

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Seroquel/Seroquel XR e nomes associados (ver Anexo I)

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico que, em conjunto com o respetivo metabolito ativo (a norquetiapina), interage com uma ampla gama de recetores dos neurotransmissores, incluindo a serotonina 5-hidroxitriptofano tipo 2 (5HT_{2A}), a dopamina tipo 1 e tipo 2 (D₁, D₂), a histamina e os recetores adrenérgicos (essencialmente α_1). O metabolito ativo, a norquetiapina, exibe uma maior afinidade pelo recetor da 5HT_{2A} e é um inibidor do transportador da norepinefrina.

Tal como sucede com outros antipsicóticos, continua a desconhecer-se o mecanismo de ação exato da quetiapina, mas a combinação do antagonismo dos recetores com uma seletividade mais elevada para os 5HT₂ em relação aos recetores D₂ poderá contribuir para a sua atividade psicotrópica e propriedades estabilizadoras do humor.

O Seroquel (quetiapina) e o Seroquel XR (formulação de libertação prolongada de quetiapina) são utilizados no tratamento da esquizofrenia e perturbação bipolar, sendo o Seroquel XR também utilizado como tratamento adjuvante na depressão major.

O Seroquel foi aprovado pela primeira vez no Reino Unido em julho de 1997, e está disponível nas dosagens de 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg e 300 mg, sob a forma de comprimidos de libertação imediata. O Seroquel XR ou XL foi aprovado pela primeira vez nos Estados Unidos em maio de 2007, e está disponível nas dosagens de 50 mg, 150 mg, 200 mg e 400 mg, e sob a forma de comprimidos de libertação prolongada em todos os Estados-Membros (EM) da União Europeia (UE), à exceção da Bulgária e da Polónia. Foi aprovado através de procedimentos nacionais, procedimentos de reconhecimento mútuo (PRM) ou procedimentos descentralizados (PDC).

Devido à combinação das AIM concedidas por meio de PRM/PDC e de procedimentos nacionais, foram identificadas algumas informações divergentes na Informação do Medicamento (IM) relativamente ao Seroquel e ao Seroquel XR. Assim, estes medicamentos foram incluídos na lista de medicamentos para harmonização da IM, estabelecida pelo CMD(h) de acordo com o previsto no artigo 30.º, n.º 2, da Diretiva 2001/83/CE. Devido a decisões nacionais divergentes dos EM relativas à autorização dos medicamentos (e dos nomes associados) acima mencionados, a Comissão Europeia notificou o Secretariado do CHMP/EMA relativamente a um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, como forma de resolver as divergências entre as IM autorizadas a nível nacional e, assim, harmonizar as IM divergentes em toda a UE.

O CHMP enviou uma lista de perguntas ao titular da AIM, indicando as secções do RCM dos medicamentos com divergências. A harmonização do RCM teve em linha de conta todas as orientações terapêuticas e regulamentares relevantes existentes na UE. A proposta apresentada pelo titular da AIM refletiu as mais recentes informações científicas.

Segue-se um resumo dos principais pontos abordados para a harmonização das diferentes secções do RCM.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

O Seroquel e o Seroquel XR estão indicados para tratamento da esquizofrenia e perturbação bipolar. O Seroquel XR está também indicado como tratamento adjuvante de episódios depressivos major em doentes com Perturbação Depressiva Major (PDM) que apresentaram uma resposta subótima a monoterapia antidepressiva.

- *tratamento da esquizofrenia*

De todos os EM da UE onde o Seroquel foi aprovado, apenas um apresentou uma redação diferente do RCM aprovado por PRM, ao incluir o seguinte texto adicional: «tratamento da psicose aguda e crónica,

incluindo esquizofrenia e episódios maníacos associados à perturbação bipolar». O CHMP apoiou a decisão tomada pelo titular da AIM de que a redação harmonizada para esta indicação deveria ser alinhada com o texto do RCM aprovado por PRM, ou seja, separando as indicações «Esquizofrenia» e «Episódios maníacos na perturbação bipolar». O tratamento da psicose aguda e crónica é uma indicação mais ampla e, como tal, deve ser adequadamente consubstanciada. A Norma orientadora relativa à investigação clínica de medicamentos, incluindo preparações depot no tratamento da esquizofrenia (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1) não incentiva uma simples extrapolação dos ensaios da esquizofrenia para outra psicose. Por conseguinte, a redação harmonizada para esta indicação é «Tratamento da esquizofrenia».

