

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för  
godkännandet för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Seroquel/Seroquel XR och associerade namn (se bilaga I)

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotiskt medel som tillsammans med sin aktiva metabolit – norquetiapin – samverkar med många olika signalsubstansreceptorer såsom serotonin 5-hydroxytryptofan typ 2 (5HT<sub>2A</sub>), dopamin typ 1 och typ 2 (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>), histamin och adrenerga receptorer (främst  $\alpha_1$ ). Den aktiva metaboliten, norquetiapin, uppvisar större affinitet för 5HT<sub>2A</sub>-receptorn och är en hämmare av noradrenalintransportören.

Liksom för andra antipsykotiska medel är den exakta verkningsmekanismen för quetiapin fortfarande okänd, men kombinationen av receptorantagonism med högre selektivitet för 5HT<sub>2</sub>- än D<sub>2</sub>-receptorer kan bidra till dess psykotropa aktivitet och humörstabiliserande egenskaper.

Seroquel (quetiapin) och Seroquel XR (quetiapin-beredning med fördröjd frisättning) används vid behandling av schizofreni och bipolär sjukdom, samtidigt som Seroquel XR även används som tillägg till behandling vid egentlig depression.

Seroquel godkändes först i Storbritannien i juli 1997 och finns som 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg och 300 mg samt som tablett med omedelbar frisättning. Seroquel XR eller XL godkändes först i Förenta staterna i maj 2007 och finns som 50 mg, 150 mg, 200 mg och 400 mg samt som tablett med förlängd frisättning (depottabletter) i samtliga medlemsstater i Europeiska unionen (EU), med undantag för Bulgarien och Polen. Det är godkänt via nationella förfaranden för ömsesidigt erkännande eller decentraliserade förfaranden.

Genom kombinationen av förfarande för ömsesidigt erkännande/decentraliserat förfarande och de nationellt beviljade godkännandena för försäljning har viss avvikande information fastställts i produktinformationen till Seroquel och Seroquel XR. Dessa läkemedel infördes därför på listan över produkter för harmonisering av produktinformationerna, som togs fram av CMD(h), i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG. De avvikande nationella beslut som EU-länderna fattat för att godkänna de ovanstående produkterna (och deras associerade namn) ledde till att Europeiska kommissionen informerade CHMP/EMA:s sekretariat om en formell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att undanröja skillnader bland de nationellt godkända produktinformationerna och på så vis harmonisera de avvikande produktinformationerna inom EU.

CHMP skickade en frågelista till innehavaren av godkännande för försäljning, med hänvisning till de avsnitt i produktresumén där skillnader förekom. Vid harmoniseringen av produktresuméerna togs hänsyn till alla relevanta terapeutiska och föreskrivna riktlinjer inom EU. Förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning speglade den senaste vetenskapliga informationen.

Nedan sammanfattas de huvudsakliga ämnen som diskuterades för harmoniseringen av produktresuméns olika avsnitt.

#### Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Seroquel och Seroquel XR är avsedda för behandling av schizofreni och bipolär sjukdom. Seroquel XR är även avsett som tilläggsbehandling av egentliga depressionsepisoder hos patienter med egentlig depression som har haft suboptimala svar på antidepressiv monoterapi.

- *behandling av schizofreni*

Av alla medlemsstater i EU som godkänt Seroquel hade bara en stat en ordalydelse som skilde sig från den i de produktresuméer som godkänts i enlighet med förfarandet för ömsesidigt erkännande genom att ha följande kompletterande text: "behandling av akut och kronisk psykos, inräknat schizofreni och maniska episoder förknippade med bipolär sjukdom". CHMP instämde i beslutet från

innehavaren av godkännande för försäljning att den harmoniserade ordalydelsen för denna indikation bör anpassas till texten i produktresumén som godkänts i enlighet med förfarandet för ömsesidigt erkännande, dvs. separering av indikationerna "Schizofreni" och "Maniska episoder vid bipolär sjukdom". Behandlingen av akut och kronisk psykos är en bredare indikation än schizofreni och ska därför styrkas tillräckligt. En enkel extrapolering från schizofreniprovningar till annan psykos uppmuntras inte i riktlinjen om klinisk undersökning av läkemedel, däribland depotberedningar vid behandling av schizofreni (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1). Därför är den harmoniserade ordalydelsen för denna indikation "Behandling av schizofreni".

