

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal quetiapine, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

It-tfittxija fil-letteratura mwettqa mill-*brand leader* AstraZeneca, identifikat pubblikazzjoni (*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*) li wriet dewmien fis-sedazzjoni massima, dewmien fl-irkupru mis-sedazzjoni u dewmien itwal tal-intubazzjoni għal doża eċċessiva b'XR quetiapine meta mqabbel ma' IR quetiapine. Dan l-effett telaq meta kienu inklużi pazjenti li kienu belgħu wkoll mediċini sedattivi oħra.

Il-ħin medjan għall-Iskala ta' Koma ta' Glasgow (*Glasgow Coma Scale, GCS*) l-iktar baxxa kien itwal għal XR (7 sigħat [IQR 4.9-11] meta mqabbel ma' 3.8 sigħat [IQR 2.4-5.7], $p < 0.001$). Il-ħin medjan sal-polz massimu kien itwal għal XR (9 sigħat [IQR 3-12] meta mqabbel ma' sagħtejn u nofs [IQR 1.5-5], $p = 0.01$). Il-ħin medjan sal-irkupru minn sedazzjoni kien itwal għal XR (20 siegħa [IQR 12-39] meta mqabbel ma' 12-il siegħa [IQR 5.5-22], $p < 0.05$). It-tul medjan tal-intubazzjoni kien itwal għal XR, (47 siegħa meta mqabbel ma' 17-il siegħa, $p = 0.04$). Id-dożi mehuda għal quetiapine XR kienu oġġla milli għal quetiapine IR iżda l-grad ta' sedazzjoni u takikardija kien simili għal dożi eċċessivi ta' quetiapine XR u IR. Dan jista' jiġi spjegat minn dewmien fl-assorbiment u tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet massimi fis-serum wara ingestjoni XR.

Għalhekk, din l-informazzjoni għandha tiġi riflessa fis-sezzjoni 4.9 "Doża eċċessiva" tal-informazzjoni dwar il-prodott ta' quetiapine XR.

Barra minn hekk, l-LMS identifikat artiklu minn (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec; 51(10):937-40*) li inkluda sitt każijiet ta' doża eċċessiva b'quetiapine XR b'formazzjoni ta' beżoar. F'dawn il-każijiet twettqet tneħħija ta' farmakobeżoar gastrokopiku mingħajr kumplikazzjonijiet fil-pazjenti kollha, iżda din kienet diffiċli minħabba l-konsistenza partikolari f'"forma ta' pejst ġelatinuż li jwaħħal" tal-konkrezjoni. L-awturi kkonkludew li għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà ta' formazzjoni ta' farmakobeżoar wara doża eċċessiva ta' quetiapine XR, peress li din tista' tinfluwenza ġestjoni akuta tal-pazjenti.

L-LMS tikkunsidra li din l-informazzjoni għandha tiġi riflessa fis-sezzjoni 4.9 "Doża eċċessiva" tal-informazzjoni dwar il-prodott ta' quetiapine XR. Ir-rakkomandazzjonijiet għall-SmPC ġew aġġustati abbażi tal-kummenti mill-Istati Membri kkonċernati.

Barra minn hekk, wara l-punt ta' mblukkar tad-data (*data lock point*) tal-31 ta' Lulju 2017, il-*brand leader* MAH ivvalida sinjal ta' sigurtà għal Raxx dovut għall-Mediċina b'Esinofilja u Sintomi Sistemici (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*) li wassal għal talba għal reviżjoni kumulattiva fil-PAR. Abbażi tar-reviżjoni, l-LMS tipproponi li DRESS jiżdied mas-sezzjoni 4.8 tal-SPC u s-sezzjoni 4 tal-fuljett ta' tagħrif. It-tfittxija tal-MAH ipproduċiet total ta' 19-il każ inkluż wieħed minn prova klinika pedjatrika u 5 mil-letteratura. Tnejn minn dawn il-każijiet ikkonċernaw Pseudolinfoma u ma ġewx eżaminati aktar. Xi każijiet jistgħu jiġu esklużi minħabba li kienu identifikati spjegazzjonijiet aktar plawżibbli (eż. medikazzjoni konkomitanti) jew dijanjożi mhux kompatibbli ma' DRESS. Abbażi tal-valutazzjoni ta' din ir-reviżjoni kienu identifikati 3 każijiet ewlenin ta' DRESS li jissuġġerixxu relazzjoni kawżali possibbli ma' quetiapine għal DRESS. Il-tliet każijiet kollha rrappurtaw irtirar pożittiv (quetiapine) u f'każ wieħed kien irrappurtat riesponiment pożittiv b'quetiapine. L-SmPC ta' quetiapine diġà jinkludi informazzjoni dwar *Severe cutaneous adverse reactions* (SCAR), iżda mhux DRESS. DRESS jista' jkun relatat ma' quetiapine b' tal-inqas plawżibbiltà raġonevoli u din l-informazzjoni għandha tiġi riflessa fis-sezzjoni 4.8 Effetti mhux mixtieqa tal-SmPC.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal quetiapine s-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom quetiapine mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom quetiapine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Il-bidliet li ġejjin għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva quetiapine u quetiapine **XR** huma rakkomandati (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, test imħassar ~~ingassat~~):

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.8

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji tal-ġilda (Severe cutaneous adverse reactions SCARs), fosthom is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekroliżi epidermali tossika (toxic epidermal necrolysis, TEN), reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) f'assoċjazzjoni ma' kura b'quetiapine.

Ir-reazzjoni(jiet) avversa(avversi) li ġejja(ġejjin) għandha(għandhom) tiżdied/jiżdiedu taħt I-SOC (*Skin and subcutaneous tissue disorders*) “Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda” bi frekwenza “mhux magħrufa”:

Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms DRESS)

Fuljett ta' Tagħrif

Raxx dovut għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom, DRESS*). Raxx mifrux, temperatura tal-ġisem għolja, żieda fl-enzimi tal-fwied, anormalitajiet tad-demem (eosinofilja), nodi limfatiċi mkabbra u involviment ta' organi oħra tal-ġisem (Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici) Raxx dovut għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici magħrufa wkoll bħala DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-mediċina). Iegaf uża <quetiapine> jekk tiżviluppa dawn is-sintomi u kkuntattja lit-tabib tiegħek jew fittex attenzjoni medika minnufih

Il-bidliet li ġejjin għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom Quetiapine **XR** biss huma rakkomandati (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, test imħassar ~~ingassat~~):

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.9 - Doża eċċessiva

Għandu jiżdied dan it-test li ġej:

[..]

“F'każ ta' doża eċċessiva b'quetiapine li jerħi l-mediċina bil-mod, ikun hemm dewmien fis-sedazzjoni massima u dewmien fl-irkupru meta mqabbel ma' doża eċċessiva ta' IR Quetiapine.”

“F'każ ta' doża eċċessiva ta' quetiapine li jerħi l-mediċina bil-mod, ġiet irrappurtata formazzjoni ta' beżoar gastriku u huma rakkomandati immaġnijiet dijanjosiċi xierqa biex tiġi ggwidata aktar il-ġestjoni tal-pazjenti.

F'xi kazijiet twettqet b'suċċess tneħħija ta' farmakobeżoar endoskopiku.

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' April 2018
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	9 ta' Ġunju 2018
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	8 ta' Awwissu 2018