

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Seroquel/Seroquel XR og relaterede navne (se bilag I)

Quetiapin er et atypisk antipsykotikum, der sammen med sin aktive metabolit – norquetiapin – interagerer med en lang række neurotransmitter-receptorer, herunder serotonin 5-hydroxytryptophan type 2-receptorer (5HT_{2A}), dopamin type 1- og type 2-receptorer (D₁, D₂), histaminreceptorer og adrenerge receptorer (særlig α_1). Den aktive metabolit, norquetiapin, har større aktivitet for 5HT_{2A}-receptorer og er en hæmmer af noradrenalin-transporteren.

Quetiapins nøjagtige virkningsmekanisme er ligesom for andre antipsykotika stadig ukendt, men kombinationen af receptorantagonisme med større selektivitet for 5HT₂- end for D₂-receptorer kan være medvirkende til dets psykoaktive og stemningsstabiliserende egenskaber.

Seroquel (quetiapin) og Seroquel XR (depotformulering af quetiapin) anvendes til behandling af skizofreni og bipolar sygdom, idet Seroquel XR desuden anvendes som tillægsbehandling ved svær depression.

Seroquel blev første gang godkendt i Det Forenede Kongerige i juli 1997 og leveres som tabletter med hurtig udløsning på 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg og 300 mg. Seroquel XR eller XL blev første gang godkendt i USA i maj 2007 og leveres som 50 mg, 150 mg, 200 mg og 400 mg tabletter og som depottabletter i alle EU's medlemsstater undtagen Bulgarien og Polen. Det er godkendt ved den nationale procedure, den gensidige anerkendelsesprocedure og den decentrale procedure.

Der er konstateret visse divergerende oplysninger i produktinformationen for Seroquel and Seroquel XR som følge af kombinationen af den gensidige anerkendelsesprocedure og de nationalt udstedte markedsføringstilladelser. Disse lægemidler er derfor optaget på den liste over produkter med behov for harmonisering af produktinformationen, der i medfør af artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF er opstillet af CMD(h) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – human). På grund af de divergerende nationale afgørelser, der var truffet af medlemsstaterne ved godkendelsen af ovenstående produkter (og relaterede navne), indgav Europa-Kommissionen en officiel henvisning til CHMP/EMA's sekretariat i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med henblik på at få ophævet divergenserne mellem de nationalt godkendte produktinformationer og dermed få dem harmoniseret i EU.

CHMP stillede en række spørgsmål til indehaveren af markedsføringstilladelsen og udpegede de afsnit i produktresuméerne, hvor der var divergenser. Harmoniseringen af produktresuméerne skete under hensyntagen til alle relevante terapeutiske og regulatoriske retningslinjer i EU. Forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen afspejlede den nyeste videnskabelige viden.

Nedenstående er en sammenfatning af de hovedpunkter, der blev drøftet i forbindelse med harmoniseringen af de forskellige afsnit af produktresuméet.

Afsnit 4.1 – Terapeutiske indikationer

Seroquel og Seroquel XR er indiceret til behandling af skizofreni og bipolar sygdom. Seroquel XR er desuden indiceret som tillægsbehandling ved svær depressiv episode hos patienter med svær depressiv sygdom og forudgående suboptimal respons på monoterapi med antidepressiva.

- *behandling af skizofreni*

Af alle de EU medlemsstater, hvor Seroquel er godkendt, havde kun én en ordlyd, der afveg fra det produktresumé, der var godkendt ved den gensidige anerkendelsesprocedure, idet det indeholdt følgende yderligere tekst: "behandling af akut og kronisk psykose, herunder skizofreni og manisk episode ved bipolar sygdom". CHMP støttede markedsføringstilladelsesindehaveren i, at den

harmoniserede ordlyd af denne indikation skulle rettes ind efter teksten i det produktresumé, der er godkendt ved den gensidige anerkendelsesprocedure, dvs. med adskillelse af indikationerne "skizofreni" og "manisk episode ved bipolær sygdom". Behandling af akut og kronisk psykose er en bredere indikation end skizofreni og bør som sådan underbygges tilstrækkeligt. Simpel ekstrapolering fra skizofreniundersøgelser til andre psykoser frarådes i vejledningen om klinisk undersøgelse af lægemidler, herunder depotpræparater, til behandling af skizofreni (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1). Den harmoniserede ordlyd af denne indikation er derfor "behandling af skizofreni".