En medlemsstat avharmoniserade ordalydelsen för Seroquel XR där texten "Behandling av schizofreni, inräknat förhindrande av återfall av stabila schizofrena patienter som stått på underhållsbehandling med Seroquel XR" togs bort i förhållande till produktresuméerna i förfarandet för ömsesidigt erkännande. CHMP enades om att ordalydelsen inte kunde godkännas för att ingå i den harmoniserade texten, eftersom förebyggande av återfall anses ingå i god klinisk sed vid behandlingen av schizofreni och som sådan inte behöver vara tydligt specificerad i avsnittet för behandlingsindikation i produktresumén. Den harmoniserade ordalydelsen för denna indikation är "Behandling av schizofreni".

- *behandling av bipolär sjukdom*
  - *för behandling av måttliga till allvarliga maniska episoder vid bipolär sjukdom*

I fyra medlemsstater saknades ordalydelsen "måttliga till allvarliga" i behandlingsindikationen. De pivotala kliniska studierna för denna indikation utfördes i en patientpopulation med måttliga till allvarliga maniska episoder vid bipolär sjukdom. Den harmoniserade ordalydelsen för produktresumén som påträffas i de flesta medlemsstater i EU, dvs. "måttliga till allvarliga", anses lämplig och ger den förskrivande läkaren användbar information om den patientpopulation som kommer att dra nytta av att ta Seroquel.

- *för behandling av egentliga depressionsepisoder vid bipolär sjukdom*

Indikationen "egentliga depressionsepisoder" i produktresumén i förfarandet för ömsesidigt erkännande godkändes i november 2008 när indikationen för bipolär depression först godkändes. Avvikande ordalydelse har dock identifierats i sju medlemsstater där "egentliga" saknades i indikationen. Den avtalade harmoniserade texten är därför "för behandling av egentliga depressionsepisoder vid bipolär sjukdom".

- *för förebyggande av återkomst av maniska eller deprimerade episoder hos patienter med bipolär sjukdom som tidigare svarat på quetiapin-behandling.*

Tre medlemsstater hade följande ordalydelse: "För förebyggande av återkomst hos patienter med bipolär sjukdom, hos patienter vars maniska, blandade eller depressiva episoder svarat på quetiapin-behandling", medan tjugo andra medlemsstater hade den aktuella produktresumén som godkänts i enlighet med förfarandet för ömsesidigt erkännande, utan ordet "blandade".

De begränsade tillgängliga uppgifterna om behandling av blandade episoder var inte utformade för att undersöka quetiapins effekt/säkerhet vid blandade episoder och visade bara på en positiv icke-signifikant trend i denna undergrupp. Den avtalade harmoniserade texten är därför "för förebyggande av återkomst av maniska eller deprimerade episoder hos patienter med bipolär sjukdom som tidigare svarat på quetiapin-behandling".

#### **Avsnitt 4.2 - Dosering och administreringsätt**

I flera medlemsstater fanns det avvikelser i avsnitt 4.2 till följd av skillnader i indikationerna. Rekommendationerna för upptitrering och för daglig dos i vissa indikationer, dvs. schizofreni, måttliga till allvarliga episoder vid bipolär sjukdom och egentliga depressionsepisoder vid bipolär sjukdom,

skilde sig dessutom åt mellan medlemsstaterna. Det fanns även avvikelser vad gäller rekommendationerna för särskilda populationsgrupper, nämligen äldre och pediatrika patienter, administrering med/utan mat.

Alla skillnader har identifierats och det avtalades att den harmoniserade texten skulle anpassas till ordalydelsen i produktresumén i förfarandet för ömsesidigt erkännande för Seroquel och Seroquel XR. Se produktresumén för Seroquel och för Seroquel XR i bilaga III.

#### **Avsnitt 4.4 - Varningar och försiktighet**

##### ***Metabolisk risk***

Informationen i detta avsnitt i produktresumén till Seroquel och Seroquel XR överensstämde i stort sett mellan samtliga medlemsstater. CHMP rekommenderade dock att denna varning flyttas till en mer framträdande plats i avsnittet för att öka kännedomen om risken för att utveckla metaboliskt syndrom i samband med quetiapin-behandling.

Dessutom begärde CHMP att ytterligare ändringar införs i avsnittet för att inkludera information om behovet av att utföra screening av metaboliska parametrar, dvs. vikt, glukos och lipider innan behandling inleds liksom regelbundet under behandlingen. Se produktresumén för Seroquel och för Seroquel XR i bilaga III.

##### ***Somnolens och yrsel***

I två medlemsstater löd rubriken "Somnolens" istället för "Somnolens och yrsel". Detta har nu harmoniserats. CHMP enades om att denna varning innehöll överflödigt information om ortostatisk hypotoni och relaterad yrsel, eftersom varningen upprepade information som redan ingår under underrubriken Kardiovaskulärt (nu Ortostatisk hypotoni). Innehållet omformulerades därför och harmoniserades mellan samtliga medlemsstater. Se produktresumén för Seroquel och för Seroquel XR i bilaga III.

