

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini
dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI SEROQUEL/SEROQUEL XR E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (vedere Allegato I)

La quetiapina è un agente antipsicotico atipico che, insieme al suo metabolita attivo, la norquetiapina, interagisce con un'ampia gamma di recettori neurotrasmettitoriali, tra cui i recettori serotoninergici 5HT_{2A}, dopaminergici di tipo 1 e 2 (D₁, D₂), istaminergici e adrenergici (principalmente α_1). Il metabolita attivo, la norquetiapina, mostra una maggiore affinità per il recettore 5HT_{2A} ed è un inibitore del trasportatore della norepinefrina.

Come per altri antipsicotici, l'esatto meccanismo d'azione della quetiapina è ancora sconosciuto; tuttavia, la combinazione tra antagonismo recettoriale e più elevata selettività per 5HT₂ rispetto ai recettori D₂ può contribuire alla sua attività psicotropa e alle sue proprietà di stabilizzazione dell'umore.

Seroquel (quetiapina) e Seroquel XR (quetiapina in formulazione a rilascio prolungato) sono usati per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare; Seroquel XR è impiegato anche come trattamento complementare nella depressione maggiore.

Seroquel è stato approvato per la prima volta nel Regno Unito nel luglio 1997 ed è disponibile in compresse a rilascio immediato da 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg e 300 mg. Seroquel XR o XL è stato approvato per la prima volta negli Stati Uniti nel maggio 2007 ed è disponibile in compresse a rilascio prolungato da 50 mg, 150 mg, 200 mg e 400 mg in tutti gli Stati membri dell'Unione europea (UE), ad eccezione di Bulgaria e Polonia. È approvato tramite procedure nazionali, di mutuo riconoscimento (MRP) o decentrate (DCP).

A causa dell'esistenza in contemporanea di autorizzazioni all'immissione in commercio sia con (MRP)/DCP sia rilasciate a livello nazionale, sono state individuate alcune divergenze nelle informazioni sul prodotto per Seroquel e Seroquel XR. Pertanto, questi medicinali sono stati inclusi nell'elenco di medicinali per cui è richiesta l'armonizzazione delle informazioni sul prodotto, redatto dal gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano in conformità all'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE. A causa delle divergenze a livello di decisioni nazionali adottate dagli Stati membri riguardo all'autorizzazione dei succitati medicinali (e denominazioni associate), la Commissione europea ha notificato al segretariato del CHMP/EMA un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di appianare dette divergenze tra le informazioni sul prodotto autorizzate a livello nazionale e quindi armonizzarle in tutta l'UE.

Il CHMP ha sottoposto un elenco di domande al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, evidenziando i paragrafi dell'RCP dei prodotti che presentavano discrepanze. L'armonizzazione dell'RCP ha tenuto in considerazione tutte le linee guida a livello terapeutico e di regolamentazione pertinenti nell'UE. La proposta presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio rispecchiava le più recenti informazioni scientifiche.

Di seguito sono riassunti i principali punti trattati per l'armonizzazione dei diversi paragrafi dell'RCP.

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

Seroquel e Seroquel XR sono indicati per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare. Seroquel XR è indicato anche come trattamento complementare di episodi depressivi maggiori nei pazienti con disturbo depressivo maggiore (*Major Depressive Disorder*, MDD) che hanno avuto una risposta sub-ottimale alla monoterapia con antidepressivi.

- *Trattamento della schizofrenia*

Di tutti gli Stati membri dell'UE in cui Seroquel è approvato, solo uno aveva una dicitura differente rispetto all'RCP approvato con MRP, con il seguente testo supplementare: "trattamento della psicosi acuta e cronica, inclusi schizofrenia ed episodi maniacali associati a disturbo bipolare". Il CHMP ha approvato la decisione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di conformare la dicitura armonizzata per questa indicazione al testo dell'RCP approvato con MRP, ossia separando le indicazioni "schizofrenia" ed "episodi maniacali nel disturbo bipolare". Il trattamento della psicosi acuta e cronica costituisce un'indicazione più ampia rispetto alla schizofrenia e pertanto deve essere adeguatamente corroborata. L'estensione ad altre psicosi di una semplice estrapolazione delle sperimentazioni condotte nella schizofrenia non è incoraggiata dalla linea guida sulla sperimentazione clinica dei medicinali, inclusi i preparati a rilascio prolungato nel trattamento della schizofrenia (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1). Pertanto, la dicitura armonizzata per questa indicazione è "trattamento della schizofrenia".

