

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene evaluacije lijeka Seroquel / Seroquel XR i povezanih naziva (vidjeti Dodatak I)

Kvetiapin je atipičan antipsihotik koji zajedno sa svojim aktivnim metabolitom - norkvetiapinom – djeluje na široki raspon receptora neurotransmitera, uključujući i serotonin 5-hidroksitriptofan tip 2 (5HT_{2A}), dopamin tip 1 i tip 2 (D₁, D₂), histamin i adrenergičke receptore (uvelike α_1). Aktivan metabolit, norakvetapin, demonstrirao je veći afinitet za receptor 5HT_{2A} te je inhibitor prijenosnika norepinefrina.

Točan mehanizam djelovanja kvetiapina još uvijek nije poznat, slično kao i u slučaju drugih antipsihotika, no kombinacija antagonizma receptora s većom selektivnošću za 5HT₂ koja je relativna u odnosu na D₂ receptore može doprinijeti njegovom psihotropskom djelovanju i svojstvima stabiliziranja raspoloženja.

Seroquel (kvetiapin) i Seroquel XR (formulacija kvetiapina s produljenim oslobađanjem) koriste se za liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećaja, pri čemu se Seroquel XR također koristi kao dodatno liječenje u slučaju velikih depresivnih poremećaja.

Seroquel je prvi put odobren u Ujedinjenom Kraljevstvu u srpnju 1997. godine i dostupan je u tabletama s neposrednim otpuštanjem od 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg i 300 mg. Seroquel XR ili XL je prvi put odobren u Sjedinjenim Američkim Državama u svibnju 2007. godine i dostupan je u tabletama od 50 mg, 150 mg, 200 mg i 400 mg, te u tabletama s produljenim otpuštanjem u svim državama članicama Europske unije (EU), uz iznimku Bugarske i Poljske. Odobren je putem nacionalnih postupaka međusobnog priznavanja (MRP-ova) ili decentraliziranih postupaka (DCP-ova).

Uslijed kombinacije MRP-ova/DCP-ova i nacionalno izdanih odobrenja za stavljanje lijeka u promet identificirane su određene različite informacije u informacijama o proizvodu (PI-ovima) za lijekove Seroquel i Seroquel XR. Stoga, ovi su lijekovi uključeni u popis proizvoda za usklađivanje PI-a kojeg je sastavio CMD(h) u skladu sa člankom 30.(2) Direktive 2001/83/EZ. Uslijed različitih nacionalnih odluka koje su donijele države članice u vezi s odobrenjem prethodno spomenutog proizvoda (i njegovih povezanih naziva), Europska je komisija obavijestila Tajništvo CHMP-a/EMA-e o službenom postupku upućivanja sukladno članku 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se uskladile razlike u nacionalno odobrenim PI-ovima, te se posljedično uskladili različiti PI-ovi na razini EU.

CHMP je uputio popis pitanja nositelju odobrenja, ističući dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka u kojima su prisutne razlike. Tijekom usklađivanja SPC-a razmotrene su sve relevantne terapijske i regulatorne smjernice u EU. Prijedlog kojeg je dostavio nositelj odobrenja sadržavao je samo posljednje znanstvene informacije.

Niže u tekstu naveden je sažetak glavnih točaka koje su raspravljane za usklađivanje različitih dijelova SPC-a.

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Seroquel i Seroquel XR indicirani su za liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Seroquel XR je također indiciran kao dodatna terapija za velike depresivne epizode u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem (*Major Depressive Disorder* - MDD) koji su imali suboptimalan odgovor na monoterapiju antidepressivima.

- *liječenje shizofrenije*

Samo je u jednoj državi članici EU od svih država članica u kojima je Seroquel odobren SPC, koji je odobren putem MRP-a, sadržavao drugačiji tekst tako što je dodan sljedeći tekst: „liječenje akutne i kronične psihoze, uključujući shizofreniju i manične epizode povezane s bipolarnim poremećajem”.

