

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Seroquel/Seroquel XR y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico que, junto con su metabolito activo, norquetiapina, interaccionan con una amplia gama de receptores de la neurotransmisión, como los receptores serotoninérgicos 5-hidroxitriptófano de tipo 2 (5HT_{2A}), los dopaminérgicos de tipo 1 y tipo 2 (D₁ y D₂) y los histaminérgicos y adrenérgicos (fundamentalmente α 1). El metabolito activo, norquetiapina, muestra una afinidad mayor por el receptor 5HT_{2A} y es un inhibidor del transportador de norepinefrina.

El mecanismo de acción exacto de quetiapina, al igual que el de otros antipsicóticos, aún se desconoce, pero la combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad para los receptores 5HT₂ que para los D₂ puede contribuir a sus propiedades psicotrópicas y estabilizadoras del estado de ánimo.

Seroquel (quetiapina) y Seroquel XR (quetiapina en formulación de liberación prolongada) se utilizan para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar; además, Seroquel XR también se utiliza como tratamiento complementario en la depresión mayor.

Seroquel se aprobó por primera vez en julio de 1997 en el Reino Unido y se presenta en comprimidos de liberación inmediata de 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg y 300 mg. Seroquel XR o XL se aprobó por primera vez en mayo de 2007 en Estados Unidos y se presenta en comprimidos de liberación prolongada de 50 mg, 150 mg, 200 mg y 400 mg en todos los Estados miembros (EM) de la Unión Europea (EU), excepto Bulgaria y Polonia. Se ha aprobado por procedimientos nacionales, de reconocimiento mutuo (MRP) o descentralizados (DCP).

Debido a que las autorizaciones de comercialización se han obtenido por una combinación de MRP/DCP y procedimientos nacionales, se ha detectado cierta información divergente en la información sobre el producto (IP) para Seroquel y Seroquel XR. En consecuencia, estos medicamentos se incluyeron en la lista de productos para la armonización de la IP, elaborada por el CMD(h), de acuerdo con el artículo 30, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE. Debido a las decisiones nacionales divergentes tomadas por los EM con respecto a la autorización del producto arriba mencionado (y denominaciones asociadas), la Comisión Europea notificó al CHMP/la Secretaría de la EMA el establecimiento de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE con el fin de solucionar las diferencias en las IP autorizadas por procedimientos nacionales y, así, armonizar sus distintas IP en la Unión Europea.

El CHMP presentó una lista de preguntas al TAC, señalando las secciones del RCP en las que existían divergencias. La armonización del RCP tuvo en cuenta todas las directrices normativas y terapéuticas pertinentes en la UE. La propuesta presentada por el TAC reflejaba la información científica más reciente.

A continuación se resumen los principales puntos examinados para la armonización de las distintas secciones del RCP.

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

Seroquel y Seroquel XR están indicados para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar. Seroquel XR está indicado también como tratamiento complementario de los episodios depresivos mayores en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia.

- *tratamiento de la esquizofrenia*

De todos los EM de la UE en los que está aprobado Seroquel, solo uno tiene un redactado diferente en el RCP aprobado por MRP, que incluye el siguiente texto adicional: «tratamiento de la psicosis aguda y

crónica, incluyendo esquizofrenia y episodios maníacos en el trastorno bipolar». El CHMP respaldó la decisión del TAC de que el redactado armonizado para esta indicación debía adecuarse al texto del RCP aprobado por MRP, es decir, separando las indicaciones «esquizofrenia» y «episodios maníacos en el trastorno bipolar». El tratamiento de la psicosis aguda y crónica es una indicación más amplia que la esquizofrenia y como tal, debe justificarse adecuadamente. Las directrices sobre investigación clínica de medicamentos, incluyendo los preparados en depósito para el tratamiento de la esquizofrenia, no aconsejan la simple extrapolación de los ensayos sobre esquizofrenia a otras psicosis (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1). Por tanto, el redactado armonizado para esta indicación es «tratamiento de la esquizofrenia».

