

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh**

## Vedecké závery

**Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Seroquel/Seroquel XR a súvisiace názvy** (pozri prílohu I)

Chetiapín je atypická antipsychotická látka, ktorá spolu s účinným metabolitom, norchetiapínom, vytvára interakcie so širokou škálou receptorov neurotransmiterov vrátane sérotonínového 5-hydroxytryptofánového typu 2 (5HT<sub>2A</sub>), dopamínového typu 1 a typu 2 (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>), histamínovými a adrenergickými receptormi (väčšinou  $\alpha$ 1). Účinný metabolit norchetiapín prejavuje väčšiu afinitu k receptoru 5HT<sub>2A</sub> a je inhibítorom norepinefrínového transportéra.

Presný mechanizmus účinku chetiapínu, podobne ako v prípade iných antipsychotík, stále nie je známy, ale k psychotropnému účinku lieku a vlastnostiam stabilizujúcim náladu môže prispieť kombinácia receptorového antagonizmu s vyššou selektivitou k 5HT<sub>2</sub> vo vzťahu k D<sub>2</sub> receptorom.

Lieky Seroquel (chetiapín) a Seroquel XR (forma chetiapínu s predĺženým uvoľňovaním) sa používajú na liečbu schizofrénie a bipolárnej poruchy a liek Seroquel XR sa používa tiež ako prídavná liečba pri závažnej depresii.

Liek Seroquel bol najprv povolený v Spojenom kráľovstve v júli 1997 a je k dispozícii vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním v sile 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg a 300 mg. Liek Seroquel XR alebo XL bol najprv povolený v Spojených štátoch v máji 2007 a je k dispozícii vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním v sile 50 mg, 150 mg, 200 mg a 400 mg vo všetkých členských štátoch Európskej únie (EÚ) okrem Bulharska a Poľska. Liek bol povolený vnútroštátnymi postupmi, postupmi vzájomného uznávania (MRP) alebo decentralizovanými postupmi (DCP).

Kedže liek bol povolený kombináciou postupov MRP/DCP a vnútroštátne vydaných povolení na uvedenie na trh, v informáciách o výrobku (PI) sa zistilo niekoľko rozdielnych informácií pre lieky Seroquel a Seroquel XR. Tieto lieky boli preto zaradené do zoznamu výrobkov na harmonizáciu informácií o výrobku, ktoré navrhla koordinačná skupina CMD(h) v súlade s článkom 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES. Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia členských štátov, pokiaľ ide o povolenie uvedených liekov (a súvisiace názvy) Európska komisia informovala sekretariát výboru CHMP/agentúry EMA o oficiálnom postúpení veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES na vyriešenie rozdielov medzi vnútroštátne povolenými informáciami o výrobku, a tým aj na harmonizáciu rozdielnych informácií o výrobku v celej EÚ.

Výbor CHMP zaslal držiteľovi povolenia na uvedenie na trh zoznam otázok, pričom poukázal na časti súhrnu charakteristických vlastností týchto liekov, v ktorých sa vyskytujú rozdiely. Pri harmonizácii súhrnu charakteristických vlastností lieku sa zohľadnili všetky príslušné terapeutické a regulačné usmernenia platné v EÚ. Návrh, ktorý predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, odzrkadľoval najnovšie vedecké informácie.

Ďalej sú zhrnuté hlavné body, o ktorých sa diskutovalo v rámci harmonizácie odlišných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku.

### Časť 4.1 - Terapeutické indikácie

Lieky Seroquel a Seroquel XR sú indikované na liečbu schizofrénie a bipolárnej poruchy. Liek Seroquel XR je tiež indikovaný ako prídavná liečba závažných depresívnych epizód u pacientov so závažnou depresívnou poruchou (MDD), ktorí mali suboptimálnu odpoveď na antidepresívum podávané v monoterapii.