CHMP je podržao odluku nositelja odobrenja da se usklađeni tekst za ovu indicaciju uskladi s tekstem SPC-a odobrenim putem MRP-a, odnosno da se odvoje indicacije „Shizofrenija” i „Manične epizode u bipolarnom poremećaju”. Liječenje akutne i kronične psihoze je šira indicacija od shizofrenije, i kao takva se treba primjereno potkrijepiti dokumentima. U Smjernici o kliničkom istraživanju lijekova, uključujući pripreme depoa u liječenju shizofrenije (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1) ne potiče se jednostavno ekstrapolirati ispitivanje shizofrenije na druge psihoze. Stoga usklađeni tekst za ovu indicaciju glasi „Liječenje shizofrenije”.

Tekst lijeka Seroquel XR nije bio usklađen u jednoj državi članici u kojoj je slijedeći tekst „Liječenje shizofrenije, uključujući i sprječavanje ponovnog pojavljivanja bolesti u stabiliziranih shizofreničara koji su održavani na terapiji lijekom Seroquel XR” ispušteno u usporedbi s SPC-om MRP-a. CHMP složio se da tekst nije prihvatljiv kako bi se uključio u usklađeni tekst, budući da se prevencija ponovnog pojavljivanja bolesti smatra dijelom dobre kliničke prakse u liječenju shizofrenije, te kao takva ne zahtjeva da se jasno navodi u dijelu terapijske indicacije SPC-a. Stoga usklađeni tekst za ovu indicaciju glasi „Liječenje shizofrenije”.

- *liječenje bipolarnog poremećaja*
 - o *za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda bipolarnog poremećaja*

U četiri države članice nedostajao je tekst „umjerenih do teških” u terapijskim indicacijama. Središnja klinička ispitivanja za ovu indicaciju provedena su u populacije bolesnika koja je imala umjerene do teške manične epizode u bipolarnom poremećaju. Usklađeni tekst SPC-a koji se nalazi i u većini država članica EU, odnosno „umjerenih do teških” smatra se odgovarajućim i pruža korisne informacije za propisivača kao i populaciju bolesnika koja će imati koristi od lijeka Seroquel.

- o *za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju*

Indicacija „velike depresivne epizode” u SPC-u MRP-a odobrena je u studenom 2008. godine kada je indicacija za bipolarnu depresiju i prvi put odobrena. No, različiti tekstovi utvrđeni su u sedam država članica u kojima je nedostajala riječ „velikih” u indicaciji. Stoga usuglašeni, usklađeni tekst glasi „za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju”.

- o *za sprječavanje ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem kod kojih nije došlo do odgovora na liječenje kvetiapiinom.*

U tri države članice utvrđen je sljedeći tekst: „Za sprječavanje ponovne pojave u bolesnika s bipolarnim poremećajem, u bolesnika čije su manične, miješane ili depresivne epizode odgovorile na liječenje kvetiapiinom”, dok je u dvadeset drugih država članica utvrđen SPC odobren od strane MRP-a, bez riječi „miješane”.

Ograničeni dostupni podaci o liječenju miješanih epizoda nisu namijenjeni istraživanju učinkovitosti/sigurnosti kvetiapina u slučaju miješanih epizoda i pokazali su da samo pozitivan neznatčan trend u ovoj podgrupi. Stoga, usuglašeni, usklađeni tekst glasi „za sprječavanje ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem kod kojih nije došlo do odgovora na liječenje kvetiapiinom ”.

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

U nekoliko država članica uočene su razlike u dijelu 4.2 uslijed razlika u indicacijama. Nadalje, preporuke za povećanje doze i dnevnu dozu u pojedinim indicacijama, odnosno shizofreniji, umjerenim do teškim epizodama u bipolarnom poremećaju i velikim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju razlikuju se od države članice do države članice. Postoje također razlike u vezi s preporukama za posebne grupe populacija, naime starije osobe i pedijatrijske bolesnike, primjenu uz/mimo obroka.

