

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της
άδειας κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Seroquel/Seroquel XR και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα Ι)

Η κετιαπίνη είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας. Σε συνδυασμό με τον ενεργό μεταβολίτη της, τη νορκετιαπίνη, αλληλεπιδρά με διάφορους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών, μεταξύ των οποίων η σεροτονίνη 5-υδροξυτρυπτοφάνη τύπου 2 (5HT_{2A}), η ντοπαμίνη τύπου 1 και τύπου 2 (D₁, D₂), η ισταμίνη και οι αδρενεργικοί υποδοχείς (κυρίως ο α₁). Ο δραστικός μεταβολίτης της, η νορκετιαπίνη, παρουσιάζει μεγαλύτερη συγγένεια με τον υποδοχέα 5HT_{2A} και είναι αποκλειστής του διαβιβαστή νορεπινεφρίνης.

Όπως ισχύει και με άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της κετιαπίνης δεν είναι γνωστός, όμως ο συνδυασμός της με ανταγωνιστικούς υποδοχείς υψηλότερης επιλεκτικότητας για τη σεροτονίνη 5HT₂ σε σύγκριση με τους υποδοχείς ντοπαμίνης D₂ ενδέχεται να συμβάλλει στην ψυχοτρόπο δράση και στις ιδιότητες σταθεροποίησης της διάθεσης του εν λόγω παράγοντα.

Τα Seroquel (κετιαπίνη) και Seroquel XR (κετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής, με το Seroquel XR να χρησιμοποιείται επίσης ως πρόσθετη θεραπεία στη μείζονα κατάθλιψη.

Το Seroquel εγκρίθηκε για πρώτη φορά στο Ηνωμένο Βασίλειο τον Ιούλιο του 1997 και διατίθεται υπό μορφή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης των 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg και 300 mg. Το Seroquel XR ή XL εγκρίθηκε για πρώτη φορά στις Ηνωμένες Πολιτείες τον Μάιο του 2007 και διατίθεται υπό μορφή δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης των 50 mg, 150 mg, 200 mg και 400 mg, σε όλα τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), εκτός από τη Βουλγαρία και την Πολωνία. Έχει εγκριθεί μέσω εθνικών διαδικασιών, διαδικασιών αμοιβαίας αναγνώρισης ή μέσω αποκεντρωμένων διαδικασιών.

Λόγω του ότι οι άδειες κυκλοφορίας χορηγήθηκαν στο πλαίσιο αμοιβαίας διαδικασίας αναγνώρισης/αποκεντρωμένης διαδικασίας και στο πλαίσιο εθνικής διαδικασίας, στις πληροφορίες προϊόντος των Seroquel και Seroquel XR εντοπίστηκαν αποκλίσεις. Κατά συνέπεια, τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα συμπεριλήφθηκαν στον κατάλογο προϊόντων οι πληροφορίες των οποίων χρήζουν εναρμόνισης. Ο κατάλογος αυτός καταρτίστηκε από τη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)), σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK. Λόγω των αποκλιουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τα προαναφερθέντα προϊόντα (και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους), η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στη γραμματεία της CHMP/του EMA την κίνηση επίσημης διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/EK, με σκοπό να διευθετήσει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων πληροφοριών προϊόντος και, κατ'επέκταση, να εναρμονίσει τις αποκλίνουσες πληροφορίες προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

Η CHMP απέστειλε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας έναν κατάλογο ερωτήσεων, επισημαίνοντας τις παραγράφους των ΠΧΠ όπου παρατηρούνται αποκλίσεις. Στο πλαίσιο της εναρμόνισης των ΠΧΠ ελήφθησαν υπόψη όλες οι συναφείς θεραπευτικές και κανονιστικές κατευθυντήριες γραμμές που ισχύουν στην ΕΕ. Στην πρόταση που υπέβαλε, ο ΚΑΚ έλαβε υπόψη τα πλέον πρόσφατα επιστημονικά στοιχεία.