A redação do Seroquel XR apresentava uma divergência num EM, no qual o texto «Tratamento da esquizofrenia, incluindo prevenção de recidivas em doentes com esquizofrenia, estáveis em terapêutica continuada com o Seroquel XR» fora omitido, em comparação com o RCM resultante do PRM. O CHMP concluiu que não era aceitável incluir esta redação no texto harmonizado, na medida em que a prevenção das recidivas é considerada como fazendo parte das boas práticas clínicas no tratamento da esquizofrenia e, como tal, não é necessário que tal seja claramente especificado na secção da indicação terapêutica do RCM. A redação harmonizada para esta indicação é «Tratamento da esquizofrenia».

- *tratamento da perturbação bipolar*

- o *para o tratamento de episódios maníacos moderados a graves na perturbação bipolar*

Em quatro EM, a redação «moderados a graves» estava ausente da indicação terapêutica. Os estudos clínicos essenciais para esta indicação foram realizados numa população de doentes com episódios maníacos moderados a graves na perturbação bipolar. A redação harmonizada para o RCM é presente na maioria dos EM da UE, ou seja, «moderados a graves», é considerada adequada e fornece informações úteis ao médico prescriptor quanto à população de doentes que beneficiará da toma do Seroquel.

- o *para o tratamento de episódios depressivos major na perturbação bipolar*

A indicação «episódios depressivos major» no RCM resultante do PRM foi aprovada em novembro de 2008, quando a indicação para depressão bipolar foi aprovada pela primeira vez. Contudo, foi identificada uma redação divergente em sete EM nos quais «major» estava em falha na indicação. Por conseguinte, o texto harmonizado acordado é «para o tratamento de episódios depressivos major na perturbação bipolar».

- o *para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar, em doentes cujos episódios maníacos ou depressivos responderam ao tratamento com quetiapina.*

Três EM tinham a redação «Para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar, em doentes cujos episódios maníacos, mistos ou depressivos responderam ao tratamento com quetiapina», ao passo que outros vinte EM apresentavam o atual RCM aprovado por PRM, sem a palavra «mistos».

Os dados limitados disponíveis sobre o tratamento de episódios mistos não foram concebidos para investigar a eficácia/segurança da quetiapina em episódios mistos e apresentaram apenas uma tendência positiva não significativa neste subgrupo. Por conseguinte, o texto harmonizado acordado é «para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar, em doentes cujos episódios maníacos ou depressivos responderam ao tratamento com quetiapina».

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Em diversos EM, existiam discrepâncias na secção 4.2 devido às diferenças nas indicações. Adicionalmente, as recomendações para o aumento da dose e para a dose diária em algumas

indicações, ou seja, esquizofrenia, episódios moderados a graves na perturbação bipolar e episódios depressivos major na perturbação bipolar, diferiam entre os EM. Existiam também discrepâncias no caso das recomendações para os grupos de população especial, nomeadamente idosos e doentes pediátricos, administração com/sem alimentos.

Todas as divergências foram identificadas e foi acordado que o texto harmonizado deveria ser alinhado com a redação do RCM resultante do PRM para o Seroquel e o Seroquel XR. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Risco metabólico

As informações incluídas nesta secção estavam, na sua maioria, em consonância com o RCM do Seroquel e do Seroquel XR em todos os EM. Contudo, o CHMP recomendou a deslocação desta advertência para um local mais proeminente nesta secção, com o propósito de aumentar a consciência do risco de desenvolvimento da síndrome metabólica associada ao tratamento com a quetiapina.