Sve su razlike identificirane, te je usuglašeno da se usklađeni tekst uskladi s tekstom SPC-a odobrenog u MRP-u za lijekove Seroquel i Seroquel XR. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Metabolički rizik

Informacije u ovom dijelu su uglavnom konzistentne u SPC-u za lijekove Seroquel i Seroquel XR u svim državama članicama. No, CHMP je preporučio premještanje ovog upozorenja na uočljivije mjesto u ovom djelu kako bi se povećala svijest o riziku od razvoja metaboličkog sindroma povezanog s liječenjem kvetiapiinom.

No, CHMP je zatražio daljnje dopune u ovom dijelu kako bi se uključile informacije o potrebi provođenja snimanja metaboličkih parametara, odnosno težine, glukoze i lipida prije započinjanja liječenja te redovito tijekom terapije. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Somnolencija i omaglica

U dvije države članice naslov je glasio „Somnolencija” umjesto „Somnolencija i omaglica”. Ovo je usklađeno. CHMP je suglasan da se ovo upozorenje uvrsti u suvišne informacije vezane uz ortostatičnu preosjetljivost i povezanu omaglicu, budući da se ponavljaju informacije koje su već uključene u podnaslov o kardiovaskularnoj bolesti (sada ortostatičnoj preosjetljivosti). Stoga je sadržaj ponovno sastavljen i usklađen na razini svih država članica. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Ortostatična preosjetljivost

Informacije u ovom dijelu su uglavnom konzistentne u SPC-u za lijekove Seroquel i Seroquel XR u svim državama članicama. No, dio informacija u ovom dijelu je premješten iz naslova „Somnolencija” kako je prethodno pojašnjeno. Upozorenja vezana uz kardiovaskularne bolesti usuglašena su kako bi se nalazila pod ovim naslovom, odnosno „ortostatična preosjetljivost” kako je podnaslov preimenovan. Iako nema značajnih odstupanja u tekstu, usuglašen je precizniji tekst u vezi s kardiovaskularnim bolestima kako bi se spriječilo ponavljanje, pri čemu su cilj bile specifične informacije o proizvodu za propisivača, umjesto općenitog znanja o simptomima i posljedicama ortostatične preosjetljivosti. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Teška neutropenija i agranulocitoza

Informacije u ovom dijelu su uglavnom konzistentne u SPC-u za lijekove Seroquel i Seroquel XR u svim državama članicama. Bez obzira na to, zaključeno je da informacije o riziku od agranulocitoze nisu jasne. Stoga, ovo je upozorenje ponovno sastavljeno kako bi se jasno navelo da bolesnici trebaju neposredno prijaviti pojavu simptoma koji su uobičajeni za agranulocitozu ili upalu, tijekom terapije lijekom Seroquel, a liječnici trebaju nastaviti s kontrolom bijelih krvnih stanica (WBC-om) i apsolutnog broja neutrofila (ANC-a) u odsutnosti predispozicijskih faktora.

Nadalje, nositelj odobrenja pregledao je podatke u vezi s rizikom i potvrdio je da nema smrtnih slučajeva agranulocitoze u kompletu podataka kliničkog ispitivanja. No, budući da je bilo postmarketinških prijava o smrtnim slučajevima izazvanima agranulocitozom, usklađeni tekst prikazuje ove informacije.

Suvišan tekst povezan je s odlukom o leukopeniji i/ili neutropeniji nakon prekida terapije kvetiapiinom budući da je oporavak impliciran kasnije u istom paragrafu, odnosno uklonjeno je „Bolesnike se mora promatrati kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije, te kontrolirati broj neutrofila dok ne premaše broj od $1,5 \times 10^9/l$ ”.