Στη συνέχεια συνοψίζονται τα βασικά σημεία που εξετάστηκαν στο πλαίσιο της εναρμόνισης των διαφόρων παραγράφων της ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα Seroquel και Seroquel XR ενδείκνυνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής. Το Seroquel XR ενδείκνυται επίσης ως πρόσθετη θεραπεία στα επεισόδια μείζονος

κατάθλιψης σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή απόκριση στη μονοθεραπεία με άλλα αντικαταθλιπτικά.

- *Θεραπεία της σχιζοφρένειας*

Από όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ στα οποία είναι εγκεκριμένο το Seroquel, μόνο σε ένα παρατηρήθηκε διαφορετική διατύπωση από την εγκεκριμένη στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ΠΧΠ, με το ακόλουθο κείμενο: «θεραπεία της οξείας και χρόνιας ψύχωσης, περιλαμβανομένης της σχιζοφρένειας και των μανιακών επεισοδίων που σχετίζονται με διπολική διαταραχή». Η CHMP συμφώνησε με την απόφαση του ΚΑΚ ότι η εναρμονισμένη διατύπωση για τη συγκεκριμένη ένδειξη θα ευθυγραμμιστεί με το εγκεκριμένο στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, κείμενο της ΠΧΠ, διαχωρίζοντας για παράδειγμα τις ενδείξεις «Σχιζοφρένεια» και «Μανιακά επεισόδια στη διπολική διαταραχή». Η θεραπεία της οξείας και χρόνιας ψύχωσης αποτελεί ευρύτερη ένδειξη από ό,τι η σχιζοφρένεια και, συνεπώς, πρέπει να τεκμηριώνεται δεόντως. Η απλή παρέκταση δεδομένων από δοκιμές με ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια σε άλλες ψυχώσεις δεν συνιστάται στην κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με την κλινική έρευνα για τα φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένων και των παρασκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1). Συνεπώς, η εναρμονισμένη διατύπωση για τη συγκεκριμένη ένδειξη είναι «Θεραπεία της σχιζοφρένειας».

Η διατύπωση για το Seroquel XR παρουσίασε απόκλιση σε ένα κράτος μέλος στην ΠΧΠ του οποίου υπήρχε το ακόλουθο κείμενο: «Θεραπεία της σχιζοφρένειας, περιλαμβανομένης της πρόληψης υποτροπών σε σταθερούς σχιζοφρενείς ασθενείς οι οποίοι ακολουθούν αγωγή συντήρησης με Seroquel XR» δεν υπήρχε, σε αντίθεση με την εγκεκριμένη στο πλαίσιο διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ΠΧΠ. Η CHMP συμφώνησε ότι η διατύπωση δεν μπορούσε να συμπεριληφθεί στο εναρμονισμένο κείμενο, καθώς η πρόληψη των υποτροπών θεωρείται ότι αποτελεί μέρος της ορθής κλινικής πρακτικής για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και, συνεπώς, δεν απαιτείται η ρητή διατύπωσή της στην παράγραφο των θεραπευτικών ενδείξεων της ΠΧΠ. Η εναρμονισμένη διατύπωση της ένδειξης είναι «Θεραπεία της σχιζοφρένειας».

- *Θεραπεία της διπολικής διαταραχής*

- ο *Για την αντιμετώπιση μανιακών επεισοδίων μέτριας έως σοβαρής μορφής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή*

Σε τέσσερα κράτη μέλη η διατύπωση «μέτριας έως σοβαρής μορφής» απουσίαζε από τη θεραπευτική ένδειξη. Οι βασικές κλινικές μελέτες για τη συγκεκριμένη ένδειξη διενεργήθηκαν σε πληθυσμό ασθενών με διπολική διαταραχή που εμφάνισαν μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια. Η εναρμονισμένη διατύπωση της ΠΧΠ που υπάρχει στην πλειονότητα των κρατών μελών της ΕΕ, ήτοι «μέτριας έως σοβαρής μορφής» κρίνεται κατάλληλη και παρέχει χρήσιμες πληροφορίες στους γιατρούς σε ό,τι αφορά τη συνταγογράφηση στον πληθυσμό ασθενών που θα επωφεληθούν από τη θεραπεία με Seroquel.

