

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir quetiapín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í leit í birtum vísindagreinum sem frumlyfjaframleiðandinn AstraZeneca gerði, kom fram birt vísindagrein (*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*) sem sýndi seinkun á hámarki sefunar, seinkaðan bata sefunar og lengri þörf fyrir barkaþræðingu (intubation) vegna ofskömmtunar quetiapíns í forðatöflum samanborið við quetiapín í skjótvirkum töflum. Þessi áhrif sáust ekki þegar sjúklingar sem höfðu einnig tekið inn önnur sefandi lyf voru teknir með í reikninginn.

Miðgildi tíma fram að lægsta stigi á GCS-skala (Glasgow Coma Scale) var hærra fyrir forðatöflurnar (7 klukkustundir [IQR 4,9-11] samanborið við 3,8 klukkustundir [IQR 2,4-5,7], $p < 0,001$). Miðgildi tíma fram að hámarks hjartsláttartíðni var hærra fyrir forðatöflurnar (9 klukkustundir [IQR 3-12] samanborið við 2,5 klukkustundir [IQR 1,5-5], $p = 0,01$). Miðgildi tíma fram að bata á sefun var hærra fyrir forðatöflurnar (20 klukkustundir [IQR 12-39] samanborið við 12 klukkustundir [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). Miðgildi tíma þar sem þörf var á barkaþræðingu var hærra fyrir forðatöflurnar (47 klukkustundir samanborið við 17 klukkustundir, $p = 0,04$). Skammtar quetiapíns sem teknir voru inn af forðatöflum voru stærrar en skammtar quetiapíns af skjótvirkum töflum en við ofskömmun var sefun og hraðtaktur svipaður við notkun quetiapíns í forðatöflum og skjótvirkum töflum. Seinkað frásög og minnkuð hámarksþéttni í sermi í kjölfar inntöku á forðatöflum gæti útskýrt þetta.

Þessar upplýsingar skulu því koma fram í kafla 4.9 „Ofskömmun“ í lyfjaupplýsingum quetiapíns með forðaverkun.

LMS fann einnig grein (*Rauber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*) sem tiltók sex tilvika ofskömmtunar quetiapíns í forðatöflum með myndun gornhnykkla (benzoar steina). Í þessum tilvikum náðist að fjarlægja gornhnykkla vegna lyfja með magasjá hjá öllum sjúklingum án fylgikvilla, en það reyndist erfitt vegna sérstakrar „hlaupkenndrar-klistraðrar-deigkenndrar“ áferðar steinmyndunarinnar. Höfundarnir ályktuðu að íhuga skuli hugsanlega gornhnykklamyndun vegna lyfja í kjölfar ofskömmtunar quetiapíns forðataflna, þar sem það gæti haft áhrif á bráðameðhöndlun sjúklunga.

LMS telur að þessar upplýsingar skuli koma fram í kafla 4.9 „Ofskömmun“ í lyfjaupplýsingum quetiapíns með forðaverkun. Á grundvelli athugasemda frá viðkomandi aðildarríkjum hafa ráðleggingar vegna SmPC verið aðlagðar.

Þessu til viðbótar og eftir lokadagsetningu fyrir gögn, 31. júlí 2017, gerði markaðsleyfishafi frumlyfs mat á ræsimerkjum um öryggi vegna lyfjaútbrotá með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem leiddi til beiðni um heildarendurskoðun í bráðabirgðamatsskýrslu (PAR). Á grundvelli endurskoðunarinnar lagði LMS til að DRESS yrði bætt við kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) og við kafla 4 í fylgiseðlinum. Við leit markaðsleyfishafans fundust 19 tilvik, meðtalið 1 úr klínískri rannsókn hjá börnum og 5 úr birtum vísindagreinum. Tvö þeirra voru vegna sýndareitlaæxla og voru ekki skoðuð frekar. Sum tilvik var hægt að útiloka þar sem líklegri skýringar voru staðfestar (t.d. samhliða lyfjagjöf) eða að sjúkdómsgreining var ekki samrýmanleg við DRESS. Byggt á mati þessarar endurskoðunar voru 3 lykiltílvik af DRESS staðfest sem benda til mögulegs orsakasambands quetiapíns og DRESS. Í öllum þremur tilvikum var tilkynnt um að einkenni hurfu þegar notkun lyfsins (quetiapíns) var hætt og í einu tilviki var tilkynnt um að einkenni komu aftur þegar notkun quetiapíns var hafin á ný. Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir quetiapín inniheldur þegar upplýsingar um alvarleg húðviðbrögð (SCAR), en ekki um DRESS. Líkandi eru að minnsta kosti trúverðug um að DRESS geti tengst quetiapíni og þessar upplýsingar skulu koma fram í kafla 4.8 „Hugsanlegar aukaverkanir“ í Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC).

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir quetiapín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda quetiapín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda quetiapín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Eftirfarandi breytingar á lyfjaupplýsingunum lyfja sem innihalda virka efnið quetiapín og quetiapín **með forðaverkun** eru ráðlagðar (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.8

Í tengslum við meðferð með quetiapíni hefur verið tilkynnt um alvarleg húðviðbrögð (SCAR), þar með talið Stevens-Johnson heilkenni (SJS), eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)

Eftirfarandi aukaverkun skal bætt við undir líffæraflokkuninni „Húð og undirhúð“ með tíðni „tíðni ekki þekkt“:

Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)

Fylgiseðill

Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS). Útbreidd útbrot, hár líkamshiti, hækkun lífrarensíma, óeðlileg blóðmynd (fjölgun rauðkyrninga), stækkun eitla og áhrif á önnur líffæri (lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum sem er einnig þekkt sem DRESS eða ofnæmnisheilkenni vegna lyfja). Hættu að nota quetiapín ef þú færð þessi einkenni og hafðu samband við lækinn eða leitaðu lækniástoðar tafarlaust

Eftirfarandi breytingar á lyfjaupplýsingum sem innihalda **eingöngu** quetiapín **með forðaverkun** eru ráðlagðar (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður):

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.9 Ofskömmtun

Bæta skal við eftirfarandi texta:

[..]

„Við ofskömmtun quetiapíns með forðaverkun kemur fram seinkun á hámarki sefunar og hámarks hjartsláttartíðni og lengri batatími samanborið við ofskömmtun quetiapíns með venjulegri verkun.“

„Við ofskömmtun quetiapíns með forðaverkun hefur verið tilkynnt um myndun gornhykkla í maga (benzoar steina) og viðeigandi myndgreining er ráðlögð til sjúkdómsgreiningar til að leiðbeina um frekari meðhöndlun sjúklings.“

Gornhykkjar af völdum lyfja hafa í sumum tilvikum verið fjarlægðir með magasjá með góðum árangri“.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í apríl 2018
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	9. júní 2018
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	8. ágúst 2018