Naposljetku, izvršena je administrativna promjena u naslovu dijela, a učestalost teške neutropenije promijenjena je kako bi se održala konzistencija u informacijama koje su trenutno sadržane u Dijelu 5.1 SPC-a. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Kardiomiopatija i miokarditis

Upozorenje o kardiomiopatiji i miokarditisu uključeno je putem izmjene tipa II, što je finalizirano tijekom ocjene ovog postupka upućivanja započetog u skladu sa člankom 30. Direktive 2001/83/EZ. Varijacijom odobren tekst glasi kako slijedi: *„U kliničkim ispitivanjima kao i tijekom postmarketinškog iskustva prijavljene su kardiomiopatija i miokarditis, no nije utvrđena posljedična veza s kvetiapienom. Liječenje kvetiapienom treba ponovno ocijeniti u bolesnika za koje se sumnja da imaju kardiomiopatiju ili miokarditis”*. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Djelovanje na jetru

Samo je u jednoj državi članici sadržano upozorenje u vezi s djelovanjem na jetru. U upozorenju se navodi da *„Ako dođe do razvoja žutice treba prekinuti liječenje kvetiapienom”*. SPC u drugim državama članicama ne sadrži ovu informaciju.

Žutica je navedena kao rijetka nuspojava lijeka kvetiapin (u dijelu 4.8 SPC-a). Prekidanje uzimanja antipsihotika u stabiliziranih bolesnika je razlog za posebnu zabrinutost, kao i razvoj žutice. Prijedlog usklađivanja nositelja odobrenja nije podržan za ovo upozorenje. Budući da je nositelj odobrenja već bio predan podnošenju kumulativnog pregleda djelovanja na jetru u sklopu PSUR-a u rujnu 2014., CHMP je bio suglasan da treba ocijeniti usklađeni tekst u vezi s djelovanjem na jetru te se oko istoga usuglasiti na nadolazećem PSUR-u.

Konstipacija i opstrukcija crijeva

Već je usklađen tekst za „Konstipacija i opstrukcija crijeva”. No, CHMP je zatražio da se ovo upozorenje dodatno naglasi u vezi s potrebom za upravljanje bolesnicima s opstrukcijom crijeva / ileusom dodavanjem pažljivog praćenja i hitne skrbi. Stoga je dodan sljedeći tekst *„Bolesnicima s opstrukcijom crijeva / ileusom treba upravljati pažljivim praćenjem i hitnom skrbi”*. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Ostala upozorenja u ovom djelu, primjerice ekstrapiramidalni simptomi, tardivna diskinezija, napadaji, interakcije, težina, hiperglikemija, stariji bolesnici s psihozama povezanim s demencijom kao i disfagija također su usklađeni budući da su manje razlike identificirane u SPC-ovima odobrenima u nekoliko država članica. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nakon usporedbe aktualnog dijela 4.5 SPC-a za lijekove Seroquel i Seroquel XR, koji je nacionalno odobren u odnosu na SPC za lijekove Seroquel i Seroquel XR posljednji odobren tijekom MRP-a, uočeno je samo nekoliko razlika. Ove se razlike uglavnom odnose na informacije koje nedostaju o djeci i adolescentima koji su primali valproat, kvetiapin ili oboje, te je utvrđena veća incidencija leukopenije i neutropenije u grupama bolesnika koji su primali kombinaciju u odnosu na grupe bolesnika koji su primali monoterapiju. Utvrđeno je da je usklađeni tekst u vezi s dijelom 4.5 već odobren u SPC-u odobren u postupku MRP-a za lijekove Seroquel i Seroquel XR. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Dio 4.6 – Plodnost, trudnoća i dojenje

Na početku ovog postupka tekst dijela dio 4.6 nalazio se u postupku ocjenjivanja u izmjeni tipa II MRP-a. Tekst koji se pregledavao u postupku izmjene dostavljen je u sklopu odgovora nositelja odobrenja na popis pitanja CHMP-a u vezi s ovim postupkom usklađivanja provedenim sukladno članku 30.

Predloženi tekst bio je u skladu s aktualnom smjernicom i može se uočiti jasna razlika između relevantnih podataka za prvo tromjesečje (potencijali za prirođene abnormalnosti) i treće tromjesečje (neonatalno djelovanje ustezanja). Održane rasprave odnosile su se uglavnom na količinu podataka koja je trenutno dostupna za prvo tromjesečje.