La dicitura di Seroquel XR non era armonizzata in uno Stato membro, nel quale il testo seguente: "trattamento della schizofrenia, compresa prevenzione di recidiva in pazienti schizofrenici stabili in terapia di mantenimento con Seroquel XR" era stato omesso rispetto all'RCP approvato con MRP. Il CHMP ha convenuto che non fosse accettabile includere tale dicitura nel testo armonizzato, poiché la prevenzione di recidive è considerata parte della buona pratica clinica nel trattamento della schizofrenia e, pertanto, non richiede di essere chiaramente specificata nel paragrafo sulle indicazioni terapeutiche dell'RCP. La dicitura armonizzata per questa indicazione è "trattamento della schizofrenia".

- *Trattamento del disturbo bipolare*
 - *per il trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi associati al disturbo bipolare*

In quattro Stati membri, mancava la dicitura "da moderati a gravi" nell'indicazione terapeutica. Gli studi clinici condotti per questa indicazione sono stati condotti in una popolazione di pazienti che presentava episodi maniacali da moderati a gravi associati al disturbo bipolare. La dicitura armonizzata per l'RCP, presente nella maggior parte degli Stati membri dell'UE, ossia "da moderati a gravi", è ritenuta appropriata e fornisce informazioni utili al medico prescrittore riguardo alla popolazione di pazienti che beneficerà del trattamento con Seroquel.

- *per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare*

L'indicazione "episodi depressivi maggiori" nell'RCP approvata con MRP è stata formalizzata in novembre 2008, quando l'indicazione per la depressione bipolare è stata approvata la prima volta. Tuttavia, è stata individuata una dicitura divergente in sette Stati membri, nei quali "maggiori" era omesso nell'indicazione. Pertanto, la dicitura armonizzata concordata è "per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare".

- *per la prevenzione di recidive di episodi maniacali o depressivi in pazienti con disturbo bipolare che hanno risposto al trattamento con quetiapina.*

Tre Stati membri avevano la dicitura seguente: "per la prevenzione di recidive in pazienti con disturbo bipolare, nei quali l'episodio maniacale, misto o depressivo ha risposto al trattamento con quetiapina", mentre altri venti Stati membri avevano l'attuale RCP approvato con MRP, senza il termine "misto".

I dati limitati disponibili sul trattamento di episodi misti non erano intesi a studiare l'efficacia/la sicurezza della quetiapina negli episodi misti e hanno evidenziato solo una tendenza positiva non significativa in questo sottogruppo. Pertanto, il testo armonizzato concordato è "per la prevenzione di recidive di episodi maniacali o depressivi in pazienti con disturbo bipolare che hanno risposto al trattamento con quetiapina".

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

In diversi Stati membri vi erano discrepanze nel paragrafo 4.2, a causa delle differenze nelle indicazioni. Inoltre, le raccomandazioni per l'incremento della dose e per la dose giornaliera in alcune indicazioni, come schizofrenia, episodi da moderati a gravi associati al disturbo bipolare ed episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare, differivano tra gli Stati membri. Vi erano anche discrepanze riguardo alle raccomandazioni per gruppi di popolazione speciali, in particolare anziani e popolazione pediatrica nonché somministrazione con/senza cibo.

Tutte le divergenze sono state individuate e si è concordato di allineare il testo armonizzato con la dicitura dell'RCP approvato con MRP per Seroquel e Seroquel XR. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio metabolico

Le informazioni contenute in questo paragrafo erano per lo più coerenti nell'RCP di Seroquel e Seroquel XR tra tutti gli Stati membri. Tuttavia, il CHMP ha raccomandato di spostare questa avvertenza in un punto del paragrafo in maggiore evidenza, al fine di aumentare la consapevolezza in merito al rischio di sviluppare una sindrome metabolica associata al trattamento con quetiapina.