- ο *Για την αντιμετώπιση μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή*

Η ένδειξη «μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια» στην εγκεκριμένη στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ΠΧΠ έγινε δεκτή τον Νοέμβριο του 2008 όταν εγκρίθηκε για πρώτη φορά η ένδειξη για τη διπολική διαταραχή. Ωστόσο, σε επτά κράτη μέλη παρατηρήθηκε αποκλίνουσα διατύπωση, με τον όρο «μείζονα» να μην αναφέρεται στην ένδειξη. Συνεπώς, το συμφωνηθέν εναρμονισμένο κείμενο είναι «για τη θεραπεία μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή».

- ο *Για την πρόληψη υποτροπής ασθενών με διπολική διαταραχή οι οποίοι βιώνουν μανιακά ή καταθλιπτικά επεισόδια και αποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία με κετιαπίνη.*

Σε τρία κράτη μέλη υπήρχε η ακόλουθη διατύπωση: «Για την πρόληψη υποτροπών σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, στους οποίους η θεραπεία με κετιαπίνη ήταν αποτελεσματική στα μανιακά, μεικτά ή

καταθλιπτικά επεισόδια», ενώ σε είκοσι άλλα κράτη μέλη υπήρχε η επί του παρόντος εγκεκριμένη στο πλαίσιο διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ΠΧΠ, χωρίς τη λέξη «μεικτά».

Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία μεικτών επεισοδίων δεν ήταν σχεδιασμένα για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας/ασφάλειας της κετιαπίνης σε μεικτά επεισόδια και έδειξαν μόνο κάποια μη σημαντική θετική τάση για τη συγκεκριμένη υποκατηγορία. Συνεπώς, το συμφωνηθέν εναρμονισμένο κείμενο είναι «για την πρόληψη της υποτροπής μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή οι οποίοι αποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία με κετιαπίνη».

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σε αρκετά κράτη μέλη αποκλίσεις παρατηρήθηκαν στην παράγραφο 4.2 λόγω των διαφορών στις ενδείξεις. Επιπλέον, οι συστάσεις για την τιτλοποίηση της δόσης προς τα επάνω και για τη διαμόρφωση της ημερήσιας δόσης σε ορισμένες ενδείξεις (όπως η σχιζοφρένεια, τα επεισόδια μέτριας έως σοβαρής μορφής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή και τα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε ασθενείς με διπολική διαταραχή) διαφέρουν μεταξύ των κρατών μελών. Επίσης, παρατηρήθηκαν διαφορές σε ό,τι αφορά τις συστάσεις για τις ειδικές ομάδες πληθυσμών, συγκεκριμένα για ηλικιωμένους και παιδιατρικούς ασθενείς, για τη χορήγηση με/χωρίς τροφή.

Προσδιορίστηκαν όλες οι διαφορές και συμφωνήθηκε η ευθυγράμμιση του εναρμονισμένου κειμένου με τη διατύπωση που εγκρίθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης για τα Seroquel και Seroquel XR. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα III.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μεταβολικός κίνδυνος

Σε όλα τα κράτη μέλη, οι πληροφορίες της συγκεκριμένης παραγράφου στην ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR παρουσιάζουν συνέπεια σε μεγάλο βαθμό. Ωστόσο, η CHMP εισηγήθηκε τη μεταφορά της συγκεκριμένης προειδοποίησης σε πιο εμφανές σημείο της παραγράφου με σκοπό την καλύτερη ενημέρωση σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου που σχετίζεται με τη θεραπεία με κετιαπίνη.

