

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

## Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para quetiapina, las conclusiones científicas son las siguientes:

La búsqueda bibliográfica realizada por la compañía innovadora AstraZeneca, ha identificado una publicación (*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*) que mostró un retraso en el pico de sedación, retraso en la recuperación de la sedación y mayor duración de la intubación para la sobredosis con quetiapina XR, comparado con quetiapina IR. Este efecto desapareció cuando se incluyeron pacientes que habían tomado también otros tranquilizantes.

La mediana del tiempo hasta la escala más baja de coma de Glasgow (GCS, por sus siglas en inglés) fue mayor para XR (7 horas [IQR 4,9-11] frente a 3,8 horas [IQR 2,4-5,7],  $p < 0.001$ ). La mediana de tiempo hasta el pico de pulso fue mayor para XR (9 horas [IQR 3-12] frente a 2,5 horas [IQR 1,5-5],  $p = 0,01$ ). La mediana del tiempo hasta la recuperación de la sedación fue mayor para XR (20 horas [IQR 12-39] frente a 12 horas [IQR 5-22],  $p < 0,05$ ). La mediana de la duración de intubación fue mayor para XR, (47 horas frente a 17 horas,  $p = 0,04$ ). Las dosis tomadas de quetiapina XR fueron más altas que las de quetiapina IR, pero el grado de sedación y taquicardia fue similar para las sobredosis por quetiapina XR e IR. Esto se puede deber a una absorción retrasada y a la reducción del pico de concentraciones plasmáticas tras la toma de XR.

Por lo tanto, esta información se debe reflejar en la sección 4.9 “Sobredosis” de la información del producto de quetiapina XR.

Además, el LMS identificó un artículo (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*) que incluía seis casos de sobredosis con quetiapina XR, con formación de bezoar. En estos casos se logró la eliminación del fármacobezoar mediante gastroscopia sin complicaciones en todos los pacientes, pero fue difícil debido a la particular consistencia “gelatinosa-pegajosa-pastosa” de la concreción. Los autores concluyeron que se debe considerar la posibilidad de formación del fármacobezoar tras una sobredosis por quetiapina XR, ya que esto puede influir en el tratamiento agudo del paciente.

El LMS considera que esta información se debe reflejar en la sección 4.9 “Sobredosis” de la información del producto de quetiapina XR. Las recomendaciones para la ficha técnica han sido ajustadas, de acuerdo a los comentarios de los estados miembros concernidos.

Además, después de la fecha de cierre de la base de datos del 31 de julio de 2017, el TAC de la compañía validó una señal de seguridad para erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), que dio lugar a que se solicitara una revisión acumulada en el informe preliminar de evaluación (PAR, por sus siglas en inglés). Con base en la revisión, el LMS propone añadir DRESS a la sección 4.8 de la ficha técnica y a la sección 4 del prospecto. La revisión realizada por el TAC aportó un total de 19 casos, incluido 1 de un ensayo clínico pediátrico y 5 de bibliografía. Dos de estos casos eran relativos a pseudolinfoma y no fueron investigados. Algunos casos podrían ser excluidos, ya que se identificaron explicaciones más plausibles (p.ej. medicación concomitante) o diagnóstico no compatible con DRESS. En función de la evaluación de esta revisión, se identificaron tres casos clave de DRESS que sugieren una posible relación causal entre quetiapina y DRESS. En estos tres casos se notificó una retirada (quetiapina) positiva y en un caso una re-exposición (quetiapina) positiva con quetiapina. La ficha técnica de quetiapina ya incluye información sobre SCAR (por sus siglas en inglés), pero no sobre DRESS. DRESS puede estar relacionado con quetiapina con al menos una plausibilidad razonable y esta información se debe reflejar en la sección 4.8 Reacciones adversas de la ficha técnica.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

### **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para quetiapina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) quetiapina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen quetiapina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s) autorizado(s) por  
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones correspondientes de la Información del producto de los medicamentos que contienen quetiapina y quetiapina XR (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~):

#### Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.8

**Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionada con el tratamiento con quetiapina**

La(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s) se debe(n) añadir en el SOC “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” con una frecuencia “no conocida”:

**Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**

#### Prospecto

**Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Erupción generalizada, temperatura corporal elevada, enzimas hepáticas elevadas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otros órganos implicados (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como DRESS). Si desarrolla estos síntomas, deje de usar quetiapina y contacte con su médico o busque atención médica de inmediato.**

Solo se recomiendan los siguientes cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen quetiapina XR (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~):

#### Ficha Técnica

- Sección 4.9 Sobredosis

Se debe añadir el siguiente texto:

[..]

**“En caso de sobredosis con quetiapina de liberación prolongada, se retarda el pico de sedación y el pico del pulso y se prolonga la recuperación, comparado con la sobredosis con Quetiapina IR.”**

**“En caso de sobredosis con quetiapina de liberación prolongada, se ha notificado la formación de bezoar gástrico y se recomienda un diagnóstico por imagen apropiado para decidir el tratamiento del paciente.**

**La eliminación endoscópica del fármacobezoar se ha realizado con éxito en algunos casos”.**

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de abril de 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	09/06/2018
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	08/08/2018