El redactado de Seroquel XR no estaba armonizado en uno de los EM, por lo que se refiere al siguiente texto: Se omitió el «tratamiento de la esquizofrenia, incluyendo prevención de las recaídas en pacientes esquizofrénicos estables que se han mantenido en tratamiento con Seroquel XR» respecto al RCP aprobado por MRP. El CHMP estuvo de acuerdo en que no era aceptable incluir el redactado en el texto armonizado, ya que la prevención de las recaídas se considera parte de una buena práctica clínica en el tratamiento de la esquizofrenia y, como tal, no necesita ser aclarada de forma expresa en la sección de indicaciones terapéuticas del RCP. El redactado armonizado para esta indicación es «tratamiento de la esquizofrenia».

- *tratamiento del trastorno bipolar*
 - *para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar*

En cuatro EM, el redactado «moderados a graves» no aparece en la indicación terapéutica. Los estudios clínicos fundamentales para esta indicación se realizaron en una población de pacientes con episodios maníacos moderados a graves por trastorno bipolar. Se considera apropiado el texto armonizado del RCP, que es el que figura en la mayor parte de los EM de la UE, es decir, «moderados a graves», que aporta información útil para el médico que realiza la prescripción y para la población de pacientes que se beneficiará de tomar Seroquel.

- *para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar*

La indicación «episodios depresivos mayores» del RCP aprobado por MRP se aprobó en noviembre de 2008, cuando se aprobó por primera vez la indicación para depresión bipolar. Sin embargo, se han encontrado redactados distintos en siete EM, en los cuales la palabra «mayores» no aparecía en la indicación. Por tanto, el texto armonizado acordado es: «para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar».

- *para la prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar cuyo episodio maníaco o depresivo ha respondido al tratamiento con quetiapina.*

En tres EM se encontró el siguiente redactado: «para la prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar, en pacientes cuyo episodio maníaco, mixto o depresivo ha respondido al tratamiento con quetiapina», mientras que en otros veinte EM el texto se ajustaba al RCP aprobado por MRP, sin la palabra «mixto».

Los limitados datos disponibles sobre el tratamiento de episodios mixtos no proceden de estudios diseñados para investigar la eficacia/seguridad de quetiapina en episodios mixtos y muestran solo una tendencia positiva no significativa en este subgrupo. Por tanto, el texto armonizado acordado es «*para la prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar cuyo episodio maníaco o depresivo ha respondido al tratamiento con quetiapina*».

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

En varios EM se encontraron discrepancias en la sección 4.2 debido a diferencias en las indicaciones. Además, las recomendaciones para el ajuste ascendente de la dosis y para las dosis diarias en algunas indicaciones, a saber, esquizofrenia, episodios moderados a graves en el trastorno bipolar y episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar difieren entre los EM. También se encontraron discrepancias en las recomendaciones para poblaciones especiales de pacientes, concretamente pacientes de edad avanzada y población pediátrica, y en la administración con/sin alimentos.

Todas las divergencias se han identificado y se acordó que el texto armonizado estuviera en consonancia con el redactado del RCP aprobado por MRP para Seroquel y Seroquel XR. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo metabólico

La información de esta sección era bastante uniforme en los RCP de Seroquel y Seroquel XR de los distintos EM. No obstante, el CHMP recomendó colocar esta advertencia en un lugar más destacado de la sección, a fin de concienciar del riesgo de desarrollar síndrome metabólico debido al tratamiento con quetiapina.

Además, el CHMP solicitó modificaciones en esta sección para incluir información sobre la necesidad de realizar un cribado de los parámetros metabólicos, es decir, peso, glucosa y lípidos, antes de iniciar el tratamiento y con regularidad durante este. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Somnolencia y mareo

En dos EM el encabezado reza «Somnolencia» en vez de «Somnolencia y mareo». Ahora esto se ha armonizado. El CHMP decidió que esta advertencia contenía información redundante respecto a la hipotensión ortostática y mareo asociado, ya que se trataba de información repetida que ya se incluía en el encabezado «Cardiovascular» (ahora «Hipotensión ortostática»). El contenido, por tanto, se volvió a redactar y se armonizó en todos los EM. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Hipotensión ortostática