Ordlyden for Seroquel XR afveg hos én medlemsstat, hvor teksten: "Behandling af skizofreni, herunder forebyggelse af recidiv hos patienter med stabil skizofreni, som har været i vedligeholdelsesbehandling med Seroquel XR" blev udeladt ved sammenligning med produktresuméet fra den gensidige anerkendelsesprocedure. CHMP fandt det ikke acceptabelt, at denne ordlyd skulle indgå i den harmoniserede tekst, da forebyggelse af recidiv anses for at høre med til god klinisk praksis ved skizofrenibehandling og som sådan ikke behøver specificeres i produktresuméets afsnit om terapeutiske indikationer. Den harmoniserede ordlyd af denne indikation er "behandling af skizofreni".

- *behandling af bipolær sygdom*
 - *behandling af moderat til svær manisk episode ved bipolær sygdom*

I fire medlemsstater var ordene "moderat til svær" udeladt i den terapeutiske indikation. De kliniske hovedundersøgelser vedrørende denne indikation blev udført hos en patientpopulation med moderate til svære maniske episoder ved bipolær sygdom. Produktresuméets harmoniserede ordlyd, der anvendes i de fleste EU-medlemsstater, dvs. "moderat til svær", anses for passende og informativ for den ordinerende læge om den patientpopulation, der vil have fordel af Seroquel.

- *behandling af svær manisk episode ved bipolær sygdom*

Indikationen "svær manisk episode" i produktresuméet fra den gensidige anerkendelsesprocedure blev godkendt i november 2008 i forbindelse med den første godkendelse af indikationen bipolær depression. Der er imidlertid konstateret en divergerende ordlyd i syv medlemsstater, hvor ordet "svær" var udeladt i indikationen. Den vedtagne harmoniserede tekst er derfor "behandling af svær manisk episode ved bipolær sygdom".

- *forebyggelse af recidiv af manisk eller depressiv episode hos patienter med bipolær sygdom, der tidligere har responderet på behandling med quetiapin.*

Tre medlemsstater anvendte ordlyden: "Forebyggelse af recidiv ved bipolær sygdom hos patienter, hos hvem den maniske, blandede eller depressive episode har responderet på behandling med quetiapin", mens 20 andre medlemsstater anvendte ordlyden i det gældende produktresumé fra den gensidige anerkendelsesprocedure, uden ordet "blandet".

De begrænsede foreliggende data om behandling af blandede episoder var ikke bestemt til at undersøge quetiapins virkning/sikkerhed ved blandede episoder og viste kun en ikke-signifikant positiv tendens hos denne undergruppe. Den vedtagne harmoniserede tekst er derfor "*forebyggelse af recidiv af manisk eller depressiv episode hos patienter med bipolær sygdom, der tidligere har responderet på behandling med quetiapin*".

Punkt 4.2 – Dosering og administration

I flere medlemsstater var der afvigelser i punkt 4.2 på grund af forskelle i indikationerne. Desuden var der afvigelser i medlemsstaternes anbefalinger for optitrering og for daglig dosis ved indikationerne skizofreni, moderat til svær episode ved bipolær sygdom og svær depressiv episode ved bipolær sygdom. Der var også afvigelser i anbefalingerne for ældre og pædiatriske patienter og vedrørende administration sammen med eller mellem måltider.

Alle afvigelser er identificeret, og det vedtoges at rette den harmoniserede tekst ind efter ordlyden i produktresuméet for Seroquel og Seroquel XR fra den gensidige anerkendelsesprocedure. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Afsnit 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Metabolisk risiko

Oplysningerne i dette afsnit af produktresuméet for Seroquel og Seroquel XR var i hovedsagen samstemmende i alle medlemsstater. CHMP anbefalede dog at flytte denne advarsel til en mere fremtrædende plads i dette afsnit for at henlede opmærksomheden på risikoen for metabolisk syndrom ved behandling med quetiapin.

