

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешението за употреба

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за Seroquel/Seroquel XR и свързани с него имена (вж. Приложение I).

Кветиапин (quetiapine) е атипично антипсихотично средство, което заедно с активния си метаболит – норкветиапин (norquetiapine) – взаимодейства с широк спектър от невротрансмитерни рецептори, включващи серотонин 5-хидрокситриптофан тип 2 (5HT_{2A}) рецептори, допаминови рецептори тип 1 и тип 2 (D₁, D₂), хистаминови и адренергични рецептори (най-вече α₁). Активният метаболит, норкветиапин, показва по-висок афинитет към 5HT_{2A} рецептора и е инхибитор на норадреналиновия транспортер.

Точният механизъм на действие на кветиапин, подобно на други антипсихотици, е все още неизвестен, но комбинацията на рецепторен антагонизъм с по-висока селективност за 5HT₂ в сравнение с D₂ рецепторите най-вероятно допринася за психотропната му активност и стабилизиращите настроението свойства.

Seroquel (кветиапин) и Seroquel XR (кветиапин в лекарствена форма с удължено освобождаване) се използват за лечението на шизофрения и биполарно разстройство, като Seroquel XR се използва и като допълнение към лечението на голямо депресивно разстройство.

За първи път Seroquel е одобрен за употреба в Обединеното кралство през юли 1997 г. и се предлага под формата на таблетки с незабавно освобождаване от 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg и 300 mg. Seroquel XR или XL е одобрен за употреба в Съединените щати през май 2007 г. и се предлага в доза от 50 mg, 150 mg, 200 mg както и като таблетки с удължено освобождаване във всички държави членки на Европейския съюз (ЕС), с изключение на България и Полша. Лекарственият продукт е одобрен чрез национални процедури, процедури по взаимно признаване (ПВП) и децентрализирани процедури (ДЦП).

Поради комбинирането на ПВП/ДЦП и разрешения за употреба, дадени на национално равнище, бяха открити различия в информацията за продукта (ИП) за Seroquel и Seroquel XR. Вследствие на това тези медицински продукти бяха включени в списъка на продукти за хармонизиране на информацията за продукта, изготвен от Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба (CMD(h)) в съответствие с член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО. Поради различните решения, взети от държавите членки на национално равнище относно разрешението за употреба на гореспоменатите продукти (и свързани с тях имена) Европейската комисия уведоми Секретариата на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP)/Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) за официално сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО, за да се отстранят разликите между разрешените на национално равнище ИП и по този начин да се хармонизират в целия ЕС.

CHMP изпрати списък с въпроси до притежателя на разрешението за употреба (ПРУ), в който се посочват точките от кратките характеристики на продуктите (КХП), в които са налице различия. При хармонизирането на кратките характеристики на продуктите бяха взети под внимание всички релевантни терапевтични и регулаторни препоръки на ЕС. Предложението, отправено от ПРУ, отрази последната научна информация.

По-долу са обобщени основните пунктове, които бяха обсъдени за хармонизирането на различните точки на КХП.

Точка 4.1 – Терапевтични показания

Seroquel и Seroquel XR са показани за лечение на шизофрения и биполарно разстройство. Seroquel XR е показан като допълнение към лечението на депресивни епизоди при пациенти с

голямо депресивно разстройство (ГДР), които са имали по-слаб от оптималния отговор към монотерапия с антидепресанти.

- *лечение на шизофрения*

От всички държави членки на ЕС, в които Seroquel е разрешен за употреба, само в една е налице формулировка, различна от одобрената по ПВП КХП, която се изразява в следния допълнителен текст: „лечение на остра или хронична психоза, включително шизофрения и маниакални епизоди асоциирани с биполарно разстройство“. CHMP подкрепи решението на ПРУ, че хармонизираната формулировка за това показание ще бъде съобразена с одобрения чрез ПВП текст в КХП, т.е. разделят се показанията „шизофрения“ и „маниакални епизоди при биполарно разстройство“. Лечението на остра и хронична психоза представлява по-широко показание от шизофренията и като такова следва да бъде доказано по адекватен начин. Проста екстраполация от изследвания на шизофрения върху други психози не се насърчава от Насоките за клинични изследвания на медицински продукти, включващи препарати с удължено действие (депо препарати) за лечение на шизофрения (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1). Следователно хармонизираната формулировка за това показание е „Лечение на шизофрения“.