- *liečba schizofrénie*

Zo všetkých členských štátov EÚ, v ktorých je liek Seroquel povolený, len jeden mal odlišné znenie súhrnu charakteristických vlastností lieku povoleného postupmi MRP a obsahoval tento ďalší text:

„liečba akútnej a chronickej psychózy vrátane schizofrénie a manických epizód súvisiacich s bipolárnou poruchou“. Výbor CHMP podporil rozhodnutie držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že harmonizované znenie pre túto indikáciu treba zosúladiť s textom v súhrne charakteristických vlastností lieku povoleného postupmi MRP, t. j. oddeliť indikácie „schizofrénia“ a „manické epizódy pri bipolárnej poruche“. Liečba akútnej a chronickej psychózy je širšia indikácia ako schizofrénia, a preto sa má primerane odôvodniť. Usmernenie ku klinickému výskumu liekov vrátane depotných preparátov pri liečbe schizofrénie (EMA/CHMP/40072/2010 Rev.1) neodporúča jednoduchú extrapoláciu zo skúšaní zahŕňajúcich schizofréniu na inú psychózu. Harmonizované znenie pre túto indikáciu je preto „liečba schizofrénie“.

Znenie v súhrne charakteristických vlastností lieku pre liek Seroquel bolo v jednom členskom štáte neharmonické a tento text: „Liečba schizofrénie vrátane prevencie relapsu u stabilizovaných pacientov so schizofróniou, ktorí dostávajú udržiavaciu liečbu liekom Seroquel XR“ bol vynechaný v porovnaní so súhrnom charakteristických vlastností lieku povoleného postupmi MRP. Výbor CHMP súhlasil s tým, že nie je prijateľné, aby toto znenie bolo uvedené v harmonizovanom texte, keďže prevencia relapsu pri liečbe schizofrénie sa považuje za súčasť správnej klinickej praxe, a preto sa nevyžaduje, aby to bolo jasne špecifikované v časti terapeutických indikácií v súhrne charakteristických vlastností lieku. Harmonizované znenie pre túto indikáciu je „liečba schizofrénie“.

- *liečba bipolárnej poruchy*
  - *na liečbu stredne závažných až závažných manických epizód pri bipolárnej poruche*

V štyroch členských štátoch znenie „stredne závažných až závažných“ nebolo uvedené v časti terapeutických indikácií. Hlavné klinické štúdie pre túto indikáciu zahŕňali populáciu pacientov, ktorí mali stredne závažné až závažné manické epizódy pri bipolárnej poruche. Harmonizované znenie pre súhrn charakteristických vlastností lieku, ktoré sa uvádza vo väčšine členských štátov EÚ, t. j. „stredne závažných až závažných“ sa považuje za vhodné a poskytuje užitočnú informáciu pre lekára predpisujúceho liek a pre populáciu pacientov, pre ktorých bude liečba liekom Seroquel prínosom.

- *na liečbu závažných depresívnych epizód pri bipolárnej poruche*

Indikácia „závažné depresívne epizódy“ v súhrne charakteristických vlastností lieku povoleného postupmi MRP bola schválená v novembri 2008, keď bola prvý raz schválená indikácia pre bipolárnu depresiu. V siedmich členských štátoch sa však zistilo odlišné znenie a v indikácii nebolo uvedené slovo „závažných“. Schválený harmonizovaný text je preto: „na liečbu závažných depresívnych epizód pri bipolárnej poruche“.

- *na prevenciu rekurencie manických alebo depresívnych epizód u pacientov s bipolárnou poruchou, ktorí v minulosti odpovedali na liečbu chetiapínom*

V súhrne charakteristických vlastností lieku v troch členských štátoch bolo uvedené toto znenie: „Na prevenciu rekurencie u pacientov s bipolárnou poruchou, u pacientov, ktorých manická, zmiešaná alebo depresívna epizóda odpovedala na liečbu chetiapínom“, zatiaľ čo v aktuálnom súhrne charakteristických vlastností lieku povoleného postupmi MRP v dvadsiatich ďalších členských štátoch nie je uvedené slovo „zmiešaná“.

Cieľom obmedzených dostupných údajov o liečbe zmiešaných epizód nebolo skúmať účinnosť/bezpečnosť chetiapínu pri zmiešaných epizódach a preukázali iba pozitívny nevýznamný trend v tejto podskupine. Schválené harmonizované znenie je preto: „na prevenciu rekurencie manických alebo depresívnych epizód u pacientov s bipolárnou poruchou, ktorí v minulosti odpovedali na liečbu chetiapínom“.