Desuden anmodede CHMP om yderligere ændringer af dette afsnit med indsættelse af oplysninger om nødvendigheden af screening for metaboliske parametre, dvs. vægt, glukose og lipider, før initiering af behandlingen og løbende under behandlingen. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Somnolens og svimmelhed

I to medlemsstater havde denne overskrift ordlyden "somnolens" i stedet for "somnolens og svimmelhed". Dette er nu harmoniseret. CHMP fandt, at denne advarsel indeholdt overflødige oplysninger om ortostatisk hypotension og ledsagende svimmelhed, da disse i forvejen var medtaget under overskriften om kardiovaskulære bivirkninger (nu ortostatisk hypotension). Indholdet blev derfor omformuleret og harmoniseret i alle medlemsstater. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Ortostatisk hypotension

Oplysningerne i dette afsnit var i hovedsagen samstemmende i produktresuméet for Seroquel og Seroquel XR i alle medlemsstaterne. En del af oplysningerne i dette afsnit er dog som nævnt flyttet fra overskriften "somnolens". Det blev vedtaget, at advarslen om kardiovaskulære bivirkninger nu skulle placeres under denne overskrift, dvs. "ortostatisk hypotension", som har skiftet betegnelse. Skønt der ikke var større divergenser i ordlyden, blev der vedtaget en mere kortfattet tekst om kardiovaskulære bivirkninger, hvor overflødige oplysninger var udeladt, og hvor der blev tilstræbt at give konkrete produktoplysninger til den ordinerende læge frem for generel viden om symptomer på og konsekvenser af ortostatisk hypotension. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Svær neutropeni og agranulocytose

Oplysningerne i dette afsnit i produktresuméet var i hovedsagen samstemmende i alle medlemsstaterne, men blev fundet uklare vedrørende risikoen for agranulocytose. Denne advarsel blev derfor omformuleret, så den klart angiver, at patienterne øjeblikkelig skal melde om symptomer svarende til agranulocytose eller infektion under behandling med Seroquel, og at lægen skal sørge for bestemmelse af leukocytaltal (WBC) og absolut neutrofilantal (ANC) i fravær af disponerende faktorer.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemgik desuden data vedrørende denne risiko og fastslog, at der ikke var fatale tilfælde af agranulocytose i datasættet fra de kliniske undersøgelser. Da der imidlertid efter markedsføring var indberetninger om fatale tilfælde af agranulocytose, fremgår dette af den harmoniserede ordlyd.

Overflødig tekst om resolution af leukopeni og/eller neutropeni efter ophør af behandling med quetiapin blev slettet, da der senere i samme afsnit underforstået henvises til restitution, nemlig "patienterne bør observeres for tegn og symptomer på infektion og neutrofilantallet følges, indtil det er over $1,5 \times 10^9/l$ ".

Endelig er der foretaget en administrativ ændring af overskriften til afsnittet, og hyppigheden af svær neutropeni er ændret, så der er overensstemmelse med de oplysninger, som nu er indeholdt i punkt 5.1 i produktresuméet. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Kardiomyopati og myokarditis

Advarslen om kardiomyopati og myokarditis blev tilføjet ved en type II-ændring, som blev færdigbehandlet under vurderingen af denne indbringelsesprocedure i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF. Ved ændringen godkendtes følgende ordlyd: *“Der er beskrevet kardiomyopati og myokarditis i kliniske undersøgelser og erfaringer efter markedsføring, men der er ikke fastslået årsagssammenhæng med quetiapin. Ved mistanke om kardiomyopati eller myokarditis bør behandlingen med quetiapin revurderes”*. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Leverpåvirkning

Kun én medlemsstat havde en advarsel om leverpåvirkning. Advarslen lød: *“Hvis der opstår ikterus, bør quetiapin seponeres”*. Produktresuméet i andre medlemsstater indeholder ikke denne oplysning.

Ikterus er anført som en sjælden bivirkning med quetiapin (i produktresuméets punkt 4.8). Seponering af antipsykotisk medicinering hos stabiliserede patienter er et særligt problem, hvilket ligeledes gælder opståen af ikterus. Markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til harmonisering støttede ikke denne advarsel. Da indehaveren af markedsføringstilladelsen allerede havde forpligtet sig til at indsende en samlet gennemgang af leverpåvirkning i den periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR) i september 2014, bestemte CHMP, at der i forbindelse med den kommende PSUR skulle vurderes og vedtages en harmoniseret ordlyd om leverpåvirkning.