Различие във формулировката на КХП за Seroquel XR беше открито при една от държавите членки, като следният текст: „Лечението на шизофрения, включващо превенцията на рецидив при стабилни пациенти с шизофрения, които са на поддържащо лечение със Seroquel XR“ е изпуснат, в сравнение с КХП по ПВП. CHMP постигна съгласие, че не е приемливо формулировката да бъде включена в хармонизирания текст, тъй като превенцията на рецидиви се счита за част от добрата клинична практика в лечението на шизофрения и като такава не се изисква да бъде споменавана конкретно в терапевтичните показания на КХП. Хармонизираната формулировка за това показание е: „Лечение на шизофрения“

- *лечение на биполарно разстройство*
 - *за лечението на умерени до тежки маниакални епизоди на биполарно разстройство*

В четири държави членки формулировката „умерени до тежки“ липсва в терапевтичното показание. Пилотните клинични изпитвания за това показание са проведени в популации пациенти, които имат умерени до тежки маниакални епизоди на биполарно разстройство. Хармонизираната формулировка в КХП, която се среща в повечето държави членки на ЕС, а именно „умерени до тежки“, се счита за подходяща и дава полезна информация на предписващия лекар относно популацията пациенти, които ще имат полза от приема на Seroquel.

- *за лечението на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство*

Показанието „големи депресивни епизоди“ в КХП по ПВП беше одобрено през ноември 2008 г., когато за първи път беше одобрено и показанието за биполарна депресия. Въпреки това в седем от държавите членки беше открита различна формулировка, при която думата „големи“ липсва в показанието. Следователно приетият хармонизиран текст е „за лечението на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство“.

- *за превенцията на рецидив на маниакални или депресивни епизоди у пациенти с биполарно разстройство, които са отговорили на предишно лечение с кветиапин.*

В три държави членки е налице следната формулировка: „За превенцията на повторна поява при пациенти с биполарно разстройство, при пациенти, чиито маниакални, смесени или депресивни епизоди са отговорили на лечение с кветиапин“, докато други двайсет държави членки имат одобрената по ПВП КХП без думата „смесени“.

Ограничените налични данни относно лечението на смесени епизоди не бяха предназначени да изследват ефикасността/безопасността на кветиапин при смесени епизоди и показаха само незначителна позитивна тенденция в тази подгрупа. Следователно съгласуваният хармонизиран

текст е следният: „за превенцията на рецидиви на маниакални или депресивни епизоди при пациенти с биполярно разстройство, които са отговорили на предишно лечение с кветиапин“.

Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение

В няколко държави членки бяха налице несъответствия в точка 4.2 поради различията в показанията. Освен това препоръките за титриране при повишаването на дозата и за ежедневно дозиране при някои показания като шизофрения, умерени до тежки маниакални епизоди при биполярно разстройство и голямо депресивно разстройство се различаваха в държавите членки. Бяха налице несъответствия относно препоръките за групи от специални популации, а именно пациенти в старческа възраст и педиатрична популация, приложение със или без храна.

Бяха установени всички различия и беше прието, че хармонизираният текст ще бъде изменен според формулировката в КХП по ПВП за Seroquel и Seroquel XR. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Метаболитен риск

Информацията в тази точка в по-голямата си част се припокриваше в КХП за Seroquel и Seroquel XR във всички държави членки. Въпреки това CHMP препоръча преместването на това предупреждение на по-видно място в тази точка, за да се акцентира в по-голяма степен на риска от развитие на метаболитен синдром, свързан с лечението с кветиапин.