Επιπλέον, η CHMP ζήτησε πρόσθετες τροποποιήσεις στη συγκεκριμένη παράγραφο για να συμπεριληφθούν οι πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη ελέγχου των παραμέτρων μεταβολισμού (βάρος, γλυκόζη και λιπίδια) πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθώς και σε τακτικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια αυτής. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα III.

Υπνηλία και ζάλη

Σε δύο κράτη μέλη η επικεφαλίδα ήταν «Υπνηλία» αντί «Υπνηλία και ζάλη», αλλά πλέον έχει εναρμονιστεί. Η CHMP συμφώνησε ότι στην προειδοποίηση αυτή περιλαμβάνονται περιττές πληροφορίες σχετικά με την ορθοστατική υπόταση και τη συναφή ζάλη, καθώς πρόκειται για πληροφορίες που περιλαμβάνονται ήδη κάτω από την υποεπικεφαλίδα «Καρδιαγγειακά συμβάματα» (έχει μετονομαστεί σε «Ορθοστατική υπόταση»). Συνεπώς, το κείμενο επαναδιατυπώθηκε και εναρμονίστηκε σε όλα τα κράτη μέλη. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα III.

Ορθοστατική υπόταση

Σε όλα τα κράτη μέλη, οι πληροφορίες της συγκεκριμένης παραγράφου στην ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR παρουσιάζουν συνέπεια σε μεγάλο βαθμό. Ωστόσο, τμήμα των πληροφοριών της συγκεκριμένης παραγράφου έχει αφαιρεθεί από την επικεφαλίδα «Υπνηλία», όπως εξηγήθηκε ανωτέρω. Η προειδοποίηση σχετικά με τα καρδιαγγειακά συμβάματα συμφωνήθηκε να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο, η οποία μετονομάστηκε πλέον σε «Ορθοστατική υπόταση». Παρότι δεν υπήρχαν σημαντικές

διαφορές στη διατύπωση, το κείμενο σχετικά με τα καρδιαγγειακά συμβάματα το οποίο συμφωνήθηκε ήταν πιο σαφές, προς αποφυγήν των πλεονασμών και με στόχο την παροχή συγκεκριμένων πληροφοριών του προϊόντος σε συνταγογράφους και όχι επανάληψη των ήδη γνωστών χαρακτηριστικών των συμπτωμάτων και των συνεπειών της ορθοστατικής υπότασης. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα ΙΙΙ.

Σοβαρή ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία

Οι πληροφορίες της συγκεκριμένης παραγράφου στην ΠΧΠ των κρατών μελών παρουσιάζουν συνέπεια σε μεγάλο βαθμό. Ωστόσο, θεωρήθηκε ότι οι πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο ακοκκιοκυτταραιμίας ήταν ασαφείς. Ως εκ τούτου, η προειδοποίηση αυτή επαναδιατυπώθηκε για να αποσαφηνίσει στους ασθενείς την ανάγκη άμεσης αναφοράς των συμπτωμάτων που σχετίζονται με ακοκκιοκυτταραιμία ή λοίμωξη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Seroquel, στους δε γιατρούς να διενεργούν εξετάσεις για τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) και τον απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC), σε περίπτωση απουσίας προδιαθεσικών παραγόντων.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ επανεξέτασε τα δεδομένα σχετικά με τον συγκεκριμένο κίνδυνο και επιβεβαίωσε την απουσία θανατηφόρων περιστατικών ακοκκιοκυτταραιμίας στα δεδομένα των κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, καθώς υπήρχαν μετεγκριτικές αναφορές θανατηφόρων περιστατικών ακοκκιοκυτταραιμίας, η εναρμονισμένη ένδειξη αντανακλά τις συγκεκριμένες πληροφορίες.