##### ***Ortostatisk hypotoni***

Informationen i detta avsnitt i produktresumén till Seroquel och Seroquel XR överensstämde i stort sett mellan samtliga medlemsstater. Såsom tidigare förklarats har dock en del av informationen i detta avsnitt flyttats från rubriken "Somnolens". Man enades om att varningen om kardiovaskulärt nu skulle ligga under denna rubrik, dvs. "ortostatisk hypotoni" som har bytt namn. Trots att det inte fanns några större skillnader i ordalydelsen sökte man förhindra överflödigt information genom att enas om en koncisare text om kardiovaskulärt med särskild produktinformation till förskrivaren istället för allmän kunskap om symtom och följder av ortostatisk hypotoni. Se produktresumén för Seroquel och för Seroquel XR i bilaga III.

##### ***Allvarlig neutropeni och agranulocytos***

Informationen i detta avsnitt i produktresumén överensstämde i stort sett mellan medlemsstaterna. Emellertid fann man att informationen om risken för agranulocytos var otydlig. Denna varning omformulerades därför till att tydligt ange att patienterna måste omedelbart anmäla uppkommande symtom som överensstämmer med agranulocytos eller infektion under Seroquel-behandlingen och att läkarna måste övergå till leukocytvärdet och till antalet neutrofila granulocyter om predisponerande faktorer saknas.

Dessutom granskade innehavaren av godkännande för försäljning data om denna risk och bekräftade att det inte förekom några dödliga fall av agranulocytos i den kliniska prövningens uppsättning av data. Men eftersom det förekom rapporter efter godkännandet för försäljning om dödliga fall av agranulocytos speglar den harmoniserade ordalydelsen denna information.

Överflödigt text som gällde upplösning av leukopeni och/eller neutropeni efter avslutad quetiapin-behandling togs bort eftersom tillfrisknande anges senare i samma stycke, dvs. "Patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på infektion och antalet neutrofila granulocyter efter att de överskridit  $1,5 \times 10^9/l$ ".

Slutligen har en administrativ ändring införts i avsnittets rubrik, och frekvensen av allvarlig neutropeni har ändrats för att behålla överensstämmelsen med den nuvarande informationen i avsnitt 5.1 i produktresumén. Se produktresumén för Seroquel och för Seroquel XR i bilaga III.

### **Kardiomyopati och myokardit**

Varningen om kardiomyopati och myokardit lades till genom en typ II-ändring som slutfördes medan bedömningen av detta skiljedomsförfarande enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG inleddes. Följande ordalydelse godkändes vid ändringen: "*Kardiomyopati och myokardit har rapporterats i kliniska prövningar och under erfarenheten efter godkännande för försäljning, men ett orsakssamband till quetiapin har inte fastställts. Behandling med quetiapin bör omprövas hos patienter med misstänkt kardiomyopati eller myokardit*". Se produktresumén för Seroquel och för Seroquel XR i bilaga III.

### **Levereffekter**

Bara en medlemsstat hade en varning om levereffekterna. Varningen lød: "*Vid utveckling av ikterus ska quetiapin sättas ut*". Produktresuméerna i andra medlemsstater har inte denna information.

Ikterus anges som en sällsynt oönskad händelse med quetiapin (i avsnitt 4.8 i produktresumén). Att avbryta antipsykotisk medicinering hos stabiliserade patienter är av särskild vikt, liksom utvecklingen av ikterus. Förslaget om harmonisering från innehavaren av godkännande för försäljning stödde inte denna varning. Med tanke på att innehavaren av godkännande för försäljning redan hade åtagit sig att lämna in en kumulativ granskning av levereffekterna inom säkerhetsuppdateringsrapporten (PSUR) i september 2014, enades CHMP om att en harmoniserad ordalydelse för levereffekterna bör bedömas och avtalas i nästa PSUR.

### **Förstoppning och tarmobstruktion**

Ordalydelsen om "Förstoppning och tarmobstruktion" var redan harmoniserad. Emellertid begärde CHMP att denna varning skulle stärkas ytterligare avseende behovet att hantera patienter med tarmobstruktion / ileus genom tillägg av noggrann övervakning och akut vård. Därför lades följande till: "*Patienter med tarmobstruktion / ileus ska hanteras med noggrann övervakning och akut vård*". Se produktresumén för Seroquel och för Seroquel XR i bilaga III.