Além do mais, o CHMP solicitou a introdução de alterações adicionais nesta secção, com o propósito de incluir informações relativas à necessidade de realizar um rastreio dos parâmetros metabólicos, ou seja, peso, glucose e lípidos, antes do início do tratamento e regularmente durante a terapêutica. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Sonolência e tonturas

Em dois EM, o cabeçalho era «Sonolência» ao invés de «Sonolência e tonturas». Este ponto foi agora harmonizado. O CHMP concluiu que esta advertência incluía informações redundantes relativas à hipotensão ortostática e tonturas relacionadas, na medida em que repetia informações já incluídas sob o subcabeçalho Cardiovascular (agora Hipotensão ortostática). Por conseguinte, o conteúdo foi reformulado e harmonizado em todos os EM. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Hipotensão ortostática

As informações incluídas nesta secção estavam, na sua maioria, em consonância com o RCM do Seroquel e do Seroquel XR em todos os EM. Contudo, parte das informações nesta secção foi transferida do cabeçalho «Sonolência», conforme explicado acima. Acordou-se que a advertência relacionada com o aspeto cardiovascular passaria, a partir de agora, a estar incluída sob este cabeçalho, ou seja, «hipotensão ortostática», cuja designação foi alterada. Apesar de não existirem divergências significativas a nível da redação, acordou-se em redigir um texto mais conciso relativamente ao aspeto cardiovascular, para impedir a redundância no caso de informações específicas do medicamento para o prescriptor ao invés de conhecimentos comuns sobre os sintomas e as consequências da hipotensão ortostática. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Neutropenia grave e agranulocitose

As informações incluídas nesta secção eram, na sua maioria, consistentes nos RCM de todos os EM. Não obstante, considerou-se que as informações relacionadas com o risco de agranulocitose eram pouco claras. Por conseguinte, esta advertência foi reformulada de modo a indicar claramente que os doentes têm de notificar de imediato o surgimento de sintomas consistentes com agranulocitose ou infeção, durante a terapêutica com o Seroquel, e que, na ausência de fatores de predisposição, os

médicos devem providenciar a contagem de glóbulos brancos (GB) e a contagem absoluta de neutrófilos (CAN).

Além disso, o titular da AIM reviu dados relativos a este risco e confirmou não existirem casos fatais de agranulocitose no conjunto de dados dos ensaios clínicos. Contudo, e na medida em que existiam notificações de casos fatais de agranulocitose pós-comercialização no mercado, a redação harmonizada reflete essas informações.

Foi removido o texto redundante que dizia respeito ao desaparecimento da leucopenia e/ou neutropenia após a cessação do tratamento com a quetiapina porque a recuperação é referida mais à frente no mesmo parágrafo, ou seja, «Os doentes devem ser observados quanto a sinais e sintomas de infeção e as contagens de neutrófilos devem ser monitorizadas (até excederem $1,5 \times 10^9/l$)».

Por último, foi introduzida uma alteração administrativa no cabeçalho da secção, e a frequência da neutropenia grave foi alterada por forma a manter a consistência com as informações atualmente incluídas na Secção 5.1 do RCM. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Cardiomiopatia e miocardite

A advertência relativamente à cardiomiopatia e miocardite foi incluída através de uma alteração de tipo II, a qual foi finalizada no decorrer da avaliação deste procedimento de consulta iniciado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE. A redação aprovada pela alteração é a seguinte: «*Foi notificada a ocorrência de cardiomiopatia e miocardite em ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização no mercado; no entanto, não foi estabelecida uma relação causal com a quetiapina. O tratamento com a quetiapina deve ser reavaliado nos doentes com suspeita de cardiomiopatia ou miocardite*». Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Efeitos hepáticos

Apenas um EM tinha uma advertência relacionada com os efeitos hepáticos. Na advertência, afirmava-se que «*No caso de desenvolvimento de icterícia, a quetiapina deve ser suspensa*». Os RCM dos outros EM não incluem esta informação.

A icterícia é um acontecimento adverso raro da quetiapina (na secção 4.8 do RCM). A descontinuação da medicação antipsicótica em doentes estabilizados é bastante preocupante, bem como o desenvolvimento de icterícia. A proposta do titular da AIM para a harmonização não apoiou esta advertência. Na medida em que o titular da AIM já se tinha comprometido em apresentar uma revisão cumulativa sobre os efeitos hepáticos no RPS de setembro de 2014, o CHMP concluiu que a redação harmonizada relacionada com os efeitos hepáticos deve ser avaliada e acordada no próximo RPS.

