

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la quétiapine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

La recherche de la littérature réalisée par AstraZeneca a révélé une publication (*Taylor et Graudins et al. : Le surdosage en quétiapine à libération prolongée (LP) est associé à une toxicité maximale retardée et à une récupération plus tardive par rapport à un surdosage en quétiapine à libération immédiate (LI) : étude de cohorte rétrospective, Clinical Toxicology 2017; 5: 460*) qui a montré une sédation maximale retardée, une récupération plus tardive de la sédation et une plus longue durée d'intubation pour un surdosage avec la quétiapine LP par rapport à la quétiapine LI. Cet effet a disparu lorsque les patients avaient également pris d'autres médicaments sédatifs.

Le temps médian jusqu'au score de Glasgow le plus bas (GCS) était plus long pour la forme LP (7 heures [IQR 4.9-11] contre 3.8 heures [IQR 2.4-5.7], $p < 0.001$). Le temps médian jusqu'au pouls maximum était plus grand pour la forme LP (9 heures [IQR 3-12] contre 2,5 heures [IQR 1,5-5], $p = 0,01$). Le délai médian de rétablissement après sédation était plus long pour la forme LP (20 heures [IQR 12-39] contre 12 heures [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). La durée médiane d'intubation était plus longue pour la forme LP (47 heures contre 17 heures, $p = 0,04$). Les doses ingérées pour la quétiapine LP étaient plus élevées que pour la quétiapine LI, mais le degré de sédation et de tachycardie était similaire pour les surdosages de quétiapine LP et LI. L'absorption retardée et les concentrations sériques maximales réduites à la suite des ingestions LP peuvent expliquer cela.

Par conséquent, cette information devrait être reflétée dans la section 4.9 «Surdosage» des informations sur le produit quétiapine LP.

En outre, l'Etat Membre Rapporteur (*Lead Member State*) a identifié un article par (*Raquber-Luthy et al. : Pharmacobezoars gastriques dans le surdosage à libération prolongée quetiapine: une série de cas, Clin Toxicol (Phila) .Déc 2013; 51 (10): 937-40*) qui comprenait six cas de surdosage avec quétiapine LP avec formation de bézoard. Dans ces cas, le retrait gastroscopique du pharmacobézoard a été réalisée sans complications chez tous les patients, mais a été difficile en raison de la consistance particulière "gélatineuse-collante-pâteuse" de l'amas. Les auteurs ont conclu que la possibilité de la formation d'un pharmacobézoard après un surdosage en quétiapine LP devrait être envisagée, car cela pourrait influencer la prise en charge aiguë du patient.

L'Etat Membre Rapporteur considère que ces informations devraient être reflétées dans la section 4.9 « Surdosage » des informations sur le produit LP de la quétiapine. Sur la base des commentaires des États membres concernés, les recommandations pour le RCP ont été ajustées.

En outre, après la date d'extraction des données au 31 juillet 2017, le titulaire d'AMM a validé un signal de sécurité pour rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome DRESS) qui a conduit à la demande d'une revue cumulative dans le Rapport d'Evaluation Préliminaire (Preliminary Assessment Report). Sur la base de cette revue, l'Etat Membre Rapporteur propose d'ajouter le syndrome DRESS à la section 4.8 du RCP et à la section 4 de la notice. La recherche du titulaire d'AMM a identifié un total de 19 cas, dont 1 provenant d'un essai clinique pédiatrique et 5 de la littérature. Deux de ces cas concernaient le pseudolymphome et n'ont pas été revus davantage. Certains cas pourraient être exclus, car des explications plus plausibles ont été identifiées (par exemple un médicament concomitant) ou un diagnostic non compatible avec un DRESS. Sur la base de l'évaluation de cette revue, 3 cas clés de DRESS ont été identifiés suggérant une relation causale possible avec la quétiapine pour le syndrome DRESS. Les trois cas ont rapporté un déchallenge positif (quétiapine) et, dans un cas, un rechallenge positif à la quétiapine a été rapporté. Le RCP de la quétiapine inclut déjà des informations concernant des effets indésirables cutanés sévères, mais pas le syndrome DRESS. Le syndrome DRESS peut être lié à la quétiapine avec une plausibilité au moins raisonnable et cette information devrait être reflétée dans la section 4.8 Effets indésirables du RCP.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la quétiapine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la quétiapine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la quétiapine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Les modifications suivantes sont recommandées pour les médicaments contenant la substance active quétiapine ainsi que la quétiapine **LP** (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~) :

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.8

Des effets indésirables cutanés sévères, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique, et un rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés lors d'un traitement par quétiapine.

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées sous la SOC: «Troubles cutanés et sous-cutanés» avec une fréquence «inconnue»:

Rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

Notice

Rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome DRESS). Éruption cutanée généralisée, température corporelle élevée, élévations des enzymes hépatiques, anomalies sanguines (éosinophilie), hypertrophie des ganglions lymphatiques et autres atteintes organiques (rash médicamenteux cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques, également appelée syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). Cessez d'utiliser la quétiapine si vous développez ces symptômes et contactez votre médecin ou chercher immédiatement un avis médical.

Les modifications suivantes des informations sur les produits contenant uniquement de la quétiapine LP sont recommandées (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~) :

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.9 Surdosage

Un texte devrait être ajouté comme suit :

[..]

"En cas de surdosage avec la quétiapine à libération prolongée, il y a une sédation maximale ainsi qu'un pouls maximum retardés et une récupération prolongée par rapport à un surdosage en quétiapine à libération immédiate."

"En cas de surdosage à la quétiapine en libération prolongée, une formation de bézoard gastrique a été rapportée et une imagerie diagnostique appropriée est recommandée pour mieux guider la prise en charge du patient.

L'élimination endoscopique du pharmacobézoard a été réalisée avec succès dans certains cas "

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh d' Avril 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	09/06/2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	08/08/2018