#### **Časť 4.2 - Dávkovanie a spôsob podávania**

V súhrne charakteristických vlastností lieku niekoľkých členských štátov sa zistili nezhody v časti 4.2 zapríčinené rozdielmi v indikáciách. Okrem toho odporúčania pre titráciu na zvýšenie dávky a pre dennú dávku v niektorých indikáciách, t. j. schizofrénia, stredne závažné až závažné epizódy pri bipolárnej poruche a závažné depresívne epizódy pri bipolárnej poruche sa v jednotlivých členských štátoch odlišovali. Zistili sa tiež nezhody v odporúčaní pre osobitné skupiny pacientov, najmä pre staršie osoby a pediatrickú populáciu, v podávaní spolu s jedlom/bez jedla.

Všetky odlišnosti boli identifikované a schválilo sa, aby bol harmonizovaný text zosúladený so znením v súhrne charakteristických vlastností lieku povoleného postupmi MRP pre lieky Seroquel a Seroquel XR. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

#### **Časť 4.4 - Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### ***Metabolické riziko***

Informácie v tejto časti súhrnu charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR boli vo všetkých členských štátoch väčšinou konzistentné. Výbor CHMP však odporučil presunúť toto upozornenie na viditeľnejšie miesto v tejto časti, aby sa zvýšilo povedomie o riziku vzniku metabolického syndrómu súvisiaceho s liečbou chetiapínom.

Výbor CHMP požadoval tiež ďalšie zmeny v tejto časti, aby sa do nej zahrnuli informácie o potrebe uskutočnenia skríningu metabolických parametrov, t. j. hmotnosti, hladiny glukózy a lipidov pred začatím liečby a pravidelne počas liečby. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

##### ***Somnolencia a závraty***

V súhrne charakteristických vlastností lieku dvoch členských štátov je uvedený nadpis „Somnolencia“ namiesto „Somnolencia a závraty“. To bolo teraz harmonizované. Výbor CHMP súhlasil s tým, že toto upozornenie obsahuje nadbytočné informácie týkajúce sa ortostatickej hypotenzie a súvisiacich závratov, keďže opakuje informácie, ktoré už sú uvedené pod podnadpisom Kardiovaskulárna (teraz Ortostatická) hypotenzia. Znenie obsahu bolo preto zmenené a harmonizované vo všetkých členských štátoch. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

##### ***Ortostatická hypotenzia***

Informácie v tejto časti súhrnu charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR boli vo všetkých členských štátoch väčšinou konzistentné. Časť informácií v tejto časti bola však presunutá z nadpisu „Somnolencia“, ako sa uvádza vyššie. Schválilo sa, aby upozornenie týkajúce sa kardiovaskulárnej hypotenzie bolo teraz uvedené pod týmto nadpisom, t. j. „ortostatická hypotenzia“, ktorý má zmenený názov. Hoci sa v znení nevyskytli závažné odlišnosti, bol schválený stručnejší text týkajúci sa kardiovaskulárnej hypotenzie, aby sa predišlo nadbytočným informáciám a aby mal predpisujúci lekár k dispozícii konkrétne informácie o výrobku namiesto všeobecných informácií o symptómoch a následkoch ortostatickej hypotenzie. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

##### ***Závažná neutropénia a agranulocytóza***

Informácie v tejto časti súhrnu charakteristických vlastností lieku boli vo všetkých členských štátoch väčšinou konzistentné. Usúdilo sa však, že informácie o riziku agranulocytózy nie sú jasné. Preto bolo zmenené znenie tohto upozornenia tak, aby bolo jasne uvedené, že pacienti musia počas liečby liekom

Seroquel ihneď nahlásiť výskyt symptómov, ktoré sa zhodujú s agranulocytózou alebo infekciou a lekári musia zistiť počet bielych krviniek (WBC) a absolútny počet neutrofilov (ANC) v neprítomnosti predispozičných faktorov.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preskúmal tiež údaje týkajúce sa tohto rizika a v súbore údajov z klinických skúšaní nepotvrdil žiadne smrteľné prípady agranulocytózy. Po uvedení lieku na trh sa však vyskytli smrteľné prípady agranulocytózy a harmonizované znenie odzrkadľuje túto informáciu.

