - 3. MODULIS

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz kvalitātes moduļa saskaņošanas priekšlikumu. Šīs saskaņošanas procedūras rezultātā 3. moduli atjaunināja, lai saskaņotu informāciju starp dalībvalstīm. Aktīvās vielas un gatavā produkta ražošana un kontrole atbilst CHMP/ICH vadlīnijām. Zāļu kvalitāti uzskata par apmierinošu.

Pamatojoties uz datu pārskatu, CHMP apstiprināja saskaņotu 3. moduli.

Reģistrācijas apliecības(-u) nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājuma un atbilžu novērtējumu un komitejā notikušajām apspriedēm, CHMP apstiprināja saskaņotus *Seroquel/Seroquel XR* un sinonīmisko nosaukumu zāļu informācijas dokumentu kompleksus.

Apstiprināja arī saskaņotu 3. moduli. Pamatojoties uz iepriekš minēto, CHMP uzskata, ka *Seroquel/Seroquel XR* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga un saskaņotos zāļu informācijas dokumentus var apstiprināt.

Tā kā:

- komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu veikto pārskatīšanu;
- komiteja ņēma vērā atšķirības, kas konstatētas *Seroquel*, *Seroquel XR* un sinonīmisko nosaukumu zālēm attiecībā uz terapeitiskām indikācijām, devām un lietošanas veidu, īpašiem brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem, kā arī pārējiem zāļu apraksta apakšpunktiem;
- komiteja pārskatīja datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedzis par esošiem klīniskiem pētījumiem, farmakovigilances datus un publikācijas literatūrā, kas pamato ierosināto zāļu informācijas saskaņošanu;
- komiteja apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas saskaņošanu.

CHMP ieteica veikt reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas, *Seroquel*, *Seroquel XR* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju izklāstot III pielikumā.