

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della
Autorizzazione(i) all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del PRAC sullo PSUR(s) per quetiapina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

La ricerca nella letteratura effettuata dal brandleader AstraZeneca, ha identificato una pubblicazione (*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*) che mostrava un picco ritardato della sedazione, un recupero ritardato dalla sedazione e una durata più lunga dell'intubazione per il sovradosaggio con quetiapina XR rispetto alla quetiapina IR. Questo effetto è scomparso quando i pazienti **coinvolti** hanno ingerito anche altri medicinali sedativi.

Il tempo mediano al più basso Glasgow Coma Scale (GCS) era più lungo per XR (7 ore [IQR 4.9-11] rispetto a 3.8 ore [IQR 2.4-5.7], $p<0.001$). Il tempo mediano all'impulso del picco era maggiore per XR (9 ore [IQR 3-12] rispetto a 2.5 ore [IQR 1.5-5], $p=0.01$). Il tempo mediano di recupero dalla sedazione è stato più lungo per XR (20 ore [IQR 12-39] rispetto a 12 ore [IQR 5.5-22], $p<0.05$). La durata mediana d'intubazione è stata più lunga per XR, (47 ore rispetto a 17ore, $p=0.04$). Le dosi ingerite per quetiapina XR sono state più alte rispetto a quetiapina IR ma il grado di sedazione e la tachicardia sono state simili per quetiapina XR e IR in sovradosaggio. L'assorbimento ritardato e il picco ridotto delle concentrazioni sieriche, a seguito delle ingestioni di XR, potrebbero spiegare questo.

Pertanto, questa informazione deve essere riportata nelle informazioni del prodotto al paragrafo 4.9 'Sovradosaggio' di quetiapina XR.

Inoltre, l' LMS (Lead Member State) ha identificato un articolo da (*Rauber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*) il quale ha incluso sei casi di sovradosaggio con quetiapina XR con la formazione di bezoario. In questi casi la rimozione gastroscopica del bezoario farmaco indotto, è stata ottenuta senza complicazioni in tutti i pazienti, nonostante la difficoltà causata dalla particolare consistenza della concrezione "gelatinosa-appiccicosa-pastosa". Gli autori sono arrivati alla conclusione che a seguito di un sovradosaggio di quetiapina XR, deve essere considerata la possibilità di formazione del bezoario farmaco indotto, poiché questo può influenzare la gestione in acuto del paziente.

L' LMS considera che questa informazione deve essere riportata nelle informazioni del prodotto al paragrafo 4.9 'Sovradosaggio' di quetiapina XR. Sulla base dei commenti degli stati membri coinvolti, le raccomandazioni per l'RCP devono essere adeguate.

Inoltre, dopo la data di "lock point" del 31 Luglio 2017, il brandleader titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha validato un segnale di sicurezza per l'Eruzione da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS) che ha portato alla richiesta di una revisione cumulativa nel PAR. Sulla base della revisione, l'LMS ha proposto di aggiungere DRESS al paragrafo 4.8 dell'RCP e al paragrafo 4 del FI. La ricerca del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha prodotto un totale di 19 casi di cui 1 da uno studio clinico pediatrico e 5 dalla letteratura. Due di questi casi riguardavano lo Pseudolinfoma e non sono stati ulteriormente revisionati. Alcuni casi potrebbero essere esclusi poiché le spiegazioni più plausibili sono state identificate (es: trattamento concomitante) o le diagnosi non erano compatibili con la DRESS. Sulla base di questa revisione, 3 casi chiave di DRESS sono stati identificati, i quali suggeriscono una possibile correlazione causale con quetiapina per la DRESS. Tutti e tre i casi hanno mostrato un "dechallenge" positivo (quetiapina) e in un caso è stato mostrato un "rechallenge" positivo con quetiapina. L' RCP di quetiapina include già le informazioni relative alle SCAR, ma non alla DRESS. La DRESS potrebbe essere correlata alla quetiapina con una

plausibilità almeno ragionevole e questa informazione deve essere riportata al paragrafo 4.8 Effetti Indesiderati dell' RCP.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche fatte dal PRAC.

Motivazioni per la variazione ai termini dell'Autorizzazione(i) all'Immissione in Commercio.

Sulla base delle conclusioni scientifiche per quetiapina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio-rischio del medicinale(i) contenente quetiapina resti invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

La posizione del CMDh è che l' 'autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questo singolo PSUR deve essere modificata. Nella misura in cui altri medicinali contenenti quetiapina fossero attualmente autorizzati nell' UE o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione in UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione la presente posizione del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni del prodotto del medicinale(i) autorizzato a livello nazionale

Le seguenti modifiche alle informazioni del prodotto del medicinale contenenti il principio attivo quetiapina e quetiapina **XR** sono state raccomandate (il nuovo testo sottolineato e in grassetto, il testo eliminato ~~barrato~~):

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Paragrafo 4.8

Reazioni cutanee avverse severe (SCARs), che includono la sindrome di Stevens Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET), eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sono state riportate in associazione al trattamento con quetiapina

La seguente reazione(i) avversa deve essere aggiunta sotto la SOC 'Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo' con frequenza 'non nota':

Eruzione da farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS)

Foglio Illustrativo

Eruzione da farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS). Eruzione diffusa, elevata temperatura corporea, innalzamento degli enzimi epatici, anomalie del sangue (eosinofilia), ingrossamento dei linfonodi e coinvolgimento di altri organi corporei (Eruzione da farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici noti anche come DRESS o sindrome da ipersensibilità al farmaco). Smetta di usare <quetiapina> se sviluppa questi sintomi e contatti il medico o chieda immediatamente assistenza medica

Le seguenti modifiche alle informazioni del prodotto o ai medicinali contenenti **solo** Quetiapina **XR** sono raccomandate (il nuovo testo sottolineato e in grassetto, il testo eliminato ~~barrato~~):

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Paragrafo 4.9 Sovradosaggio

Un testo deve essere aggiunto come di seguito:

[..}

"In caso di sovradosaggio con quetiapina a rilascio prolungato XR c'è un picco di sedazione ritardato, un' impulso di picco e un recupero ritardato rispetto al sovradosaggio di quetiapina a rilascio immediato IR."

"Nel caso di sovradosaggio di quetiapina a rilascio-prolungato è stata riportata la formazione di un bezoario gastrico e perciò è raccomandata un'appropriata diagnostica per immagini al fine di guidare ulteriormente la gestione del paziente. In alcuni casi è stata eseguita con successo la rimozione endoscopica del bezoario farmaco indotto".

Allegato III

Tempistica per l'implementazione di questo parere

Tempistica per l'implementazione di questa posizione

| | |
|--|---------------------------|
| Adozione del parere del CMDh: | Aprile 2018 riunione CMDh |
| Invio alle Autorità Nazionali Competenti delle traduzioni degli allegati relative al parere: | 9 Giugno 2018 |
| Implementazione della posizione da parte degli Stati Membri (deposito della variazione da parte del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio): | 8 Agosto 2018 |