Το πλεονάζον κείμενο σχετικά με την υποχώρηση της λευκοπενίας ή/και της ουδετεροπενίας μετά τη διακοπή της θεραπείας με κετιαπίνη διαγράφηκε επειδή η ανάκαμψη υπονοείται παρακάτω στην ίδια παράγραφο, ήτοι «Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις και συμπτώματα λοίμωξης, ο δε αριθμός των ουδετερόφιλων πρέπει να ελέγχεται έως ότου υπερβεί τα $1,5 \times 10^9/l$ ».

Τέλος, στην επικεφαλίδα της παραγράφου πραγματοποιήθηκε μια διοικητική αλλαγή και η συχνότητα της σοβαρής ουδετεροπενίας άλλαξε για λόγους συνέπειας προς τις πληροφορίες που περιέχονται επί του παρόντος στην παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα ΙΙΙ.

Καρδιομυοπάθεια και μυοκαρδίτιδα

Η προειδοποίηση για την καρδιομυοπάθεια και τη μυοκαρδίτιδα συμπεριλήφθηκε μέσω τροποποίησης τύπου ΙΙ, η οποία ολοκληρώθηκε κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Η εγκριθείσα μέσω της τροποποίησης διατύπωση ήταν η ακόλουθη: «Στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών καθώς και μετεγκριτικά αναφέρθηκαν περιστατικά καρδιομυοπάθειας και μυοκαρδίτιδας, χωρίς ωστόσο να έχει τεκμηριωθεί αιτιώδης σχέση με την κετιαπίνη. Η θεραπεία με κετιαπίνη πρέπει να επαναξιολογείται σε ασθενείς με υποψία καρδιομυοπάθειας ή μυοκαρδίτιδας». Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα ΙΙΙ.

Ηπατικές επιδράσεις

Μόνο ένα κράτος μέλος είχε προειδοποιήσει σχετικά με τις ηπατικές επιδράσεις. Η προειδοποίηση ανέφερε «Εάν παρατηρηθεί ίκτερος, η θεραπεία με κετιαπίνη πρέπει να διακόπτεται». Οι πληροφορίες αυτές δεν περιλαμβάνονται σε άλλες ΠΧΠ άλλων κρατών μελών.

Ο ίκτερος αποτελεί μια καταγεγραμμένη, σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια της κετιαπίνης (παράγραφος 4.8 της ΠΧΠ). Η διακοπή της αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής σε σταθερούς ασθενείς εγείρει ιδιαίτερη ανησυχία, όπως και η εμφάνιση ίκτερου. Η πρόταση του ΚΑΚ περί εναρμόνισης δεν υποστηρίζει τη συγκεκριμένη προειδοποίηση. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο ΚΑΚ δεσμεύθηκε ήδη να υποβάλει σωρευτική επισκόπηση των ηπατικών επιδράσεων στο πλαίσιο της ΕΠΠΑ τον Σεπτέμβριο του 2014, η CHMP

συμφώνησε η εναρμονισμένη διατύπωση σχετικά με τις ηπατικές επιδράσεις να αξιολογηθεί και να συμφωνηθεί στο πλαίσιο της επικείμενης ΕΠΠΑ.

Δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη

Η διατύπωση σχετικά με τη «Δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη» έχει ήδη εναρμονιστεί. Ωστόσο, η CHMP ζήτησε η προειδοποίηση αυτή να ενισχυθεί περαιτέρω σε ό,τι αφορά την ανάγκη διαχείρισης των ασθενών με εντερική απόφραξη/ιλιό, επισημαίνοντας την ανάγκη στενής παρακολούθησης και επείγουσας φροντίδας. Συνεπώς, προστέθηκε η ακόλουθη διατύπωση «Οι ασθενείς με εντερική απόφραξη/ιλιό πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν επείγουσα φροντίδα». Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα III.