Konstipation og tarmobstruktion

Ordlyden “konstipation og tarmobstruktion” var allerede harmoniseret. CHMP anmodede imidlertid om yderligere skærpelse af advarslen om nødvendigheden af at behandle tarmobstruktion/ileus, idet der tilføjedes tæt overvågning og akut pleje. Der blev derfor tilføjet følgende ordlyd: *“*Ved tarmobstruktion/ileus kræves tæt overvågning og akut pleje”*. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Andre advarsler i dette afsnit, f.eks. ekstrapyramidale symptomer, tardiv dyskinesi, krampeanfald, interaktioner, vægt, hyperglykæmi og ældre patienter med demensrelateret psykose og dysfagi, blev ligeledes harmoniseret med hensyn til mindre afvigelser mellem de godkendte produktresuméer i en række medlemsstater. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og Seroquel XR i bilag III.

Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ved sammenligning af det nuværende punkt 4.5 vedrørende Seroquel og Seroquel XR i de nationalt godkendte produktresuméer konstateredes der kun få afvigelser fra de produktresuméer, der senest er godkendt for Seroquel og Seroquel XR ved den gensidige anerkendelsesprocedure. Afvigelserne vedrører hovedsagelig manglende oplysninger om børn og unge, som har fået valproat eller quetiapin eller begge dele, hvor der blev fundet højere forekomst af leukopeni og neutropeni med kombinationen end med monoterapi. Som harmoniseret ordlyd af punkt 4.5 vedtoges den, der svarer til det allerede godkendte produktresumé for Seroquel og Seroquel XR ved den gensidige anerkendelsesprocedure. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Punkt 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning

Ved indledningen af denne procedure var ordlyden af punkt 4.6 under vurdering ved en type II-ændring i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure. Den omhandlede ordlyd blev forelagt i markedsføringstilladelsesindehaverens besvarelse af CHMP's spørgsmålsliste under denne artikel 30-harmoniseringsprocedure.

Den foreslåede ordlyd var på linje med den nuværende vejledning, og der kunne klart skelnes mellem data med relevans for første trimester (potentiale for kongenitte anormaliteter) og tredje trimester (abstinenser hos nyfødte). Drøftelserne vedrørte hovedsagelig de nuværende foreliggende data for første trimester.

I de senere år er der publiceret flere kliniske undersøgelser (f.eks. Haberman et al., 2013), som tyder på, at der ikke er større teratogen risiko ved anvendelse af atypiske antipsykotika.

Fælles kilder (Briggs et al., 2011, Reprotox Database) gennemgik en række case-rapporter og nogle publikationer om et begrænset antal graviditeter.

CHMP gennemgik alle foreliggende data vedrørende mere end 300 tilfælde med eksponering under graviditet. De begrænsede foreliggende data tyder ikke på risiko for kongenitte anormaliteter. CHMP fandt, at der ikke kan drages en endelig konklusion om risikoen under graviditet på grundlag af de foreliggende data. Den endelige tekst blev vedtaget under denne harmoniseringsprocedure og tog hensyn til retningslinjerne for vurdering af lægemiddelforårsaget risiko i forbindelse med reproduktion og laktation hos mennesker: "From data to labelling" (EMA/CHMP/203927/2005), som henviser til de foreliggende data og det hidtidige fravær af teratogene effekter, men også nævner, at der ikke kan drages konklusioner om risikoen.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet som nævnt i punkt 5.3 af produktresuméet.

Under overskriften om amning anføres, at der ikke er samstemmende oplysninger om omfanget af udskillelsen i mælk. Der blev ikke forelagt en litteraturgennemgang til underbygning af denne konklusion. Det vides, at udskillelsen i mælk er lav. Sædvanligvis er dosis til spædbarnet under 0,5 % af den maternelle dosis, og ofte endnu lavere. Der foreligger imidlertid kun meget begrænsede data, hvorfor det skal beslutes at ophøre enten med amningen eller med behandlingen med <X> ud fra fordelene ved amning for barnet og den terapeutiske fordel for moderen.

Det forhold, at quetiapin ikke er blevet undersøgt hvad angår fertilitet hos mennesker, er nu angivet harmoniseret under denne underoverskrift. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Afsnit 4.8 – Bivirkninger

Dette afsnit blev ajourført med angivelse af bivirkninger i henhold til QRD-skabelonen. Indholdet i dette afsnit blev desuden ændret med den oplysning, der i forvejen indgår i indlægssedlen: muligheden for forværring af præeksisterende diabetes. Den endelige harmoniserede ordlyd ophæver alle de fundne afvigelser, f.eks. forskelle i hyppigheden af indberettede bivirkninger såsom rhinitis. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Punkt 4.9 – Overdosering

Ved indledningen af denne procedure var ordlyden i punkt 4.9 under vurdering som led i en type II-ændring i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure. Den omhandlede ordlyd blev forelagt i markedsføringstilladelsesindehaverens besvarelse af CHMP's spørgsmålsliste i denne artikel 30-harmoniseringsprocedure.