Inoltre, il CHMP ha richiesto ulteriori modifiche a questo paragrafo, in modo da includere informazioni sulla necessità di eseguire uno screening dei parametri metabolici, ossia peso, glucosio e lipidi, prima di iniziare il trattamento e a intervalli regolari durante la terapia. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Sonnolenza e vertigini

In due Stati membri, l'intestazione era "Sonnolenza", anziché "Sonnolenza e vertigine". Le intestazioni sono ora armonizzate. Il CHMP ha convenuto che questa avvertenza conteneva informazioni superflue in merito all'ipotensione ortostatica e la relativa vertigine, poiché ripeteva informazioni già riportate nel sottotitolo Patologie cardiovascolari (ora Ipotensione ortostatica). Il contenuto è stato quindi riformulato e armonizzato in tutti gli Stati membri. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Ipotensione ortostatica

Le informazioni contenute in questo paragrafo erano per lo più coerenti nell'RCP di Seroquel e Seroquel XR tra tutti gli Stati membri. Tuttavia, parte delle informazioni contenute in questo paragrafo sono state trasferite dall'intestazione "Sonnolenza", come sopra spiegato. È stato concordato che l'avvertenza riguardo alle patologie cardiovascolari rientrasse ora in questa intestazione, che è stata riformulata come "ipotensione ortostatica". Sebbene non vi fossero importanti divergenze nella dicitura, per prevenire ridondanze è stato concordato un testo più conciso riguardo alle patologie cardiovascolari, puntando a informazioni specifiche sul prodotto per il medico prescrittore, anziché a fatti noti sui sintomi e sulle conseguenze dell'ipotensione ortostatica. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Neutropenia grave e agranulocitosi

Le informazioni contenute in questo paragrafo erano per lo più coerenti nell'RCP di tutti gli Stati membri. Tuttavia, si è ritenuto che le informazioni sul rischio di agranulocitosi non fossero chiare. Pertanto, l'avvertenza è stata riformulata per indicare chiaramente la necessità per i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di sintomi compatibili con agranulocitosi o infezione, durante

la terapia con Seroquel, e per i medici di procedere alla conta leucocitaria e alla conta assoluta dei neutrofilii in assenza di fattori predisponenti.

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riesaminato i dati riguardanti questo rischio e ha confermato l'assenza di casi fatali di agranulocitosi nell'insieme di dati derivati dalle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, anche alla luce dell'esistenza di segnalazioni post-immissione in commercio di agranulocitosi con esito fatale, la dicitura armonizzata riporta queste informazioni.

È stato eliminato il testo superfluo relativo alla risoluzione della leucopenia e/o neutropenia dopo la cessazione del trattamento con quetiapina, poiché il recupero è implicito nel prosieguo dello stesso paragrafo, ossia "I pazienti devono essere controllati in relazione a possibili segni e sintomi di infezione e la conta dei neutrofilii deve essere monitorata (fino a quando superi valori di $1,5 \times 10^9/l$)".

Infine, è stata apportata una modifica amministrativa al titolo del paragrafo e la frequenza di neutropenia grave è stata modificata per mantenere la coerenza con le informazioni attualmente contenute nel paragrafo 5.1 dell'RCP. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Cardiomiopatia e miocardite

L'avvertenza sulla cardiomiopatia e sulla miocardite è stata inserita tramite una variazione di tipo II, completata durante la valutazione di questa procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE. La dicitura approvata dalla variazione è la seguente: *"Cardiomiopatia e miocardite sono state segnalate nelle sperimentazioni cliniche e nella fase post-immissione in commercio; tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale con la quetiapina. Il trattamento con quetiapina deve essere nuovamente valutato in pazienti con sospetta cardiomiopatia o miocardite"*. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Effetti epatici

Solo uno Stato membro aveva un'avvertenza riguardo agli effetti epatici, che riportava che *"Se si sviluppa ittero, il trattamento con quetiapina deve essere interrotto"*. L'RCP in altri Stati membri non include questa informazione.

L'ittero è un evento avverso raro elencato tra quelli associati alla quetiapina (nel paragrafo 4.8 dell'RCP). L'interruzione della terapia antipsicotica in pazienti stabilizzati è motivo di particolare preoccupazione, così come lo sviluppo di ittero. La proposta di armonizzazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non era a favore di questa avvertenza. Considerato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si era già impegnato a presentare un riesame cumulativo sugli effetti epatici, all'interno del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) del settembre 2014, il CHMP ha convenuto che una dicitura armonizzata riguardo agli effetti epatici dovrà essere valutata e concordata nel prossimo PSUR.