Άλλες προειδοποιήσεις της συγκεκριμένης παραγράφου, ήτοι εξωπυραμιδικά συμπτώματα, βραδυκινησία, κρίσεις, αλληλεπιδράσεις, βάρος, υπεργλυκαιμία, ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια-συναφείς ψυχώσεις και δυσφαγία, εναρμονίστηκαν επίσης σε ό,τι αφορά τις ήσσονος σημασίας διαφορές που διαπιστώθηκαν στις εγκεκριμένες σε αρκετά κράτη μέλη ΠΧΠ. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα III.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μετά από τη σύγκριση της υφιστάμενης παραγράφου 4.5 των ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR που εγκρίθηκαν στο πλαίσιο εθνικής διαδικασίας έναντι της πλέον πρόσφατης εγκεκριμένης στο πλαίσιο διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, οι διαφορές που επισημάνθηκαν ήταν ελάχιστες. Οι διαφορές αυτές αφορούν κυρίως έλλειψη πληροφοριών για παιδιά και εφήβους που έλαβαν βαλπροϊκό, κετιαπίνη ή αμφότερα τα προϊόντα, και σχετικά με τη μεγαλύτερης συχνότητας λευκοπενία και ουδετεροπενία στην ομάδα συνδυασμού έναντι της ομάδας μονοθεραπείας. Συμφωνήθηκε ότι η εναρμονισμένη διατύπωση της παραγράφου 4.5 είναι αυτή της εγκεκριμένης στο πλαίσιο αμοιβαίας διαδικασίας αναγνώρισης ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα III.

Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κατά την έναρξη της συγκεκριμένης διαδικασίας, η διατύπωση της παραγράφου 4.6 τελούσε υπό αξιολόγηση στο πλαίσιο της τροποποίησης τύπου II της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Στο πλαίσιο της διαδικασίας τροποποίησης η υπό αναθεώρηση διατύπωση συμπεριλήφθηκε στις απαντήσεις του ΚΑΚ στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας εναρμόνισης δυνάμει του άρθρου 30.

Η προτεινόμενη διατύπωση ήταν σύμφωνη προς τις ισχύουσες οδηγίες και με σαφή διαχωρισμό μεταξύ των δεδομένων που αφορούσαν το πρώτο τρίμηνο (ενδεχόμενο συγγενών ανωμαλιών) και το τρίτο τρίμηνο (στερητικές επιδράσεις στο νεογνό). Οι συζητήσεις αφορούσαν κυρίως τον όγκο των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων για το πρώτο τρίμηνο.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών δημοσιεύθηκαν αρκετές κλινικές μελέτες (π.χ. Haberman et al 2013) οι οποίες υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει σημαντικός κίνδυνος τερατογένεσης λόγω της χρήσης άτυπων αντιψυχωσικών. Αρκετές αναφορές περιστατικών και ορισμένες δημοσιεύσεις σχετικά με περιορισμένο αριθμό κυήσεων αποτέλεσαν αντικείμενο εξέτασης διαφόρων βιβλιογραφικών πηγών (Briggs et al., 2011, βάση δεδομένων Reprotox). Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούσαν πάνω από 300 περιστατικά έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Η CHMP συμφώνησε ότι βάσει των διαθέσιμων δεδομένων δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα σχετικά με τον κίνδυνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το τελικό κείμενο συμφωνήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας εναρμόνισης

και λήφθησαν υπόψη οι οδηγίες της κατευθυντήριας γραμμής για την αξιολόγηση του κινδύνου που ενέχουν τα φαρμακευτικά προϊόντα για την αναπαραγωγική ικανότητα του ανθρώπου και τη γαλουχία (EMEA/CHMP/203927/2005 - ενσωμάτωση των δεδομένων στην επισήμανση), στην οποία αναφέρονται τα έως τώρα διαθέσιμα δεδομένα και η έλλειψη τερατογόνου επίδρασης, καθώς και το ότι δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με τον κίνδυνο.