CHMP anmodede i sin kommentar hertil indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fjerne oplysningen om fatal dosis, da dette ikke er i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer. Den foreslåede harmoniserede tekst afspejler bedre de nuværende data og den nuværende viden om Seroquel og Seroquel XR. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Afsnit 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber

Ved indledningen af denne procedure var ordlyden til dette afsnit under vurdering som led i en type II-ændring i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure. Den omhandlede ordlyd blev forelagt i markedsføringstilladelsesindehaverens besvarelse af CHMP's spørgsmålsliste i denne artikel 30-harmoniseringsprocedure.

CHMP kommenterede ordlyden vedrørende affiniteten for serotonin-5HT_{1A} og noradrenalin-transporteren (NET) på grund af de begrænsede foreliggende data herom. Den endelige vedtagne ordlyd indgår i de harmoniserede produktresuméer for Seroquel og for Seroquel XR. Der henvises til bilag III.

Punkt 5.2 – Farmakokinetiske egenskaber

Alle medlemsstater anvender samme eller ensartet ordlyd i produktresuméerne for Seroquel og Seroquel XR vedrørende absorption, fordeling, udskillelse, køn, ældre og nyrefunktionsnedsættelse. I én medlemsstat er der konstateret divergerende oplysninger om leverfunktionsnedsættelse og den pædiatriske population. indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en harmoniseret tekst svarende til produktresuméet fra den gensidige anerkendelsesprocedure, der afspejler den nuværende viden og de nuværende data om Seroquel og Seroquel XR. Den foreslåede ordlyd blev godkendt i sin helhed af CHMP. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Punkt 5.3 – Prækliniske sikkerhedsdata

Alle medlemsstater anvender samme eller ensartet ordlyd i produktresuméerne for Seroquel og Seroquel XR vedrørende prækliniske sikkerhedsdata. CHMP fandt dog, at sætningen om nødvendigheden af afvejning af fordele og risici ved quetiapin var overflødig og derfor burde fjernes. Der blev indført yderligere ændringer i dette afsnit som konsekvens af ændringerne i afsnit 4.6. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR i bilag III.

Indlægsseddel

Efter de mange ændringer i produktresuméet blev der foretaget en række tilsvarende ændringer af indlægssedlen. Den endelige ordlyd af indlægssedlen blev godkendt af CHMP. Der henvises til produktresuméet for Seroquel og for Seroquel XR og relaterede navne i bilag III.

KVALITET – MODUL 3

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde et forslag om harmonisering af modulet vedrørende kvalitet. Som resultat af denne harmoniseringsprocedure blev modul 3 ajourført, så oplysningerne i medlemsstaterne blev harmoniseret. Fremstilling og kontrol af både lægemiddelstoffet og det færdige præparat er i overensstemmelse med retningslinjerne fra CHMP/ICH. Produktets kvalitet anses for at være tilfredsstillende.

På grundlag af gennemgangen af data vedtog CHMP et harmoniseret Modul 3.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen (-tilladelserne)

Afsluttende vedtog CHMP et harmoniseret sæt produktinformationsdokumenter for Seroquel/Seroquel XR og relaterede navne på grundlag af vurderingen af markedsføringstilladelsesindehaverens forslag og besvarelser samt udvalgets drøftelser.

Der blev ligeledes vedtaget et harmoniseret Modul 3. På ovenstående grundlag finder CHMP benefit/risk-forholdet for Seroquel/Seroquel XR og relaterede navne positivt og kan godtage de harmoniserede produktinformationer.

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF,
- udvalget behandlede de konstaterede divergenser i produktinformationen for Seroquel og Seroquel XR og relaterede navne vedrørende afsnittene terapeutiske indikationer, dosering og administration, særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen samt de øvrige afsnit i produktresuméet,
- udvalget gennemgik de data, der er forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelsen om eksisterende kliniske undersøgelser, lægemiddelovervågning og den publicerede litteratur som begrundelse for den foreslåede harmonisering af produktinformationen,
- udvalget godtog den harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlerne, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen,

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægssedler fremgår af bilag III for Seroquel og Seroquel XR og relaterede navne (se bilag I).