La información de esta sección era bastante uniforme en los RCP de Seroquel y Seroquel XR de los distintos EM. No obstante, parte de la información de la sección se ha extraído del encabezado «Somnolencia», como se ha explicado más arriba. Se acordó incluir ahora la advertencia respecto a cardiovascular bajo este encabezado, es decir, «Hipotensión ortostática», que ha sido renombrado. Aunque no había divergencias importantes en el redactado, se acordó elaborar un texto más conciso respecto a cardiovascular para evitar información redundante, destinado a ofrecer información específica sobre el producto al médico que realiza la prescripción, en vez de los conocimientos habituales sobre los síntomas y consecuencias de la hipotensión ortostática. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Neutropenia grave y agranulocitosis

La información de esta sección era bastante uniforme en los RCP de los distintos EM. No obstante, se consideró que la información sobre el riesgo de agranulocitosis no era clara. Por tanto, esta advertencia se volvió a redactar para señalar claramente que los pacientes deben comunicar inmediatamente la aparición de síntomas compatibles con agranulocitosis o infección durante el tratamiento con Seroquel y

los médicos deben solicitar el recuento de glóbulos blancos (RGB) y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en pacientes sin factores de riesgo preexistentes.

Además, el TAC revisó los datos relativos al riesgo y confirmó la ausencia de muertes por agranulocitosis en el conjunto de datos de ensayos clínicos. No obstante, dado que ha habido informes de muertes por agranulocitosis tras la comercialización, el texto armonizado refleja esta información.

Se ha eliminado el texto redundante relacionado con la resolución de la leucopenia y/o neutropenia tras el cese del tratamiento con quetiapina, dado que la recuperación está implícita más adelante en el mismo párrafo, a saber, «Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/l$)».

Por último, se ha hecho un cambio de carácter administrativo en el encabezado de la sección y la frecuencia de neutropenia grave se ha cambiado por coherencia con la información contenida ahora en la sección 5.1 del RCP. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Miocardopatía y miocarditis

La advertencia sobre miocardopatía y miocarditis se incluyó mediante una modificación de tipo II que se ultimó durante la evaluación de este procedimiento de arbitraje según el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE. El texto aprobado de la modificación es el siguiente: «*En los ensayos clínicos, así como en la experiencia posterior a la comercialización, se han comunicado casos de miocardopatía y miocarditis; no obstante, no se ha demostrado una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina debe reevaluarse en pacientes con una posible miocardopatía y miocarditis*». Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Efectos hepáticos

Solo en un EM se ha incluido una advertencia relacionada con efectos hepáticos. Dicha advertencia señala que «*Si se produce ictericia, debe interrumpirse el tratamiento con quetiapina*». El RCP de otros estados miembros no incluye esta información.

La ictericia es un efecto adverso poco frecuente de quetiapina (señalado en la sección 4.8 del RCP). Interrumpir la medicación antipsicótica en pacientes estabilizados es especialmente preocupante, así como lo es la aparición de ictericia. La propuesta del TAC para la armonización no respaldó esta advertencia. Teniendo en cuenta que el TAC ya se ha comprometido a presentar una revisión acumulada de efectos hepáticos en el IPS de septiembre de 2014, el CHMP estuvo de acuerdo en que debía evaluarse un redactado armonizado respecto a los efectos hepáticos y aceptó que se hiciera en el próximo IPS.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El redactado de «Estreñimiento y obstrucción intestinal» ya estaba armonizado. No obstante, el CHMP solicitó que esta advertencia fuera más estricta respecto a la necesidad de controlar a los pacientes con obstrucción intestinal/íleo mediante la adición de un seguimiento estrecho y una atención urgente. Por consiguiente, se añadió el siguiente texto: «*Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo deben controlarse mediante un seguimiento estrecho y una atención urgente*». Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Las demás advertencias de esta sección (Síntomas extrapiramidales, Discinesia tardía, Convulsiones, Interacciones, Peso, Hiperglucemia, Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia y Disfagia) también se armonizaron respecto a las pequeñas divergencias encontradas entre los RCP aprobados en varios EM. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al comparar la actual sección 4.5 de los RCP de Seroquel y Seroquel XR autorizados mediante procedimientos nacionales con los más recientes RCP de Seroquel y Seroquel XR aprobados por MRP, solo se encontraron unas pocas divergencias. Hacen referencia principalmente a la falta de información sobre niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina o ambos, para los cuales se encontró una elevada incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo de combinación respecto a los grupos de monoterapia. Se acordó que el texto armonizado para la sección 4.5 es el del RCP de Seroquel y Seroquel XR ya aprobado por MRP. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Sección 4.6 - Fertilidad, embarazo y lactancia