U posljednjih godina objavljeno je nekoliko kliničkih ispitivanja (primjerice Haberman et al 2013), čime se ukazuje da ne postoji veći teratogeni rizik uslijed primjene atipičnih antipsihotika. Uobičajeni izvori (Briggs et al., 2011; Reprotox baza podataka) pregledali su nekoliko izvještaja slučajeva, a pojedine publikacije prijavile su skromne serije trudnoća. CHMP je razmotrio sve dostupne podatke koji su obuhvatili više od 300 slučajeva izlaganja tijekom trudnoće. Skromni podaci ne ukazuju na rizik od prirođenih abnormalnosti. CHMP je zaključio da se ne može donijeti konačni zaključak o riziku tijekom trudnoće na temelju dostupnih podataka. Konačan tekst je usuglašen u sklopu ovog postupka usklađivanja i uzeo je u obzir preporuku navedenu u smjernici o ocjeni rizika lijekova u ljudskoj reprodukciji i laktaciji: (EMA/CHMP/203927/2005), koja navodi dostupne podatke i nedostatak teratogenog djelovanja do sada, no također ne koji se zaključci o riziku mogu donijeti.

Kako je objašnjeno u dijelu 5.3 SPC-a, ispitivanja provedena na životinjama pokazuju reproduktivnu toksičnost.

U naslovu koji se odnosi na dojenje navodi se da stupanj izlučivanja u mlijeko nije konzistentan. Nema pregleda literature kojim bi se podržao dostavljeni zaključak. Poznato je da dolazi do malog izlučivanja u mlijeko. Načelno se doza dojenčadi zadržava ispod 0,5% majčine doze, a češće je i manje. No, dostupni su podaci vrlo ograničeni, te se stoga preporuča da se donese odluka o prekidu dojenja ili prekidu terapije lijekom Seroquel prilikom uzimanja u obzir koristi dojenja za dijete i koristi terapije za majku.

Činjenica da nema provedenih ispitivanja o utjecaju kvetiapina na plodnost u ljudi sada je usklađena u ovom podnaslovu. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Dio 4.8 – Nuspojave

Ovaj dio je ažuriran u formatu nuspojava navedenih u skladu s predloškom QRD-a. Ovaj je dio također nadopunjen kako bi se prikazale informacije koje su već uključene u uputu o lijeku vezane uz mogućnost nastupanja eksacerbacija u slučaju prethodno postojećeg dijabetesa. U konačan usklađeni tekst uvrštene su sve identificirane razlike, primjerice razlike u učestalosti prijavljenih nuspojava poput rinitisa. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Dio 4.9 – Predoziranje

Na početku ovog postupka tekst dijela dio 4.6 nalazio se u postupku ocjenjivanja u izmjeni tipa II MRP-a. Tekst koji se pregledavao u postupku izmjene dostavljen je u sklopu odgovora nositelja odobrenja na popis pitanja CHMP-a u vezi s ovim postupkom usklađivanja provedenim sukladno članku 30.

CHMP je imao priliku dostaviti komentare, naime CHMP je zatražio od nositelja odobrenja da ukloni informacije u vezi sa smrtonosnom dozom budući da isto nije u skladu sa smjernicama SPC-a. Predloženi, usklađeni tekst točnije prikazuje aktualne podatke i saznanja o lijekovima Seroquel i Seroquel XR. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

Na početku ovog postupka tekst dijela dio 4.6 nalazio se u postupku ocjenjivanja u izmjeni tipa II MRP-a. Tekst koji se pregledavao u postupku izmjene dostavljen je u sklopu odgovora nositelja odobrenja na popis pitanja CHMP-a u vezi s ovim postupkom usklađivanja provedenim sukladno članku 30.