Οι μελέτες σε ζώα, όπως περιγράφονται στην παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ, δείχνουν τοξικότητα στην αναπαραγωγή.

Στην ενότητα που αφορά τον θηλασμό αναφέρεται ότι ο βαθμός απέκκρισης στο γάλα δεν παρουσιάζει συνεκτικότητα. Για την υποστήριξη του συγκεκριμένου συμπεράσματος δεν υποβλήθηκε καμία επισκόπηση της βιβλιογραφίας. Είναι γνωστό ότι η απέκκριση στο γάλα είναι αργή. Γενικά, η δόση για τα βρέφη παραμένει μικρότερη από το 0,5% της μητρικής δόσης, συχνά δε μικρότερη. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα και, συνεπώς, συνιστάται η απόφαση για το εάν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί η θεραπεία με το Seroquel να λαμβάνεται κατόπιν αξιολόγησης του οφέλους του θηλασμού για το παιδί και του οφέλους της θεραπείας για τη μητέρα.

Το γεγονός ότι η κετιαπίνη δεν έχει μελετηθεί στην ανθρώπινη γονιμότητα εναρμονίζεται πλέον στη συγκεκριμένη ενότητα. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα III.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συγκεκριμένη παράγραφος επικαιροποιήθηκε ως προς τη μορφή της σύμφωνα με τον κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών του προτύπου της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των εγγράφων (QRD). Η παράγραφος αυτή τροποποιήθηκε περαιτέρω για να αντανakλά τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται ήδη στο φύλλο οδηγιών χρήσης σχετικά με το ενδεχόμενο παροξυσμού του ήδη υφιστάμενου διαβήτη. Η τελική εναρμονισμένη διατύπωση διευθετεί όλες τις διαφορές που εντοπίστηκαν, π.χ. τις διαφορές στη συχνότητα των αναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η ρινίτιδα. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα III.

Παράγραφος 4.9 - Υπερδοσολογία

Κατά την έναρξη της συγκεκριμένης διαδικασίας, η διατύπωση της παραγράφου 4.9 τελούσε υπό αξιολόγηση στο πλαίσιο της τροποποίησης τύπου II της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας εναρμόνισης δυνάμει του άρθρου 30 η υπό αναθεώρηση διατύπωση συμπεριλήφθηκε στις απαντήσεις του KAK στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP.

Η CHMP είχε την ευκαιρία να διατυπώσει τα σχόλιά της. Συγκεκριμένα η CHMP ζήτησε από τον KAK να διαγράψει τις πληροφορίες σχετικά με τη θανατηφόρα δόση, καθώς δεν εναρμονίζονται με την κατευθυντήρια γραμμή της ΠΧΠ. Το προτεινόμενο εναρμονισμένο κείμενο αντανakλά με μεγαλύτερη ακρίβεια τα διαθέσιμα δεδομένα και τη γνώση σχετικά με το Seroquel και το Seroquel XR. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα III.

Παράγραφος - 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κατά την έναρξη της συγκεκριμένης διαδικασίας, η διατύπωση της παραγράφου αυτής τελούσε υπό αξιολόγηση στο πλαίσιο της τροποποίησης τύπου II της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας εναρμόνισης δυνάμει του άρθρου 30 η υπό αναθεώρηση διατύπωση συμπεριλήφθηκε στις απαντήσεις του KAK στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP.

Η CHMP σχολίασε τη διατύπωση, ιδίως σε ό,τι αφορά τη συγγένεια της σεροτονίνης 5HT1A και του διαβιβαστή νορεπινεφρίνης, λόγω των επί του παρόντος περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων για το συγκεκριμένο ζήτημα. Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε αποτελεί μέρος της εναρμονισμένης ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR. Βλ. παράρτημα III.