Al inicio de este procedimiento, el redactado de la sección 4.6 estaba en fase de evaluación en una modificación del tipo II a través del MRP. El redactado sometido a revisión en el procedimiento de modificación se presentó dentro de las respuestas del TAC a la lista de preguntas del CHMP de este procedimiento de armonización conforme al artículo 30.

El redactado propuesto estaba en consonancia con las directrices actuales y podía hacerse una clara distinción entre los datos relevantes para el primer trimestre (posibles anomalías congénitas) y el tercer trimestre (síntomas de abstinencia neonatal). La argumentación giró principalmente en torno a la cantidad de datos actualmente disponibles para el primer trimestre.

Durante los últimos años se han publicado varios estudios clínicos (p. ej., Haberman et al., 2013) que indican que no existen riesgos teratogénos importantes por el uso de antipsicóticos atípicos. Fuentes habituales (Briggs et al., 2011; base de datos Reprotox) revisaron varios informes de casos y algunas publicaciones que informaban de una serie limitada de embarazos. El CHMP estudió todos los datos disponibles relativos a más de 300 casos de exposición durante el embarazo. Los limitados datos disponibles no indican un riesgo de anomalías congénitas. El CHMP decidió que no podía extraerse una conclusión definitiva sobre el riesgo durante el embarazo basándose en los datos disponibles. El texto final se acordó en este procedimiento de armonización y tuvo en cuenta las orientaciones facilitadas en la directriz sobre la evaluación del riesgo de los medicamentos en la reproducción humana y la lactancia: de los datos al etiquetado (EMEA/CHMP/203927/2005), la cual menciona los datos disponibles y la ausencia de efectos teratogénos hasta la fecha, pero también señala que no pueden extraerse conclusiones sobre el riesgo.

Los estudios con animales expuestos en la sección 5.3 del RCP han mostrado toxicidad para la reproducción.

En el encabezado relativo a la lactancia se indica que el grado de excreción en la leche no es uniforme. No se ha facilitado una revisión de la literatura científica para respaldar esta conclusión. Se sabe que la excreción en la leche es baja. Por lo general, la dosis del lactante permanece por debajo del 0,5 % de la dosis materna, a menudo incluso menos. No obstante, los datos disponibles son muy limitados y, por tanto, se recomienda tomar la decisión de suspender la lactancia materna o suspender el tratamiento con Seroquel, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la madre.

No se ha estudiado el efecto de quetiapina sobre la fertilidad humana, hecho que se ha armonizado ahora bajo este encabezado. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Sección 4.8 – Reacciones adversas

Se ha actualizado el formato de esta sección para las reacciones adversas, presentadas conforme a la plantilla del QRD. La sección se modificó también para reflejar la información, ya incluida en el prospecto, de que puede producirse una exacerbación de una diabetes preexistente. El texto final armonizado aborda todas las discrepancias encontradas, p. ej., las diferencias en la frecuencia de

efectos adversos comunicados, como la rinitis. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Sección 4.9 – Sobredosis

Al inicio de este procedimiento, el redactado de la sección 4.9 estaba en fase de evaluación en una modificación del tipo II a través del MRP. El redactado sometido a revisión se presentó dentro de las respuestas del TAC a la lista de preguntas del CHMP de este procedimiento de armonización conforme al artículo 30.