Obstipação e obstrução intestinal

A redação relativa a «Obstipação e obstrução intestinal» já se encontrava harmonizada. Contudo, o CHMP solicitou o reforço adicional desta advertência relativamente à necessidade de tratar doentes com obstrução intestinal/íleo, com a adição de monitorização apertada e cuidados urgentes. Por conseguinte, foi adicionada a seguinte redação: «*Os doentes com obstrução intestinal/íleo devem ser tratados com monitorização apertada e cuidados urgentes*». Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Outras advertências desta secção, ou seja, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, convulsões, interações, peso, hiperglicemia e doentes idosos com psicose associada a demência e disfagia, foram também harmonizadas em termos de divergências menores identificadas entre o RCM aprovados nos diversos EM. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

Após uma comparação da secção 4.5 atual, os RCM do Seroquel e do Seroquel XR aprovados por meio de um procedimento nacional versus o mais recente RCM aprovado por PRM do Seroquel e do Seroquel XR, foram observadas poucas divergências. Essencialmente, estas referem-se a informações em falta sobre crianças e adolescentes que receberam valproato, quetiapina ou ambos, tendo sido detetada uma incidência mais elevada de leucopenia e neutropenia no grupo de associação versus os grupos de monoterapia. Concluiu-se que a redação harmonizada relacionada com a secção 4.5 é o RCM resultante do PRM já aprovado do Seroquel e do Seroquel XR. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

No início deste procedimento, a redação da secção 4.6 esteve em avaliação numa alteração de tipo II do PRM. A redação em avaliação no procedimento de alteração foi fornecida no âmbito das respostas do titular da AIM à lista de perguntas do CHMP deste procedimento de harmonização nos termos do artigo 30.º.

A redação proposta estava em consonância com a diretriz atual e foi possível estabelecer uma clara distinção entre os dados relevantes para o primeiro trimestre (potencial para anomalias congénitas) e para o terceiro trimestre (efeitos de privação neonatais). As discussões que tiveram lugar centraram-se sobretudo à volta do volume de dados atualmente disponíveis para o primeiro trimestre.

Nos últimos anos, foram publicados vários estudos clínicos (por exemplo, Haberman et al 2013) indicando não existir qualquer risco teratogénico substancial devido à utilização de antipsicóticos atípicos. Fontes comuns (Briggs et al., 2011; Base de Dados Reprotox) reviram diversas notificações de casos e algumas publicações dedicadas a uma série limitada de gravidezes. O CHMP teve em linha de conta todos os dados disponíveis relativos a mais de 300 casos de exposição durante a gravidez. Os dados limitados disponíveis não indicam um risco de anomalias congénitas. Com base nos dados disponíveis, o CHMP concluiu não ser possível chegar a qualquer conclusão definitiva relativamente ao risco durante a gravidez. O texto final foi acordado no âmbito deste procedimento de harmonização e teve em linha de conta a diretriz fornecida na Norma orientadora relativa à avaliação de riscos dos medicamentos para a reprodução humana e o aleitamento: dos dados à rotulagem (EMA/CHMP/203927/2005), que refere os dados disponíveis e a ausência de efeitos teratogénicos até agora, mas declara também não ser possível chegar a qualquer conclusão relativamente aos riscos.

Conforme explicado na secção 5.3 do RCM, estudos em animais demonstraram a existência de toxicidade reprodutiva.

Na parte relativa ao aleitamento, afirma-se que o grau de excreção no leite não é consistente. Não foi fornecida qualquer revisão da literatura que fundamente essa conclusão. Sabe-se que a excreção no leite é baixa. De um modo geral, a dose infantil é inferior em 0,5 % à dose materna, muitas vezes ainda mais baixa. Contudo, na medida em que os dados disponíveis são muito limitados, recomenda-se, por conseguinte, a necessidade de tomar uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com o Seroquel tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

O facto de a quetiapina não ter sido estudada na fertilidade humana está agora harmonizado neste subcabeçalho. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

Esta secção foi atualizada sob a forma das reações adversas enumeradas de acordo com o modelo QRD. Esta secção foi também adicionalmente alterada para refletir as informações já incluídas no

folheto informativo relativas à possibilidade de ocorrência de exacerbação da diabetes pré-existente. A redação final harmonizada abordou todas as discrepâncias identificadas, por exemplo, diferenças na frequência dos acontecimentos adversos notificados, como a rinite. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 4.9 – Sobredosagem

No início deste procedimento, a redação da secção 4.9 esteve em avaliação numa alteração de tipo II do PRM. A redação em avaliação foi fornecida no âmbito das respostas do titular da AIM à lista de perguntas do CHMP deste procedimento de harmonização nos termos do artigo 30.º.