Andra varningar i detta avsnitt, dvs. Extrapiramidala symtom, Tardiv dyskinesi, Anfall, Interaktioner, Vikt, Hyperglykemi, Äldre patienter med demensrelaterad psykos samt Dysfagi, harmoniserades även avseende mindre skillnader som fastställts bland godkända produktresuméer i flera medlemsstater. Se produktresumén för Seroquel och Seroquel XR i bilaga III.

### **Avsnitt 4.5 – Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Efter en jämförelse mellan nuvarande avsnitt 4.5 till produktresuméer för Seroquel och Seroquel XR som godkännts nationellt och den senaste produktresumén för Seroquel och Seroquel XR som godkännts i enlighet med förfarandet för ömsesidigt erkännande, noterades bara ett fåtal skillnader. Framst handlar dessa om att information saknas om barn och ungdomar som fick valproat, quetiapin eller båda, och det fanns en högre incidens för leukopeni och neutropeni i kombinationsgruppen jämfört med monoterapigrupperna. Man enades om att den harmoniserade ordalydelsen i avsnitt 4.5 är den produktresumé för Seroquel och Seroquel XR som redan godkännts genom förfarandet för ömsesidigt erkännande. Se produktresumén för Seroquel och Seroquel XR i bilaga III.

#### **Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning**

Vid starten av detta förfarande utvärderades ordalydelsen i avsnitt 4.6 i en typ II-ändring enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande. Den granskade ordalydelsen i ändringsförfarandet lämnades som del av svaren från innehavaren av godkännande för försäljning på CHMP:s frågelista i detta harmoniseringsförfarande enligt artikel 30.

Den föreslagna ordalydelsen var i linje med den aktuella riktlinjen och en tydlig distinktion kunde dras mellan data som var relevanta för den första trimestern (potential för medfödda missbildningar) och för den tredje trimestern (neonatala utsättningseffekter). Diskussionerna gällde främst den mängd data som för närvarande finns tillgänglig för den första trimestern.

Flera kliniska studier har publicerats de senaste åren (t.ex. Haberman et al 2013) som visar på att det inte finns någon större teratogen risk vid användning av atypiska antipsykotiska medel. Vanliga källor (Briggs et al., 2011; Reprotox Database) har granskat flera fallrapporter och vissa publikationer rapporterar om en begränsad serie graviditeter. CHMP har beaktat alla tillgängliga data för över 300 fall av exponering under graviditeten. Enligt de begränsade tillgängliga uppgifterna finns det ingen risk för medfödda missbildningar. CHMP höll med om att ingen definitiv slutsats kan dras om risken under graviditeten på grundval av de tillgängliga uppgifterna. Den slutgiltiga texten avtalades i detta harmoniseringsförfarande och beaktade vägledningen i "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling" (EMA/CHMP/203927/2005), som nämner de tillhandahållna uppgifterna och bristen på teratogena effekter fram till idag, men också att ingen slutsats kan dras om risken.

Djurförsök enligt förklaringen i avsnitt 5.3 i produktresumén har visat på reproduktionstoxicitet.

Under rubriken gällande amning påstås att graden av utsöndring i mjölk inte är konstant. Ingen litteraturgranskning tillhandahölls till stöd för denna slutsats. Det är känt att utsöndringen i mjölk är låg. I allmänhet håller sig spädbarnsdosen under 0,5 procent av moderns dos, ofta ännu lägre. De tillgängliga uppgifterna är dock mycket begränsade, och man rekommenderar därför att ett beslut tas om huruvida amningen ska avbrytas eller om behandlingen med Seroquel ska avbrytas, samtidigt som amningens nytta för barnet bör vägas mot behandlingens nytta för modern.

Det faktum att inga studier har gjorts av quetiapin på människans fertilitet är nu harmoniserat under denna underrubrik. Se produktresumén för Seroquel och Seroquel XR i bilaga III.

#### **Avsnitt 4.8 - Biverkningar**

Detta avsnitt uppdaterades i enlighet med de biverkningar som förtecknats enligt QRD-mallen. Avsnittet genomgick även ytterligare ändringar för att återge den information som redan står i bipacksedeln att förvärrande av befintlig diabetes kan inträffa. Den slutgiltiga harmoniserade ordalydelsen tar upp samtliga fastställda avvikelser, t.ex. skillnader i frekvensen av rapporterade oönskade händelser såsom rinit. Se produktresumén för Seroquel och Seroquel XR i bilaga III.