Освен това CHMP поиска допълнителни поправки в тази точка, които да включват информация относно необходимостта от извършване на скрининг на метаболитни параметри като телгло, глюкоза и липиди преди започване на лечението и редовно през целия му период. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Сомнолентност и замаяване

Заглавието при две държави членки беше „Сомнолентност“ вместо „Сомнолентност и замаяване“. То вече е хармонизирано. CHMP постигна съгласие, че предупреждението включва излишна информация относно ортостатична хипотония и свързаното с нея замаяване, тъй като тази информация се повтаря в подзаглавието относно „Сърдечносъдови ефекти“ (сега „Ортостатична хипотония“). По тази причина текстът беше редактиран и хармонизиран във всички държави членки. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Ортостатична хипотония

Информацията в тази точка в голямата си част беше последователна в КХП за Seroquel и Seroquel XR във всички държави членки. Въпреки това част от информацията в тази точка беше премахната от заглавието „Сомнолентност“, както беше обяснено по-горе. Беше прието предупреждението, отнасящо се до сърдечносъдовите ефекти, да премине под заглавието „Ортостатична хипотония“, което беше преименувано. Въпреки че липсваха големи разлики във формулировката, беше постигнато съгласие за по-кратък текст, свързан със сърдечносъдовите ефекти, за да се избегне многословие. Целта беше да се даде конкретна информация относно предписването на продукта, вместо общоизвестни факти относно ортостатичната хипотония. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Тежка неутропения и агранулоцитоза

Информацията в тази точка в голямата си част беше последователна в КХП във всички държави членки. Въпреки това беше обсъдено, че информацията относно риска от агранулоцитоза е неясна. Следователно това предупреждение беше редактирано така, че ясно да показва, че е

необходимо пациентите веднага да съобщават, ако получат симптоми, които се свързват с агранулоцитоза или инфекция по време на лечението със Seroquel, и лекарите трябва да изследват броя на белите кръвни клетки (WBC) и абсолютния брой на неутрофилите (ANC) при липсата на предразполагащи фактори.

Освен това ПРУ преразгледа данните относно този риск и потвърди, че не са налице случаи на агранулоцитоза с фатален изход в данните от клиничните изпитвания. Въпреки това и поради факта, че след пускането на пазара бяха докладвани случаи на агранулоцитоза с фатален изход, хармонизираната формулировка на предупреждението отразява тази информация.

По-долу в същия параграф беше премахнат излишен текст, свързан с изчезването на левкопения и/или неутропения след спиране на лечението с кветиапин в резултат на възстановяване: „Пациентите следва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция, както и да се проследява броят на неутрофилите, докато превиши $1,5 \times 10^9/l$ “.

На последно място, беше направено административно изменение в заглавието на точката и честотата на тежка неутропения беше изменена така, че да се съгласува с информацията, която понастоящем се съдържа в точка 5.1 от КХП. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Кардиомиопатия и миокардит

Предупреждението относно кардиомиопатия и миокардит беше включено като изменение тип II, което беше приключено по време на оценката на тази процедура по сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО. Одобреното изменение на формулировката е следното: „Съобщават се случаи на кардиомиопатия и миокардит по време на клинични изпитвания и в периода след пускането на пазара, въпреки това не е установена причинно-следствена връзка с лечението с кветиапин. Лечението с кветиапин следва да бъде повторно оценено при пациенти, при които се подозира кардиомиопатия или миокардит“. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Ефекти върху черния дроб

Само една държава членка беше представила предупреждение относно ефектите върху черния дроб. Предупреждението гласеше: „При развитието на жълтеница лечението с кветиапин трябва да се преустанови“. В други държави членки КХП не съдържа тази информация.

Жълтеницата е записана като рядко нежелано събитие, свързано с кветиапин (точка 4.8 от КХП). Спирането на антипсихотични лекарства при стабилизирани пациенти е от особено значение, както и развитието на жълтеница. Предложението на ПРУ за хармонизиране не подкрепи това предупреждение. Като се има предвид, че през септември 2014 г. ПРУ вече се ангажира да представи сборен преглед на ефектите върху черния дроб в рамките на Периодичен актуализиран доклад за безопасност (PSUR), CHMP постигна съгласие, че в предстоящия PSUR следва да бъде оценена и договорена хармонизирана формулировка относно ефектите върху черния дроб.