El CHMP tuvo la oportunidad de hacer comentarios, concretamente el CHMP solicitó al TAC que eliminase la información relativa a la dosis mortal, ya que no es acorde con la directriz del RCP. El texto propuesto armonizado refleja con más exactitud los datos y conocimientos actuales sobre Seroquel y Seroquel XR. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas

Al inicio de este procedimiento, el redactado de esta sección estaba en fase de evaluación en una modificación del tipo II a través del MRP. El redactado sometido a revisión se presentó dentro de las respuestas del TAC a la lista de preguntas del CHMP de este procedimiento de armonización conforme al artículo 30.

El CHMP hizo comentarios sobre el texto, concretamente sobre la afinidad por los receptores de serotonina 5HT1A y por el transportador de norepinefrina (NET) por los limitados datos de que se dispone actualmente sobre esta cuestión. El texto final acordado es parte del RCP armonizado para Seroquel y para Seroquel XR. Consulte el anexo III.

Sección 5.2 - Propiedades farmacocinéticas

Todos los EM cuentan con el mismo o similar redactado en sus RCP de Seroquel y Seroquel XR con respecto a la absorción, distribución, eliminación, género, pacientes de edad avanzada e insuficiencia renal. Se encontró información divergente en un EM, concretamente respecto a la insuficiencia hepática y la población pediátrica. El TAC propuso el texto armonizado según el RCP aprobado por MRP, que refleja los datos y conocimientos actuales sobre Seroquel y Seroquel XR. El CHMP respaldó por completo el redactado propuesto. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Sección 5.3 – Datos preclínicos sobre seguridad

Todos los EM cuentan con el mismo o similar redactado en sus RCP de Seroquel y Seroquel XR con respecto a los datos preclínicos de seguridad. Sin embargo, el CHMP consideró que la frase relativa a la necesidad de sopesar los beneficios del tratamiento con quetiapina frente a los riesgos era superflua y, por tanto, se acordó suprimirla. Se introdujeron otros cambios en esta sección a consecuencia de las modificaciones realizadas en la sección 4.6. Consulte el RCP de Seroquel y Seroquel XR en el anexo III.

Prospecto

A los cambios en el RCP le siguieron modificaciones del prospecto. El CHMP acordó el redactado final del prospecto. Consulte la información sobre el producto para Seroquel, Seroquel XR y denominaciones asociadas en el anexo III.

CALIDAD - MÓDULO 3

El TAC presentó una propuesta para la armonización del módulo de Calidad. Como resultado de este procedimiento de armonización, el módulo 3 se actualizó para armonizar la información entre los EM. La fabricación y control del principio activo y del producto acabado cumplen las directrices del CHMP/la ICH. La calidad del producto se considera satisfactoria.

Basándose en la revisión de los datos, el CHMP aprobó un módulo 3 armonizado.

Motivos para la modificación de los términos de la(s) autorización(es) de comercialización

En resumen, a partir de la evaluación de la propuesta y las respuestas del TAC, y tras los correspondientes debates internos, el CHMP aprobó los documentos armonizados de información sobre el producto para Seroquel/Seroquel XR y denominaciones asociadas.

También se aprobó el módulo 3 armonizado. A partir de lo expuesto, el CHMP considera favorable la relación riesgo/beneficio de Seroquel/Seroquel XR y denominaciones asociadas y determina que pueden aprobarse los documentos armonizados de información sobre el producto,

considerando que

- el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE,
- el Comité ha estudiado las divergencias encontradas para Seroquel, Seroquel XR y denominaciones asociadas respecto a las indicaciones terapéuticas, posología y forma de administración, advertencias y precauciones especiales de empleo, así como en las restantes secciones del RCP,
- el Comité ha revisado la información presentada por el TAC sobre los estudios clínicos existentes, los datos de farmacovigilancia y las publicaciones médicas, para justificar la armonización de la información sobre el producto propuesta,
- el Comité está de acuerdo en la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, propuesta por el titular de la autorización de comercialización.

El CHMP ha recomendado la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluyen en el anexo III el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto para Seroquel, Seroquel XR y denominaciones asociadas (Ver Anexo I).