

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/ PSUR'erne for quetiapin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Litteratursøgning udført af markedsleder AstraZeneca har identificeret en publikation (*Taylor og Graudins et al.: Extended-release (XR) quetiapine overdose is associated with delayed development of peak toxicity and prolonged recovery when compared to immediate-release (IR) quetiapine overdose: a retrospective cohort study. Clinical Toxicology 2017;5: 460*), der viste forsinket maksimal sedation, forsinket restitution af sedation og længere varighed af intubation for overdosis med XR quetiapin sammenlignet med IR quetiapin. Denne effekt forsvandt, når de inkluderede patienter også havde indtaget andre sederende stoffer.

Median tid til laveste Glasgow Coma Scale (GCS) var længere for XR (7 timer [IQR 4,9-11] versus 3,8 timer [IQR 2,4-5,7], $p < 0,001$). Median tid til maksimal puls var større for XR (9 timer [IQR 3-12] versus 2,5 timer [IQR 1,5-5], $p = 0,01$). Median tid til restitution fra sedation var længere for XR (20 timer [IQR 12-39] versus 12 timer [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). Median intubationsvarighed var længere for XR, (47 timer versus 17 timer, $p = 0,04$). De indtagne doser for quetiapin XR var højere end for quetiapin IR, men graden af sedation og takykardi var ens for overdoser med XR og IR quetiapin. Forsinket absorption og nedsat maksimal serumkoncentration efter XR-indtagelse kan muligvis forklare dette.

Derfor bør disse oplysninger afspejles i afsnit 4.9 'Overdosering' af produktinformationen for quetiapin XR.

LMS (Lead Member State) identificerede også en artikel af (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*), som omfattede seks tilfælde af overdosering med quetiapin XR med bezoardannelse. I disse tilfælde blev der opnået gastrokopisk fjernelse af farmakobezoar uden komplikationer hos alle patienter, men det var vanskeligt på grund af den særlige "gelatineklæbrige-pasta"-faste af stendannelsen. Forfatterne konkluderede, at risikoen for farmakobezoardannelse efter en quetiapin XR-overdosis bør overvejes, da dette kan påvirke den akutte patientbehandling.

LMS mener, at disse oplysninger bør afspejles i afsnit 4.9 'Overdosering' af produktinformationen for quetiapin XR. På baggrund af bemærkninger fra modtagerlandene (CMS) er anbefalingerne til SmPC'et blevet tilpasset.

Desuden validerede markedsleder MAH efter data-lock point den 31. juli 2017 et sikkerhedssignal for lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hvilket førte til anmodningen om en kumulativ gennemgang i PAR. Baseret på gennemgangen foreslår LMS at tilføje DRESS til afsnit 4.8 i SmPC og afsnit 4 i PL. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt i alt 19 tilfælde, herunder 1 fra et pædiatrisk klinisk studie og 5 fra litteraturen. To af disse tilfælde vedrørte pseudolymfom og blev ikke gennemgået yderligere. Nogle tilfælde kunne udelukkes, da mere sandsynlige forklaringer blev identificeret (fx samtidig medicin) eller diagnosen ikke var kompatibel med DRESS. Baseret på vurderingen af denne gennemgang blev der identificeret 3 vigtige tilfælde af DRESS, der tyder på en mulig årsagssammenhæng mellem quetiapin og DRESS. Alle tre tilfælde rapporterede positiv dechallenge (quetiapin), og i et enkelt tilfælde blev der rapporteret en positiv rechallenge med quetiapin. SmPC'et for quetiapin indeholder allerede oplysninger om SCAR, men ikke DRESS. DRESS er måske relateret til quetiapin med mindst rimelig sandsynlighed, og disse oplysninger bør afspejles i pkt. 4.8 Bivirkninger i SmPC'et.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På grundlag af de videnskabelige konklusioner for quetiapin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder quetiapin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/markedsføringstilladelserne for produkterne under denne enkeltstående PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende quetiapin på nuværende tidspunkt er godkendt i EU eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at medlemsstaterne og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelserne tager CMDh's indstilling i betragtning.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i produktinformationen for lægemidler med det aktive stof quetiapin og quetiapin XR (ny tekst understreget og med fed, slettet tekst gennemstreget):

Produktresumé

- Punkt 4.8

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er blevet rapporteret i forbindelse med quetiapinbehandling

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under SOC "Hud og subkutane væv" med frekvensen "ikke kendt":

Lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Indlægsseddel

Lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Udbredt udslæt, høj kropstemperatur, forhøjede leverenzymmer, blodabnormiteter (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og involvering af andre organer (lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer, der også er kendt som DRESS eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom). Stop med at bruge <quetiapin>, hvis du udvikler disse symptomer, og kontakt straks din læge eller søg straks lægehjælp.

Ændringer, der skal indføres i produktinformationen for det aktive stof quetiapin, **kun for XR** (ny tekst understreget og med fed, slettet tekst gennemstreget):

Produktresumé

- Punkt 4.9 Overdosering

Følgende tekst skal tilføjes

[..}

"I tilfælde af overdosering med quetiapin som depotformulering er der forsinket maksimal sedation og maksimal puls og forlænget restitution sammenlignet med overdosering med IR quetiapin."

"I tilfælde af en overdosering med quetiapin som depotformulering er der rapporteret om gastrisk bezoardannelse, og passende billeddiagnostisk undersøgelse anbefales for yderligere at fremme patientbehandlingen.

Endoskopisk fjernelse af farmakobezoar er blevet udført med succes i nogle tilfælde".

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	april 2018 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene til indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	9. juni 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	8. august 2018