Запек и чревна обструкция

Формулировката относно „Запек и чревна обструкция“ вече беше хармонизирана. Въпреки това CHMP поиска това предупреждение да бъде допълнително подсилено във връзка с необходимостта към грижата за пациентите с чревна обструкция/илеус да бъдат добавени внимателно наблюдение и неотложни грижи. Следователно беше добавена следната формулировка: „При пациентите с чревна обструкция/илеус е необходимо внимателно наблюдение и неотложни грижи.“ Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Други предупреждения в тази точка като екстрапирамидни симптоми, тардивна дискинезия, пристъпи, взаимодействия, тегло, хипергликемия, пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция, и дисфагия бяха също така хармонизирани поради малки различия, открити в КХП, одобрена в няколко държави членки. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

След сравнение на настоящия вариант на точка 4.5 от одобрената на национално равнище КХП за Seroquel и Seroquel XR и наскоро одобрената КХП по ПВП за Seroquel и Seroquel XR бяха отбелязани съвсем малко различия. Те засягат най-вече липсата на информация при деца и юноши, които приемат валпроат, кветиапин или и двете, и показват по-висока честота на левкопения и неутропения в групите на комбинирана терапия, отколкото при тези на монотерапия. Беше постигнато съгласие хармонизираната формулировка, свързана с точка 4.5, да бъде вече одобрената КХП по ПВП за Seroquel и Seroquel XR. Моля вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Точка 4.6. – Фертилитет, бременност и кърмене

В началото на тази процедура формулировката по точка 4.6. беше обект на оценка в изменение тип II по ПВП. Формулировката, на която се извършва преглед в рамките на процедурата по изменение, беше предоставена като част от отговорите на ПРУ по отношение на списъка с въпроси на CHMP, свързани с настоящата процедурата по хармонизация съгласно член 30.

Предложеният текст беше в съответствие с настоящите насоки и би могло да се направи ясно разграничение между данните, които имат отношение към първия триместър (потенциал за вродени аномалии) и третия триместър (неонатални ефекти на абстиненция). Проведените дискусии бяха свързани основно с количеството на наличните за първия триместър данни.

През последните години са публикувани няколко клинични проучвания (напр. Haberman et al 2013), които показват, че няма изразен тератогенен риск, предизвикан от употребата на атипични антипсихотици. Широко използвани източници (Briggs et al., 2011; Reprotox Database) преразгледаха няколко доклада за конкретни случаи и отделни публикации, в които се съобщава за ограничен брой бременности. CHMP взе под внимание цялата налична информация, която се отнася за повече от 300 случая на излагане на атипични антипсихотици по време на бременност. Ограничените налични данни не показват риск от вродени аномалии. CHMP прие, че въз основа на налични данни не може да се направи категорично заключение относно риска по време на бременност. В рамките на процедурата по хармонизация беше постигнато съгласие за окончателния текст и бяха взети предвид насоките, предоставени в Насоките за оценка на риска на лекарствените продукти върху репродукцията и кърменето при хората: от данни до означения върху опаковката (EMA/CHMP/203927/2005), в който се посочват наличните данни и липсата на тератогенен риск до момента, но и се съобщава също така, че не могат да се правят заключения относно риска.

Изпитвания върху животни, както беше обяснено в точка 5.3. от КХП, показват репродуктивна токсичност.

В заглавието, което се отнася до кърменето, се отбелязва, че степента на екскреция в млякото не е постоянна. Не беше представен литературен преглед, който да подкрепи това заключение. Известно е, че екскрецията в млякото е малка. Обикновено дозата на бебето остава под 0,5% от дозата на майката, а често дори по-малко. Въпреки всичко наличните данни са много ограничени и поради това се препоръчва да се вземе решение дали да се спре кърменето, или да се спре лечението със Seroquel, като се вземат под внимание ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

Фактът, че ефектът на кветиапин върху човешкия фертилитет не е изучен, е хармонизиран в съответното подзаглавие. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Точка 4.8 – Нежелани реакции

Тази точка беше актуализирана във формата на нежеланите реакции, изброени в съответствие с моделите за Преглед на качеството на документите (QRD). Тази точка също беше допълнена, така че да отрази информацията, че е възможно да настъпи влошаване на съществуващ преди лечението диабет, която вече беше включена в листовката на продукта. Финалният хармонизиран текст се отнася до всички открити несъответствия, като напр. разликите в честотата на докладваните нежелани реакции като ринит. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Точка 4.9 – Предозиране

В началото на настоящата процедура текстът по точка 4.9 беше обект на оценка в изменение тип II по ПВП. Формулировката, която се преразглежда, беше представена като част от отговорите на ПРУ по списъка с въпроси на CHMP относно настоящата процедура по хармонизация съгласно член 30.