CHMP je komentirao tekst, i to u dijelu o afinitetu za serotonin 5HT1A i za prijenosnika norepinefrina (NET) uslijed trenutno ograničenih dostupnih podataka u ovom pogledu. Konačan usuglašeni tekst je dio usklađenog SPC-a za lijekove Seroquel i Seroquel XR. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Dio 5.2 – Farmakokinetička svojstva

Sve države članice imale su isti ili sličan tekst u svojim SPC-ovima za lijek Seroquel i Seroquel XR u vezi apsorpcije, distribucije, eliminacije, spola, starijih osoba i oštećenja funkcije jetre. Različite su informacije identificirane u jednoj državi članici u vezi s oštećenjem jetre i pedijatrijskom populacijom. Nositelj odobrenja predložio je usklađeni tekst u skladu sa SPC-om MRP-a koji sadrži aktualna saznanja i podatke o lijekovima Seroquel i Seroquel XR. CHMP je potvrdio predloženi tekst u potpunosti. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Dio 5.3 – Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sve države članice imale su isti ili sličan tekst u svojim SPC-ovima za lijek Seroquel i Seroquel XR u vezi nekliničkih podataka o sigurnosti primjene. No, CHMP je zaključio da je rečenica u vezi s potrebom uzimanja u obzir omjera koristi i rizika kvetiapina suvišna te je stoga bio suglasan da se ukloni. Daljnje su dopune naknadno uvedene u ovaj dio nakon modifikacija izvršenih u dijelu 4.6. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

Uputa o lijeku (UL)

Nakon svih izmjena provedenih u SPC-u, napravljene su dopune u ovoj Uputi o lijeku. Konačan tekst upute o lijeku usuglašen je sa CHMP-om. Vidjeti SPC za Seroquel i Seroquel XR u Dodatku III.

KVALITETA – MODUL 3

Nositelj odobrenja dostavio je prijedlog za usklađivanje modula Kvaliteta. Rezultat ovog postupka usklađivanja je ažuriranje Modula 3 kako bi se uskladile informacije na razini svih država članica. Proizvodnja i kontrola djelatne tvari i konačnog proizvoda udovoljavaju smjernicama CHMP-a/ICH-a. Kvaliteta proizvoda smatra se zadovoljavajućom.

Na temelju pregleda ovih podataka, CHMP je usvojio usklađeni Modul 3.

Razlozi za izmjenu uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zaključno, na temelju ocjene prijedloga nositelja odobrenja i odgovora, te po zaključenju rasprave Povjerenstva, CHMP je usvojio usklađeni komplet dokumenata Informacija o proizvodu za lijekove Seroquel/Seroquel XR i povezane nazive.

Usvojen je i usklađeni Modul 3. Na temelju prethodno navedenog, CHMP je zaključio da je omjer koristi/rizika lijeka Seroquel/Seroquel XR i povezanih naziva povoljan te da se usklađeni dokumenti informacija o proizvodu mogu odobriti,

budući da

- je Povjerenstvo razmotrilo postupak upućivanja u skladu sa člankom 30. Direktive 2001/83/EZ,
- je Povjerenstvo zaključilo da identificirane razlike za lijekove Seroquel i Seroquel XR te povezane nazive u vezi s terapijskim indikacijama, doziranjem i metodom primjene, posebnim upozorenjima za uporabu kao i u preostalim dijelovima SPC-ova,
- je Povjerenstvo pregledalo podatke dostavljene od strane nositelja odobrenja u vezi s postojećim kliničkim ispitivanjima, podaci o farmakovigilanciji i objavljenoj literaturi opravdali su predloženo usklađivanje informacija o proizvodu,
- je Povjerenstvo suglasno s usklađenim sažetkom opisa svojstava lijeka, etiketi i uputama o lijeku predloženima od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

CHMP je preporučio izmjene u uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koje su sažetak opisa svojstava lijeka, etiketa i upute o lijeku navedeni u Dodatku III za lijek Seroquel i Seroquel XR i povezane nazive (vidjeti Dodatak I).