Nadbytočný text sa týkal vymiznutia leukopénie a/alebo neutropénie po vysadení liečby chetiapínom, keďže uzdravenie je uvedené ďalej v tom istom odseku, t. j. znenie: „U pacientov sa majú pozorovať príznaky a symptómy infekcie a počet neutrofilov, kým neprekročí hodnotu  $1,5 \times 10^9/l$ “ bolo odstránené.

V nadpise tejto časti sa napokon uskutočnila administratívna zmena a frekvencia závažnej neutropénie bola zmenená, aby sa zachovala konzistencia s informáciami, ktoré sú v súčasnosti uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 5.1. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

### **Kardiomyopatia a myokarditída**

Prostredníctvom zmeny typu II bolo uvedené upozornenie na kardiomyopatiu a myokarditídu, ktoré bolo dokončené počas posudzovania tohto postupu pri konaní o postúpenej veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES. Znenie schválené na základe zmeny je takéto: „V klinických skúšaníach a v rámci skúseností po uvedení lieku na trh bola hlásená kardiomyopatia a myokarditída, ale príčinný vzťah k chetiapínu nebol stanovený. Liečba chetiapínom sa má znova posúdiť u pacientov s podozrením na kardiomyopatiu alebo myokarditídu“. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

### **Hepatálne účinky**

V súhrne charakteristických vlastností lieku iba v jednom členskom štáte bolo uvedené upozornenie na hepatálne účinky. Upozornenie uvádzalo, že „Ak sa vyskytne žltáčka, chetiapín sa má vysadiť“. Súhrn charakteristických vlastností lieku v ďalších členských štátoch však neobsahuje túto informáciu.

Žltáčka je uvedená zriedkavá nežiaduca udalosť pri použití chetiapínu (v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.8). Vysadenie antipsychotického lieku u stabilizovaných pacientov je osobitný problém, ako aj výskyt žltáčky. Návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh na harmonizáciu nepodporil toto upozornenie. Vzhľadom na to, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa už zaviazal, že predloží kumulatívny prehľad hepatálnych účinkov v rámci periodicke aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku v septembri 2014, výbor CHMP súhlasil s tým, že harmonizované znenie týkajúce sa hepatálnych účinkov sa má posúdiť a schváliť po prijatí najbližšej periodicke aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku.

### **Zápcha a črevná obštrukcia**

Znenie „Zápcha a črevná obštrukcia“ už bolo harmonizované. Výbor CHMP však požiadal, aby bolo toto upozornenie zdôraznené vzhľadom na potrebu manažovať pacientov s črevnou obštrukciou/ileom pridaním pozorného sledovania a naliehavej starostlivosti. Preto bolo pridané nasledujúce znenie: „Pacienti s črevnou obštrukciou/ileom majú byť liečení za súčasného pozorného sledovania a poskytnutia naliehavej starostlivosti“. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

Vzhľadom na menšie odlišnosti zistené v súhrne charakteristických vlastností lieku schválenom v niekoľkých členských štátoch boli harmonizované tiež ďalšie upozornenia v tejto časti, t. j.

extrapyramídové symptómy, tardívna dyskinéza, záchvaty, interakcie, hmotnosť, hyperglykémia, starší pacienti s psychózou súvisiacou s demenciou a dysfágia. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

#### **Časť 4.5 - Liekové a iné interakcie**

Po porovnaní aktuálnej časti 4.5 vo vnútroštátne schválených súhrnoch charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR a najnovšieho súhrnu charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel povolené postupmi MRP sa zistilo len niekoľko odlišností. Tieto odlišnosti sa väčšinou týkali neprítomných informácií o deťoch a dospelých, ktorí užívali valproát, chetiapín alebo obidva lieky, pričom sa zistil vyšší výskyt leukopénie a neutropénie v skupine užívajúcej kombináciu v porovnaní so skupinami užívajúcimi lieky v monoterapii. Súhlasilo sa s tým, že harmonizované znenie týkajúce sa časti 4.5 už je uvedené v schválenom súhrne charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR povolené postupmi MRP. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

#### **Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia**

Na začiatku tohto postupu sa hodnotilo znenie v časti 4.6 v rámci postupu MRP pre zmenu typu II. Znenie skúmané v postupe pre zmenu bolo predložené v rámci odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie na trh na zoznam otázok výboru CHMP pre tento postup harmonizácie podľa článku 30.