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε ό,τι αφορά την απορρόφηση, την κατανομή, την αποβολή, το φύλο, τους ηλικιωμένους ασθενείς και τη νεφρική δυσλειτουργία όλα τα κράτη μέλη έχουν την ίδια ή παρόμοια διατύπωση στις ΠΧΠ των Seroquel και Seroquel XR. Αποκλίσεις εντοπίστηκαν σε ένα κράτος μέλος, συγκεκριμένα σε ό,τι αφορά την ηπατική δυσλειτουργία και τον παιδιατρικό πληθυσμό. Ο ΚΑΚ πρότεινε ως κείμενο εναρμόνισης το εγκεκριμένο στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης κείμενο της ΠΧΠ, το οποίο αντανακλά την τρέχουσα γνώση και τα δεδομένα για το Seroquel και το Seroquel XR. Η προτεινόμενη διατύπωση εγκρίθηκε πλήρως από τη CHMP. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα ΙΙΙ.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε ό,τι αφορά τα προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια όλα τα κράτη μέλη έχουν την ίδια ή παρόμοια διατύπωση στις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR. Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι η φράση σχετικά με την ανάγκη εξέτασης της σχέσης οφέλους-κινδύνου της κετιαπίνης είναι περιττή και, ως εκ τούτου, συμφωνήθηκε η διαγραφή της. Κατόπιν των τροποποιήσεων στην παράγραφο 4.6, στην παρούσα παράγραφο πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω τροποποιήσεις. Για τις ΠΧΠ του Seroquel και του Seroquel XR, βλ. παράρτημα ΙΙΙ.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Ακολουθώντας των αλλαγών στην ΠΧΠ, τροποποιήθηκε και το φύλλο οδηγιών χρήσης. Η CHMP ενέκρινε την τελική διατύπωση του φύλλου οδηγιών χρήσης. Για τα φύλλα οδηγιών χρήσης του Seroquel και του Seroquel XR και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους βλ. παράρτημα ΙΙΙ.

ΠΟΙΟΤΗΤΑ – ΕΝΟΤΗΤΑ 3

Ο ΚΑΚ υπέβαλε πρόταση για την εναρμόνιση της ενότητας σχετικά με την ποιότητα. Ως αποτέλεσμα της συγκεκριμένης διαδικασίας εναρμόνισης, η ενότητα 3 επικαιροποιήθηκε με σκοπό την εναρμόνιση των πληροφοριών μεταξύ των κρατών μελών. Η παρασκευή και ο έλεγχος τόσο της δραστικής ουσίας όσο και του τελικού προϊόντος συμμορφώνονται προς τις κατευθυντήριες γραμμές της CHMP/ICH. Η ποιότητα του προϊόντος κρίνεται ικανοποιητική.

Μετά από την εξέταση των δεδομένων, η CHMP ενέκρινε την εναρμονισμένη ενότητα 3.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της (των) άδειας(αδειών) κυκλοφορίας

Συμπερασματικά, σύμφωνα με την αξιολόγηση της πρότασης και των απαντήσεων του ΚΑΚ και κατόπιν των συζητήσεων της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε τα εναρμονισμένα έγγραφα των πληροφοριών του προϊόντος για το Seroquel/Seroquel XR και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους.

Επίσης, εγκρίθηκε η εναρμονισμένη ενότητα 3. Βάσει των ανωτέρω, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Seroquel/Seroquel XR και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους είναι θετική και ότι τα εναρμονισμένα έγγραφα πληροφοριών του προϊόντος είναι αποδεκτά.

Εκτιμώντας ότι,

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ
- η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που διαπιστώθηκαν για το Seroquel και το Seroquel XR και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους σε ό,τι αφορά τις παραγράφους για τις θεραπευτικές ενδείξεις, τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, τις ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ
- η επιτροπή εξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ από τις υφιστάμενες κλινικές δοκιμές, τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία προς τεκμηρίωση της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος
- η επιτροπή ενέκρινε την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που προτάθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Η CHMP εισηγήθηκε για το Seroquel και το Seroquel XR και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο παράρτημα III.