

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Quetiapin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Im Rahmen einer Literaturrecherche, durchgeführt vom Originator AstraZeneca, wurde eine Publikation identifiziert (*Taylor and 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*), in der ein verzögerter Eintritt der maximalen Sedierung, eine verlängerte Erholungsphase von der Sedierung und eine verlängerte Intubationsdauer bei einer Überdosierung von Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Quetiapin XR) im Vergleich zu einer Überdosierung von schnellfreisetzendem Quetiapin (Quetiapin IR) gezeigt wurde. Dieser Effekt trat nicht auf, wenn Patienten eingeschlossen wurden, die auch andere Sedativa eingenommen hatten.

Die mediane Zeit bis zum niedrigsten GCS-Wert (*Glasgow-Coma Scale, GCS*) war länger unter Quetiapin XR (7 Std. [IQR 4,9-11] versus 3,8 Std. [IQR 2,4-5,7], $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Maximalpuls war länger unter Quetiapin XR (9 Std. [IQR 3-12] versus 2,5 Std. [IQR 1,5-5], $p = 0,01$). Die mediane Erholungszeit von der Sedierung war länger unter Quetiapin XR (20 Std. [IQR 12-39] versus 12 Std. [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). Die mediane Intubationszeit war länger unter Quetiapin XR (47 Std. versus 17 Std., $p = 0,04$). Die eingenommenen Dosen von Quetiapin XR waren höher als die von Quetiapin IR, jedoch waren der Sedierungsgrad und Tachykardiewert unter überdosiertem Quetiapin XR und überdosiertem Quetiapin IR ähnlich. Dies könnte durch die verzögerte Resorption und die reduzierte Maximalkonzentration im Serum nach Einnahme von Quetiapin XR erklärt werden.

Deshalb sollte diese Information im Abschnitt 4.9 „Überdosierung“ der Produktinformationen für Quetiapin XR berücksichtigt werden.

Darüber hinaus ermittelte der Lead Member State (LMS) einen Artikel (*von Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol [Phila]. 2013 Dec;51[10]:937-40*), in der sechs Fälle von einer Überdosierung mit Quetiapin XR mit Bezoarbildung beschrieben waren. In diesen Fällen erfolgte die gastroscopische Pharmakobezoar-Entfernung bei allen Patienten ohne Komplikationen, diese war jedoch aufgrund der besonderen „gelatinös-klebrig-pastösen“ Konsistenz des Konkremens schwierig. Die Autoren schlossen daraus, dass die Möglichkeit einer Pharmakobezoar-Bildung nach der Einnahme einer Überdosis von Quetiapin XR in Betracht gezogen werden sollte, da dies die Akutbehandlung des Patienten beeinflussen könnte.

Der LMS war der Auffassung, dass diese Information im Abschnitt 4.9 „Überdosierung“ der Produktinformation für Quetiapin XR berücksichtigt werden sollten. Basierend auf den Kommentaren der betroffenen Mitgliedstaaten, wurden die Empfehlungen für die Fachinformation angepasst.

Außerdem validierte der Originator nach dem Datenstichtag am 31. Juli 2017 ein Sicherheitssignal für ein Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]*), was zur Aufforderung eines kumulativen PAR-Review führte. Auf Grundlage dieses Reviews schlägt der LMS vor, DRESS im Abschnitt 4.8 der Fachinformation und im Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation aufzunehmen. Die Suche des Zulassungsinhabers ergab insgesamt 19 Fälle, einschließlich eines Falles aus einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen und fünf aus der Literatur. Zwei dieser Fälle betrafen ein Pseudolymphom und wurden nicht weiter evaluiert. Einige Fälle konnten ausgeschlossen werden, da plausible Erklärungen identifiziert wurden (z. B. gleichzeitig eingenommene Arzneimittel) oder die Diagnose nicht mit DRESS kompatibel war. Auf Grundlage der Bewertung dieses Reviews wurden drei Hauptfälle von DRESS identifiziert, die auf einen möglichen kausalen Zusammenhang von Quetiapin und DRESS hindeuten. Alle drei Fälle berichteten eine positive Dechallenge (Quetiapin) und in einem Fall wurde eine positive Rechallenge mit Quetiapin berichtet. Die Fachinformation von Quetiapin enthält bereits Informationen zu Nebenwirkungen mit

schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (*Severe Cutaneous Adverse drug Reactions [SCARs]*), aber nicht zu DRESS. DRESS ist mit zumindest nachvollziehbarer Plausibilität mit Quetiapin assoziiert, so dass diese Information im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation berücksichtigt werden sollte.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Quetiapin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Quetiapin enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Quetiapin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

Es wird empfohlen die folgenden Änderungen in die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Quetiapin und Quetiapin **XR** aufzunehmen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Über Nebenwirkungen mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurde im Zusammenhang mit der Behandlung mit Quetiapin berichtet.

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufzunehmen:

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Packungsbeilage

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). Ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, Erhöhungen der Leberenzymwerte, abnormale Blutwerte (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten mit Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, auch bekannt als DRESS oder Arzneimittelüberempfindlichkeits-Syndrom). Falls eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, nehmen Sie Quetiapin nicht weiter ein und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder suchen Sie umgehend einen Arzt auf.

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen **nur für** Quetiapin **XR** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.9 Überdosierung

Der folgende Text sollte aufgenommen werden:

“Im Falle einer Überdosierung mit Quetiapin XR kommt es zu einem verzögerten Eintritt der maximalen Sedierung und des Maximalpulses sowie zu einer verlängerten Erholungsphase von der Sedierung im Vergleich zu einer Überdosierung mit Quetiapin IR.“

„Bei einer Überdosierung mit Quetiapin XR wurde über eine gastrische Bezoarbildung berichtet. Eine entsprechende diagnostische Bildgebung wird als Grundlage für die weitere Behandlung des Patienten empfohlen.“

In einigen Fällen konnte das Pharmabezoar erfolgreich endoskopisch entfernt werden.“

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	April 2018, CMDh-Meeting
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	9. Juni 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	8. August 2018