Stipsi e occlusione intestinale

La dicitura in merito a "Stipsi e occlusione intestinale" era già armonizzata. Tuttavia, il CHMP ha richiesto un ulteriore accento su questa avvertenza, con riferimento alla necessità di gestire i pazienti con occlusione intestinale/ileo per mezzo di un monitoraggio attento e assistenza urgente. Pertanto, è stata aggiunta la dicitura seguente: *"I pazienti con occlusione intestinale/ileo devono essere gestiti per mezzo di un monitoraggio attento e assistenza urgente"*. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Anche le altre avvertenze contenute in questo paragrafo, ossia Sintomi extrapiramidali, Discinesia tardiva, Crisi epilettiche, Interazioni, Peso, Iperglicemia, Pazienti anziani con psicosi correlata alla

demenza e Disfagia, sono state armonizzate riguardo alle lievi divergenze individuate tra gli RCP approvati nei diversi Stati membri. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Dopo un confronto dell'attuale paragrafo 4.5 degli RCP di Seroquel e Seroquel XR approvati a livello nazionale, rispetto agli RCP di Seroquel e Seroquel XR più recenti approvati con MRP, sono state osservate solo poche divergenze. Queste riguardano principalmente l'assenza di determinate informazioni su bambini e adolescenti trattati con valproato, quetiapina o entrambi, in cui si rilevava una più elevata incidenza di leucopenia e neutropenia nel gruppo trattato con l'associazione rispetto ai gruppi sottoposti a monoterapia. Si è concordato come dicitura armonizzata relativamente al paragrafo 4.5 quella dell'RCP di Seroquel e Seroquel XR già approvata con MRP. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Paragrafo 4.6 - Fertilità, gravidanza e allattamento

All'inizio di questa procedura, il testo del paragrafo 4.6 era in corso di valutazione in una variazione di tipo II alla MRP. La dicitura in fase di riesame nella procedura di variazione era stata comunicata nell'ambito delle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio all'elenco di domande del CHMP nell'ambito di questa procedura di armonizzazione ai sensi dell'articolo 30.

La dicitura proposta era in linea con le attuali indicazioni e consentiva di fare una chiara distinzione fra i dati attinenti al primo trimestre (potenziale in termini di anomalie congenite) e al terzo trimestre (effetti da sospensione del farmaco nei neonati). Le discussioni vertevano principalmente sulla quantità di dati attualmente disponibili per il primo trimestre.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi clinici (per es. Haberman *et al.* 2013) che indicavano l'assenza di un rischio teratogeno importante dovuto all'uso di antipsicotici atipici. Fonti comuni (Briggs *et al.*, 2011; Reprotox Database) hanno esaminato relazioni su diversi casi e alcune pubblicazioni che riferivano in merito a una serie limitata di gravidanze. Il CHMP ha preso in esame tutti i dati disponibili, che interessavano più di 300 casi di esposizione durante la gravidanza. I dati limitati a disposizione non indicano un rischio di anomalie congenite. Il CHMP ha convenuto che, sulla base dei dati disponibili, è impossibile trarre conclusioni definitive sul rischio durante la gravidanza. Il testo finale è stato concordato nell'ambito di questa procedura di armonizzazione tenendo conto delle indicazioni fornite nella linea guida sulla valutazione del rischio dei medicinali per la riproduzione umana e l'allattamento – dai dati all'etichettatura (EMEA/CHMP/203927/2005), che cita i dati disponibili e l'assenza di effetti teratogeni finora, ma che afferma anche l'impossibilità di trarre conclusioni sul rischio.

Gli studi sugli animali, come spiegato al paragrafo 5.3 dell'RCP, hanno evidenziato tossicità per la riproduzione.

Nel paragrafo relativo all'allattamento si afferma che il grado di escrezione nel latte non è coerente. Non è stata fornita una rassegna della letteratura a sostegno di tale conclusione. È noto che l'escrezione nel latte è bassa. In genere, la dose per il lattante resta al di sotto dello 0,5 % della dose materna e spesso è anche inferiore. Tuttavia, i dati disponibili sono molto limitati; pertanto, si raccomanda di decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Seroquel tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Il fatto che l'effetto della quetiapina sulla fertilità umana non sia stato studiato è ora riportato con approccio armonizzato all'interno di questo sottotitolo. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati

Questo paragrafo è stato aggiornato nello schema delle reazioni avverse elencate in base al modello standard del QRD nonché ulteriormente modificato in modo da rispecchiare l'informazione già presente nel foglio illustrativo, secondo cui si può verificare un'esacerbazione del diabete preesistente. La dicitura finale armonizzata risolve tutte le discrepanze individuate, per es. differenze nella frequenza di eventi avversi segnalati, come la rinite. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Paragrafo 4.9 - Sovradosaggio

All'inizio di questa procedura, il testo del paragrafo 4.9 era in corso di valutazione in una variazione di tipo II alla MRP. La dicitura in fase di riesame era stata comunicata nell'ambito delle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio all'elenco di domande del CHMP relative a questa procedura di armonizzazione ai sensi dell'articolo 30.