O CHMP teve oportunidade para fornecer observações, mais especificamente, o CHMP solicitou ao titular da AIM a eliminação de informações relativamente à dose fatal, na medida em que não está em consonância com a norma orientadora relativa ao RCM. O texto harmonizado proposto reflete de forma mais precisa os dados e os conhecimentos atuais sobre o Seroquel e o Seroquel XR. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

No início deste procedimento, a redação desta secção esteve em avaliação numa alteração de tipo II do PRM. A redação em avaliação foi fornecida no âmbito das respostas do titular da AIM à lista de perguntas do CHMP deste procedimento de harmonização nos termos do artigo 30.º.

O CHMP fez observações quanto à redação, sobretudo relativamente à afinidade pela serotonina 5HT1A e pelo transportador da norepinefrina (TNE) devido aos dados limitados atualmente disponíveis neste ponto. A redação final acordada faz parte dos RCM harmonizados para o Seroquel e para o Seroquel XR. Consulte o Anexo III.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

Todos os EM apresentam uma redação equivalente ou semelhante nos RCM do Seroquel e do Seroquel XR em termos de absorção, distribuição, eliminação, sexo, idosos e compromisso renal. Foram identificadas informações divergentes num EM, sobretudo relativamente ao compromisso hepático e à população pediátrica. O titular da AIM propôs o texto harmonizado de acordo com o RCM resultante do PRM, o qual reflete os conhecimentos e dados atuais sobre o Seroquel e o Seroquel XR. A redação foi totalmente aprovada pelo CHMP. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

Todos os EM apresentam uma redação equivalente ou semelhante nos RCM do Seroquel e do Seroquel XR em termos de dados de segurança pré-clínica. Contudo, o CHMP considerou ser redundante a frase relativa à necessidade de se considerar a relação entre os benefícios e os riscos da quetiapina e, por conseguinte, concluiu em removê-la. Foram introduzidas alterações adicionais nesta secção na sequência de modificações feitas na secção 4.6. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Folheto Informativo (FI)

Após todas as alterações introduzidas no RCM, o Folheto Informativo foi alterado. Deste modo, o CHMP concluiu com o texto final do FI. Consulte a Informação do Medicamento para o Seroquel e para o Seroquel XR e nomes associados, no Anexo III.

QUALIDADE – MÓDULO 3

O titular da AIM submeteu uma proposta para a harmonização do módulo de qualidade. Em resultado deste procedimento de harmonização, o Módulo 3 foi atualizado com o propósito de harmonizar as informações entre os Estados-Membros. O fabrico e o controlo tanto da substância ativa como do produto acabado estão em conformidade com as normas orientadoras do CHMP/ICH. A qualidade do medicamento é considerada satisfatória.

Com base na revisão de dados, o CHMP adotou um Módulo 3 harmonizado.

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do comité, o CHMP adotou conjuntos harmonizados dos documentos da Informação do Medicamento relativos ao Seroquel/Seroquel XR e nomes associados.

Foi também adotado um Módulo 3 harmonizado. Com base no exposto em cima, o CHMP considera que o perfil benefício-risco do Seroquel/Seroquel XR e nomes associados é favorável e que os documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento podem ser aprovados.

Considerando que

- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o Comité teve em conta as divergências identificadas relativas ao Seroquel e ao Seroquel XR e nomes associados no que respeita às secções referentes às indicações terapêuticas, posologia e modo de administração e advertências e precauções especiais de utilização, bem como às restantes secções dos RCM,
- o Comité analisou os dados apresentados pelo titular da AIM decorrentes dos estudos clínicos existentes, dos dados de farmacovigilância e da literatura publicada justificando a harmonização proposta da Informação do Medicamento,
- o Comité concluiu com a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, Rotulagem e Folhetos Informativos proposta pelos titular da Autorização de Introdução no Mercado.

O CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais os Resumos das Características do Medicamento, a Rotulagem e os Folhetos Informativos se encontram estabelecidos no Anexo III para o Seroquel e o Seroquel XR e nomes associados (ver Anexo I).