#### **Avsnitt 4.9 – Överdoser**

Vid starten av detta förfarande utvärderades ordalydelsen i avsnitt 4.9 i en typ II-ändring enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande. Den granskade ordalydelsen lämnades in som del av svaren från innehavaren av godkännande för försäljning på CHMP:s frågelista i detta harmoniseringsförfarande enligt artikel 30.

CHMP hade tillfälle att lämna kommentarer, och bad innehavaren av godkännande för försäljning att ta bort information om dödlig dos eftersom detta inte är i linje med riktlinjerna för produktresuméer. Den föreslagna, harmoniserade texten återger mer exakt de aktuella uppgifterna och den nuvarande kunskapen om Seroquel och Seroquel XR. Se produktresumén för Seroquel och Seroquel XR i bilaga III.

### **Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper**

Vid starten av detta förfarande utvärderades ordalydelsen i avsnittet i en typ II-ändring enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande. Den granskade ordalydelsen lämnades in som del av svaren från innehavaren av godkännande för försäljning på CHMP:s frågelista i detta harmoniseringsförfarande enligt artikel 30.

CHMP kommenterade ordalydelsen, dvs. om affiniteten för serotonin 5HT1A och för noradrenalintransportören till följd av de för närvarande begränsade tillgängliga uppgifterna för detta. Den slutgiltiga avtalade ordalydelsen ingår i de harmoniserade produktresuméerna för Seroquel och för Seroquel XR. Se avsnitt III.

### **Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper**

Samtliga medlemsstater har samma eller en likartad ordalydelse i produktresuméerna för Seroquel och Seroquel XR vad gäller upptag, distribution, eliminering, kön, äldre och nedsatt njurfunktion. Avvikande information identifierades i en medlemsstat när det gäller nedsatt leverfunktion och pediatrik population. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog den harmoniserade texten i enlighet med produktresumén för ömsesidigt erkännande som återger den nuvarande kunskapen och de aktuella uppgifterna om Seroquel och Seroquel XR. Den föreslagna ordalydelsen godkändes fullt ut av CHMP. Se produktresumén för Seroquel och Seroquel XR i bilaga III.

### **Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Samtliga medlemsstater har samma eller en likartad ordalydelse i produktresuméerna för Seroquel och Seroquel XR vad gäller prekliniska säkerhetsuppgifter. CHMP fann dock att meningen avseende behovet av att beakta nytta-riskförhållandet för quetiapin var överflödigt och enades därför om att den bör tas bort. Ytterligare ändringar infördes i detta avsnitt som en följd av modifieringarna i avsnitt 4.6. Se produktresumén för Seroquel och Seroquel XR i bilaga III.

### **Bipacksedel**

Efter alla ändringar av produktresumén infördes även ändringar av bipacksedeln. Ordalydelsen i den slutgiltiga produktinformationen antogs av CHMP. Se produktinformationen för Seroquel och för Seroquel XR och associerade namn i bilaga III.

### **KVALITET – MODUL 3**

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in ett förslag för harmonisering av kvalitetsmodulen. Till följd av detta harmoniseringsförfarande uppdaterades Modul 3 för att harmonisera informationen mellan medlemsstaterna. Tillverkningen och kontrollen av både den aktiva substansen och den färdiga produkten sker i enlighet med CHMP/ICH-riktlinjerna. Produktkvaliteten betraktas som tillfredsställande.

Efter att ha gått igenom uppgifterna antog CHMP en harmoniserad Modul 3.

## **Skäl till ändring av villkoren för godkännandet/godkännandena för försäljning**

Sammanfattningsvis och på grundval av bedömningen av förslaget och svaren från innehavaren av godkännande för försäljning och efter diskussionerna i kommittén antog CHMP harmoniserade uppsättningar av produktinformationsdokumenten för Seroquel/Seroquel XR och associerade namn.

En harmoniserad Modul 3 antogs också. Med tanke på ovanstående anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Seroquel/Seroquel XR och associerade namn är gynnsamt och att dokumenten med den harmoniserade produktinformationen kan godkännas.

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de identifierade skillnaderna för Seroquel och Seroquel XR och associerade namn beträffande behandlingsindikationer, dosering och administreringsätt, särskilda varningar och försiktighet, liksom i de återstående avsnitten i produktresuméerna.
- Kommittén har granskat uppgifterna som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in om befintliga kliniska studier, säkerhetsövervakningsuppgifter och publicerad litteratur som bekräftar den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Kommittén har godtagit harmoniseringen av produktresumén, märkningen och bipacksedlarna som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning.

CHMP rekommenderar därför ändring i villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedlarna återfinns i bilaga III för Seroquel och Seroquel XR och associerade namn (se bilaga I).