

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor quetiapine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Een literatuuronderzoek uitgevoerd door de marktleider AstraZeneca, heeft een publicatie geïdentificeerd (*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*) die vertraagde pieksedatie, vertraagd herstel van sedatie en langere duur van intubatie bij overdosering met quetiapine XR aantoonde in vergelijking met quetiapine IR. Dit effect verdween wanneer patiënten **werden geïnccludeerd die** ook andere geneesmiddelen hadden ingenomen die sederend werken.

De mediane tijd tot de laagste Glasgow Coma Schaal (GCS) was langer voor XR (7 uur [IQR 4,9-11] versus 3,8 uur [IQR 2,4-5,7], $p < 0,001$). De mediane tijd tot piekheartslag was groter voor XR (9 uur [IQR 3-12] versus 2,5 uur [IQR 1,5-5], $p = 0,01$). De mediane tijd tot herstel van sedatie was langer voor XR (20 uur [IQR 12-39] versus 12 uur [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). De mediane duur van intubatie was langer voor XR (47 uur in plaats van 17 uur, $p = 0,04$). De ingenomen dosis was hoger voor quetiapine XR dan voor quetiapine IR, maar de mate van sedatie en tachycardie was vergelijkbaar voor een overdosis met quetiapine XR en IR. Een vertraagde absorptie en verlaagde piekserumconcentraties na XR-ingestie kunnen dit verklaren.

Daarom zou deze informatie moeten worden weergegeven in rubriek 4.9 'Overdosering' van de productinformatie voor quetiapine XR.

Het literatuuroverzicht identificeerde ook een artikel (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). Dec 2013;51(10):937-40*) waarin zes gevallen werden genoemd van een overdosis met quetiapine XR met vorming van bezoar. In deze gevallen werd de gastroscopische verwijdering van farmacobezoar bij alle patiënten zonder complicaties uitgevoerd, maar het was moeilijk vanwege de specifieke "geleiachtige-kleverige-pastei-achtige" consistentie van de klont. De auteurs concludeerden dat er rekening moet worden gehouden met de mogelijke vorming van farmacobezoar na een overdosering met quetiapine XR, omdat dit de acute behandeling van de patiënt kan beïnvloeden.

Het literatuuroverzicht beschouwt dat deze informatie moet worden weergegeven in rubriek 4.9 'Overdosering' van de productinformatie voor quetiapine XR. Op basis van de opmerkingen van betrokken lidstaten, werden de aanbevelingen voor de SmPC aangepast.

Bovendien valideerde de marktleidende vergunninghouder voor het in de handel brengen (*Marketing Authorisation Holder, MAH*), na het data lock point op 31 juli 2017, een veiligheidssignaal voor geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*) wat heeft geleid tot het verzoek om een cumulatieve herziening van de PAR. Op basis van de beoordeling, stelt het literatuuroverzicht voor om DRESS toe te voegen aan rubriek 4.8 van de SmPC en rubriek 4 van de bijsluiter. De zoekopdracht van de MAH leverde in totaal 19 gevallen op, inclusief 1 van een pediatrisch klinisch onderzoek en 5 uit de literatuur. Twee van deze gevallen betroffen pseudolymfoma en werden niet verder beoordeeld. Sommige gevallen konden worden uitgesloten, omdat er meer plausibele verklaringen werden gevonden (bijv. gelijktijdige medicatie) of diagnose niet compatibel met DRESS. Op basis van de evaluatie van dit overzicht, werden er 3 belangrijke gevallen van DRESS geïdentificeerd die een mogelijk oorzakelijk verband suggereren tussen het gebruik van quetiapine en DRESS. Alle drie gevallen meldten positieve dechallenge (quetiapine) en in één geval werd een positieve rechallenge met quetiapine gemeld. De SmPC van quetiapine bevat reeds informatie over ernstige cutane bijwerkingen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR), maar niet over DRESS. Het is redelijk plausibel dat DRESS

mogelijk gerelateerd is aan quetiapine en deze informatie moet worden weergegeven in rubriek 4.8 'Bijwerkingen' van de SmPC.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor quetiapine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) quetiapine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die quetiapine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof(fen) quetiapine en quetiapine XR bevatten (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld in verband met de behandeling met quetiapine

De volgende bijwerkingen zouden moeten worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse 'Huid- en onderhuidaandoeningen' met een frequentie 'niet bekend':

Geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Bijsluiter

Geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS). Uitgebreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur, verhogingen van leverenzymen, toename van bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere organen (geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen ook bekend als DRESS of geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom). Stop met het gebruik van quetiapine als u deze verschijnselen krijgt en neem contact op met uw arts of zoek onmiddellijk medische hulp.

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie van geneesmiddelen die enkel de werkzame stof quetiapine XR bevatten (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.9 Overdosering

Een tekst zou als volgt moeten worden toegevoegd:

[..]

“In geval van overdosering met quetiapine met verlengde afgifte is er een vertraagde pieksedatie en piekhartslag en een verlengd herstel in vergelijking met een overdosis met quetiapine IR.”

“In geval van een overdosering met quetiapine met verlengde afgifte, is er vorming van gastrische bezoar gemeld en passende diagnostische beeldvorming wordt aanbevolen om de behandeling van de patiënt te bepalen.

De endoscopische verwijdering van farmacobezoar is in sommige gevallen met succes uitgevoerd.”

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	April 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	09/06/2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	08/08/2018