Navrhnuté znenie bolo v súlade s aktuálnym usmernením, pričom sa mohli jasne rozlíšiť údaje týkajúce sa prvého trimestra (možnosť vrodených abnormalít) a tretieho trimestra (účinky vysadenia lieku na novorodenca). Viedli sa najmä diskusie o množstve údajov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii pre prvý trimester.

V posledných rokoch bolo publikovaných niekoľko klinických štúdií (napr. Haberman a kol., 2013), ktoré naznačujú, že používanie atypických antipsychotík nesúvisí so závažným teratogénnym rizikom. V bežných zdrojoch (Briggs a kol., 2011; reprotoxová databáza) bolo preskúmaných niekoľko prípadových hlásení a niekoľko publikácií uvádzajúcich obmedzené série gravidít. Výbor CHMP vzal na vedomie všetky dostupné údaje, ktoré sa týkali viac ako 300 prípadov vystavenia počas gravidity. Obmedzené dostupné údaje nenaznačujú riziko vrodených abnormalít. Výbor CHMP súhlasil s tým, že na základe dostupných údajov sa nemôže vyvodiť definitívny záver o riziku počas gravidity. V rámci tohto postupu harmonizácie bol schválený konečný text, pričom sa vzalo na vedomie usmernenie uvedené v smernici pre posudzovanie rizík liekov na ľudskú reprodukciu a laktáciu: z údajov pre označenie obalu (EMA/CHMP/203927/2005), ktoré uvádza dostupné údaje a neprítomnosť teratogénnych účinkov až doteraz, ale uvádza tiež, že sa nemôžu vyvodiť žiadne závery o riziku.

Štúdie na zvieratách, ako sa vysvetľuje v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 5.3, preukázali reprodukčnú toxicitu.

Pod nadpisom, ktorý sa týka laktácie, sa uvádza, že stupeň vylučovania do mlieka nie je konzistentný. Nebol predložený žiadny prehľad literatúry na podporu tohto záveru. Je známe, že vylučovanie do mlieka je nízke. Dávka pre dojčatá je zvyčajne nižšia ako 0,5 % dávky pre matku, ale často býva ešte nižšia. Dostupné údaje sú však veľmi obmedzené, a preto sa odporúča uskutočniť rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo vysadiť liečbu liekom Seroquel, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre matku.

Skutočnosť, že sa neskúmal vplyv chetiapínu na ľudskú fertilitu, je teraz harmonizovaná pod týmto podnadpisom. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

#### **Časť 4.8 - Nežiaduce účinky**

Táto časť bola aktualizovaná vo formáte nežiaducich reakcií uvedených podľa šablóny QRD. Táto časť bola zmenená tiež tak, aby odzrkadľovala informácie, ktoré už sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, že sa môžu vyskytnúť exacerbácie existujúcej cukrovky. Konečné harmonizované znenie rieši všetky zistené nezhody, napr. rozdiely vo frekvencii hlásených nežiaducich udalostí, napríklad rinitídy. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

#### **Časť 4.9 – Predávkovanie**

Na začiatku tohto postupu sa hodnotilo znenie v časti 4.9 v rámci postupu MRP pre zmenu typu II. Skúmané znenie bolo predložené v rámci odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie na trh na zoznam otázok výboru CHMP pre tento postup harmonizácie podľa článku 30.

Výbor CHMP mal možnosť predložiť pripomienky a výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby odstránil informáciu týkajúcu sa smrteľnej dávky, pretože to nie je v súlade s usmernením pre súhrn charakteristických vlastností lieku. Navrhnutý harmonizovaný text presnejšie odzrkadľuje aktuálne údaje a poznatky o liekoch Seroquel a Seroquel XR. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

#### **Časť 5.1 - Farmakodynamické vlastnosti**

Na začiatku tohto postupu sa hodnotilo znenie v tejto časti v rámci postupu MRP pre zmenu typu II. Skúmané znenie bolo predložené v rámci odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie na trh na zoznam otázok výboru CHMP pre tento postup harmonizácie podľa článku 30.