Il CHMP ha avuto l'opportunità di formulare osservazioni e, nello specifico, ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di eliminare le informazioni riguardo alla dose fatale, poiché ciò non è in accordo con la linea guida sull'RCP. Il testo armonizzato proposto rispecchia più accuratamente i dati e le conoscenze attuali su Seroquel e Seroquel XR. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Paragrafo 5.1 -Proprietà farmacodinamiche

All'inizio di questa procedura, il testo di questo paragrafo era in corso di valutazione in una variazione di tipo II alla MRP. La dicitura in fase di riesame era stata comunicata nell'ambito delle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio all'elenco di domande del CHMP relative a questa procedura di armonizzazione ai sensi dell'articolo 30.

Il CHMP ha espresso osservazioni sulla dicitura, e precisamente sull'affinità per la serotonina 5HT1A e per il trasportatore della norepinefrina (NET), a causa dei dati limitati disponibili attualmente a questo riguardo. La dicitura definitiva concordata fa parte degli RCP armonizzati per Seroquel e per Seroquel XR. Vedere l'allegato III.

Paragrafo 5.2 -Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli Stati membri, nei rispettivi RCP di Seroquel e Seroquel XR, hanno un testo identico o simile riguardo ad assorbimento, distribuzione, eliminazione, sesso, anziani e compromissione della funzione renale. Informazioni divergenti sono state individuate in uno Stato membro in relazione alla compromissione della funzione epatica e alla popolazione pediatrica. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto il testo armonizzato secondo l'RCP approvato con MRP, che rispecchia i dati e le conoscenze attuali su Seroquel e Seroquel XR. La dicitura proposta è stata approvata senza riserve dal CHMP. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Paragrafo 5.3 – Dati preclinici di sicurezza

Tutti gli Stati membri, nei rispettivi RCP di Seroquel e Seroquel XR, hanno un testo identico o simile riguardo ai dati preclinici di sicurezza. Tuttavia, il CHMP ha ritenuto superflua la frase riguardo alla necessità di considerare il rapporto rischi/benefici della quetiapina e si è pertanto convenuto di eliminarla. Ulteriori modifiche sono state inserite in questo paragrafo in conseguenza delle modifiche apportate nel paragrafo 4.6. Vedere l'RCP per Seroquel e per Seroquel XR nell'allegato III.

Foglio illustrativo

In seguito a tutte le modifiche inserite nell'RCP, sono state apportate modifiche al foglio illustrativo, il cui testo finale è stato concordato dal CHMP. Vedere le informazioni sul prodotto per Seroquel e per Seroquel XR e denominazioni associate nell'allegato III.

QUALITÀ – MODULO 3

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una proposta di armonizzazione del modulo sulla qualità. In conseguenza di questa procedura di armonizzazione, il modulo 3 è stato aggiornato al fine di armonizzare le informazioni tra gli Stati membri. La fabbricazione e il controllo sia del principio attivo sia del prodotto finito sono conformi alle linee guida CHMP/ICH. La qualità del prodotto è considerata soddisfacente.

Sulla base del riesame dei dati, il CHMP ha adottato un modulo 3 armonizzato.

Motivi della variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

In conclusione, sulla base della valutazione della proposta e delle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in seguito alle discussioni del comitato, il CHMP ha adottato una serie armonizzata di documenti relativi alle informazioni sul prodotto di Seroquel/Seroquel XR e denominazioni associate.

È stato adottato anche un modulo 3 armonizzato. Sulla base di quanto sopra riportato, il CHMP ritiene favorevole il rapporto rischi/benefici di Seroquel/Seroquel XR e denominazioni associate e approvabile la documentazione relativa alle informazioni sul prodotto armonizzata.

Considerato che

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha preso in esame le divergenze individuate per Seroquel e Seroquel XR e denominazioni associate, con riferimento a indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione, avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, così come nei restanti paragrafi dell'RCP;
- il comitato ha riesaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sugli studi clinici esistenti, i dati di farmacovigilanza e la letteratura pubblicata a giustificazione dell'armonizzazione delle informazioni sul prodotto proposta;
- il comitato ha concordato con l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo proposta dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Seroquel e Seroquel XR e denominazioni associate (Vedere Allegato I).