

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endringen i vilkårene for
markedsføringstillatelse(n)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for kvetiapin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Litteratursøk utført av AstraZeneca, identifiserte en publisasjon (*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*) som viste forsinket maksimal sedasjon, forsinket oppvåkning fra sedasjon og lenger intubasjonsvarighet ved overdosering av kvetiapin med forlenget frisetting (XR), sammenlignet med kvetiapin med umiddelbar frisetting (IR). Denne effekten forsvant når det ble inkludert pasienter som også hadde tatt andre sedative legemidler.

Median tid til laveste måling på Glasgow Coma Scale (GCS) var lengre med XR (7 timer [IQR 4,9-11] vs. 3,8 timer [IQR 2,4-5,7], $p < 0,001$). Median tid til maksimal puls var større med XR (9 timer [IQR 3-12] vs. 2,5 timer [IQR 1,5-5], $p = 0,01$). Median tid til oppvåkning fra sedasjon var lenger med XR (20 timer [IQR 12-39] vs. 12 timer [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). Median intubasjonsvarighet var lenger med XR (47 timer vs. 17 timer, $p = 0,04$). Inntatte doser med kvetiapin XR var høyere enn for kvetiapin IR, men graden av sedasjon og takykardi var tilsvarende ved overdosering av kvetiapin XR og IR. Dette kan forklares med forsinket absorpsjon og redusert maksimal serumkonsentrasjon etter inntak av kvetiapin XR.

Denne informasjonen skal reflekteres i pkt. 4.9 «Overdosering» i produktinformasjonen for kvetiapin med forlenget frisetting.

PSUR-utredning (LMS) identifiserte også en artikkel (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*) som omtalte seks tilfeller av overdosering med kvetiapin XR med dannelse av besoar. Hos alle disse pasientene ble fjerning av farmakobesoar med gastroskopi utført uten komplikasjoner, men massens gelatinøse, klebrige og deigaktige konsistens gjorde det vanskelig. Forfatterne konkluderte med at muligheten for dannelse av farmakobesoar etter overdosering med kvetiapin XR bør tas hensyn til, da dette kan påvirke akutthåndteringen av pasienter.

LMS mener at denne informasjonen skal reflekteres i pkt. 4.9 «Overdosering» i produktinformasjonen for kvetiapin XR. Anbefalinger for preparatomtalen har blitt tilpasset basert på kommentarer fra berørte land (CMS).

I tillegg bekreftet AstraZeneca et sikkerhetssignal om legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) etter utløpet av PSUR-intervallet (Data Lock Point) 31. juli 2017. Dette førte til forespørsel om en kumulativ gjennomgang i den foreløpige evalueringsrapporten (PAR). Basert på denne gjennomgangen foreslår LMS at DRESS inkluderes i preparatomtalens pkt. 4.8 og i pakningsvedleggets avsnitt 4. AstraZenecas søk viste totalt 19 tilfeller, inkludert ett tilfelle fra en pediatrisk, klinisk studie og fem tilfeller fra litteraturen. To av disse tilfellene gjaldt pseudolymfom og ble ikke undersøkt videre. Enkelte tilfeller kunne ekskluderes, da mer plausible forklaringer ble identifisert (f.eks. samtidig legemiddelbruk) eller diagnosen ikke var forenlig med DRESS. Basert på vurdering av denne gjennomgangen ble tre nøkkeltilfeller av DRESS identifisert som tyder på en mulig årsakssammenheng mellom kvetiapin og DRESS. Alle de tre tilfellene rapporterte positiv seponering (dechallenge, kvetiapin), og i ett tilfelle ble positiv provokasjon med kvetiapin (rechallenge) rapportert. Preparatomtalen for kvetiapin inkluderer allerede informasjon om alvorlige hudreaksjoner (SCARs), men ikke DRESS. Det er en rimelig mulighet for at DRESS kan være forbundet med kvetiapin og denne informasjonen bør reflekteres i preparatomtalens pkt. 4.8 «Bivirkninger».

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for kvetiapin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder kvetiapin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder kvetiapin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelseter tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene til legemidler som inneholder virkestoffet kvetiapin og kvetiapin med forlenget frisetting (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~):

Preparatomtale

- Pkt. 4.8

Alvorlige hudreaksjoner (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert i forbindelse med kvetiapinbehandling.

Følgende bivirkning bør legges til under organklasserettet (SOC) «Hud- og underhudssykdommer» med frekvens «ikke kjent»:

Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 4

Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).

Utbredt utslett, høy kroppstemperatur, forhøvede leverenzzymer, endringer i blodet (økt antall hvite blodceller, eosinofili), forstørrede lymfeknuter og påvirkning av andre organer (legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer, også kjent som DRESS eller hypersensitivitetssyndrom). Dersom du utvikler disse symptomene, skal du slutte å ta <kvetiapin> og kontakte lege eller oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene kun til legemidler som inneholder virkestoffet kvetiapin med forlenget frisetting (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~):

Preparatomtale

- Pkt. 4.9 Overdosering

Følgende tekst bør legges til:

[..]

«Ved overdosering med kvetiapin med forlenget frisetting er det sett forsinket maksimal sedasjon og maksimal puls og forlenget oppvåkning, sammenlignet med overdosering med kvetiapin med umiddelbar frisetting.»

«Ved overdosering med kvetiapin med forlenget frisetting er det rapportert om besværdannelse i magesekken. Egnet bildediagnostikk anbefales for å veilede videre pasientbehandling. I noen tilfeller er endoskopisk fjerning av farmakobesværd utført, med godt resultat.»

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

| | |
|---|----------------------|
| Godkjenning av CMDh-vedtak: | April 2018 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 09.06.2018 |
| Medlemslandene implementerer vedtaket (innehaver(e) av markedsføringstillatelse(r) sender inn endringsøknad): | 08.08.2018 |