Výbor CHMP mal pripomienky k zneniu, najmä v súvislosti s afinitou k sérotonínovému 5HT<sub>1A</sub> a norepinefrínovému transportérovi (NET) vzhľadom na aktuálne obmedzené dostupné údaje v tomto zmysle. Konečné schválené znenie je súčasťou harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR. Pozri prílohu III.

#### **Časť 5.2 - Farmakokinetické vlastnosti**

Súhrny charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR vo všetkých členských štátoch obsahovali rovnaké alebo podobné znenie, pokiaľ ide o absorpciu, distribúciu, elimináciu, pohlavie, starších pacientov a poruchu funkcie obličiek. V súhrne charakteristických vlastností lieku sa v jednom členskom štáte zistili odlišné informácie, najmä ohľadom poruchy funkcie pečene a pediatrickej populácie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizovaný text podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku povoleného postupmi MRP, ktorý odzrkadľuje aktuálne poznatky a údaje o liekoch Seroquel a Seroquel XR. Výbor CHMP úplne podporil navrhnuté znenie. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

#### **Časť 5.3 - Predklinické údaje o bezpečnosti**

Súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR vo všetkých členských štátoch obsahoval rovnaké alebo podobné znenie, pokiaľ ide o predklinické údaje o bezpečnosti. Výbor CHMP však považoval vetu týkajúcu sa potreby posúdiť pomer prínosu a rizika chetiapínu za nadbytočnú, a preto bolo schválené jej odstránenie. Po zmenách uskutočnených v časti 4.6 boli v tejto časti boli zavedené ďalšie zmeny. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR v prílohe III.

### **Písomná informácia pre používateľa**

Po zavedení všetkých zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku sa uskutočnili zmeny v písomnej informácii pre používateľa. Výbor CHMP schválil konečné znenie písomnej informácie pre používateľa. Pozri informácie o výrobku pre lieky Seroquel a Seroquel XR a súvisiace názvy v prílohe III.

### **KVALITA – MODUL 3**

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil návrh na harmonizáciu modulu kvality. Výsledkom tohto postupu harmonizácie bola aktualizácia modulu 3 na harmonizovanie informácií v členských štátoch. Výroba a kontrola účinnej látky aj finálneho výrobku zodpovedajú usmerneniam výboru CHMP/ICH. Kvalita tohto výrobku sa považuje za uspokojivú.

Na základe preskúmania údajov výbor CHMP prijal harmonizovaný modul 3.



### **Odôvodnenie zmeny v povolení (povoleniach) na uvedenie na trh**

Teda na základe posúdenia návrhu a odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie na trh a na základe diskusií v rámci výboru, výbor CHMP prijal harmonizované súbory dokumentov týkajúcich sa informácií o výrobku pre liek Seroquel/Seroquel XR a súvisiace názvy.

Bol tiež prijatý harmonizovaný modul 3. Na základe uvedených skutočností výbor CHMP považuje pomer prínosu a rizika pre liek Seroquel/Seroquel XR a súvisiace názvy za priaznivý a dokumenty týkajúce sa harmonizovaných informácií o výrobku za schváliteľné,

keďže

- výbor vzal na vedomie predloženie podnetu podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie zistené rozdiely v súhrne charakteristických vlastností lieku pre lieky Seroquel a Seroquel XR a súvisiace názvy, pokiaľ ide o terapeutické indikácie, dávkovanie a spôsob podávania, osobitné upozornenia a opatrení pri používaní, ako aj v ostatných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku,
- výbor preskúmal údaje z existujúcich klinických štúdií, údaje získané v rámci dohľadu nad liekmi a publikovanú literatúru odôvodňujúcu navrhnutú harmonizáciu informácií o výrobku, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh,
- výbor schválil harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Výbor CHMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomné informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III pre lieky Seroquel a Seroquel XR a súvisiace názvy (pozri prílohu I).