CHMP имаше възможност да коментира текста и поиска ПРУ да премахне информацията, свързана с фаталната доза, тъй като не беше в съответствие с насоките за КХП. Предложеният хармонизиран текст отразява по-точно настоящите данни и знания относно Seroquel и Seroquel XR. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

В началото на настоящата процедура формулировката на тази точка беше обект на оценка в изменение тип II по ПВП. Формулировката, която се преразглежда, беше представена като част от отговорите на ПРУ по списъка с въпроси на CHMP относно настоящата процедура по хармонизация съгласно член 30.

CHMP коментира формулировката, а именно афинитета към серотонин 5HT1A и за норадреналиновия транспортер (NET), поради ограничените налични данни по този въпрос. Окончателно одобрената формулировка е част от хармонизираната КХП за Seroquel и Seroquel XR. Моля, вижте приложение III

Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства

Във всички държави членки формулировката в КХП за Seroquel и Seroquel XR във връзка с абсорбцията, разпределението, елиминирането, пола, старческата възраст и бъбречната недостатъчност е сходен. Беше установена различна информация в една държава членка, а именно във връзка с чернодробната недостатъчност и педиатричната популация. ПРУ предложи хармонизиран текст според КХП по ПВП, който отразява настоящото знание и данни за Seroquel и Seroquel XR. Предложената формулировка беше изцяло приета от CHMP. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Точка 5.3 - Предклинични данни за безопасност

Във всички държави членки формулировката, свързана с предклиничните данни за безопасност в КХП за Seroquel и Seroquel XR е еднаква или подобна. Въпреки това CHMP счете изречението, отнасящо се до необходимостта да се съобрази балансът между риска и ползата от кветиапин, като излишно и прие, че то трябва да бъде премахнато. Последващи изменения бяха направени в тази точка като следствие от измененията в точка 4.6. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR в приложение III.

Листовка (Л)

Бяха направени изменения в листовката на продукта в съответствие с измененията в КХП. CHMP постигна съгласие относно окончателния текст в листовката. Моля, вижте КХП за Seroquel и Seroquel XR и свързани с тях имена в приложение III.

КАЧЕСТВО – МОДУЛ 3

ПРУ внесе предложение за хармонизиране на Модула за качество. Като резултат от настоящата процедура по хармонизация Модул 3 беше обновен, за да се хармонизира информацията в държавите членки. Производството и контролът на активното вещество и на готовия продукт са съобразени с препоръките на CHMP/Международна конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба (ICH). Качеството на продукта се счита за задоволително.

Въз основа на прегледа на данните CHMP възприе хармонизиран Модул 3.

Основания за изменение на условията на разрешението(ята) за употреба(и)

В заключение, въз основа на оценката на предложението на ПРУ и получените отговори и след разискванията на комитета, СНМР възприе хармонизиран набор от документи относно информацията за продукта за Seroquel/Seroquel XR и свързани с него имена.

Беше приет също така хармонизиран Модул 3. Въз основа на горепосоченото СНМР счита, че съотношението полза/риск на Seroquel/Seroquel XR и свързани с него имена е благоприятно и хармонизираните документи относно информацията за продукта могат да бъдат одобрени, като се има предвид, че:

- комитетът взема предвид процедурата по сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО,
- комитетът взема предвид установените различия по отношение на терапевтичните показания, дозировката и начина на приложение, специалните предупреждения и предпазните мерки при употреба и останалите точки от КХП,
- комитетът преразгледа данните, предоставени от ПРУ относно съществуващите клинични изпитвания, данните по проследяване на лекарствената безопасност и публикуваната литература, мотивирайки предложената хармонизация на информацията за продукта,
- комитетът постигна съгласие относно хармонизирането на кратките характеристики на продуктите, означенията върху опаковките и листовките, предложени от притежателя на разрешението за употреба.

СНМР препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба, за които кратките характеристики на продуктите, означенията върху опаковките и листовките са изложени в приложение III за Seroquel и Seroquel XR и свързани с тях имена (вж. Приложение I).