

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

## Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para quetiapina, as conclusões científicas são as seguintes:

A pesquisa de literatura realizada pela AstraZeneca (líder da marca) identificou uma publicação (*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*) que demonstrou atraso no pico de sedação, atraso na recuperação após sedação e maior duração de intubação por sobredosagem com quetiapina de libertação prolongada (SR), quando comparada com quetiapina de libertação imediata (IR). Esse efeito desapareceu quando os doentes incluídos também tinham administrado outros fármacos sedativos.

O tempo mediano para atingir o valor mais baixo da Escala de coma de Glasgow (ECG) foi superior para quetiapina SR (7 horas [IQR 4.9-11] *versus* 3,8 horas [IQR 2.4-5.7],  $p<0.001$ ). O tempo mediano para o pico de concentração foi superior para quetiapina SR (9 horas [IQR 3-12] *versus* 2,5 horas [IQR 1.5-5],  $p=0.01$ ). O tempo mediano para a recuperação da sedação foi superior para quetiapina SR (20 horas [IQR 12-39] *versus* 12 horas [IQR 5.5-22],  $p<0.05$ ). A duração mediana de intubação foi superior para quetiapina SR (47 horas *versus* 17 horas,  $p=0.04$ ). As doses administradas para quetiapina SR foram superiores do que para quetiapina IR, mas o grau de sedação e taquicardia foi semelhante tanto na sobredosagem com quetiapina SR como na sobredosagem com quetiapina IR. O atraso na absorção e o pico de concentrações séricas reduzido após administração de quetiapina SR pode explicar isto.

Desta forma, esta informação deve estar refletida na secção 4.9 “Sobredosagem” das informações de produto da quetiapina SR.

O Estado-Membro líder (EML) também identificou um artigo (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*) que incluiu seis casos de sobredosagem com quetiapina SR com formação de benzoar. Nestes casos foi realizada em todos os doentes a remoção do farmacobenzoar por gastroscopia, sem complicações, mas foi difícil devido à consistência particular do cálculo do tipo “gelatinoso-pegajoso-pastoso”. Os autores concluíram que deve ser considerada a possibilidade de formação de farmacobenzoar após sobredosagem com quetiapina SR, pois pode influenciar o tratamento agudo do doente.

O EML considera que esta informação deve estar refletida na secção 4.9 “Sobredosagem” da informação de produto da quetiapina SR. Com base nos comentários dos Estados-Membro envolvidos, as recomendações para o RCM foram ajustadas.

Adicionalmente, após o final do período abrangido pelo RPS (*data lock point*) a 31 de julho de 2017, o titular de AIM líder da marca validou um sinal de segurança para Erupção Cutânea Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (ECMESS) que conduziu ao pedido de revisão cumulativa no relatório periódico de avaliação. Com base na revisão, o EML propõe adicionar a reação adversa ECMESS à secção 4.8 do RCM e secção 4 do FI. A pesquisa dos titulares de AIM gerou um total de 19 casos incluindo 1 caso de um ensaio clínico pediátrico e 5 casos de literatura. Dois destes casos diziam respeito a Pseudolinfoma e não foram revistos. Alguns casos puderam ser excluídos pois foram identificadas explicações mais plausíveis (p.ex. medicação concomitante) ou diagnóstico não compatível com ECMESS. Com base na avaliação desta revisão, foram identificados 3 casos importantes de ECMESS, sugerindo uma possível relação causal com quetiapina para ECMESS. Nos três casos foi notificada remissão da reação após suspensão da administração de quetiapina e num dos casos foi reportada recidiva após reintrodução da quetiapina. O RCM da quetiapina já inclui informação sobre reações adversas cutâneas graves, mas não sobre ECMESS. A ECMESS pode estar relacionada com a quetiapina com uma

plausibilidade razoável e esta informação deve estar refletida na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” do RCM

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

### **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no Mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a quetiapina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) quetiapina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm quetiapina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

As seguintes alterações à informação de produto dos medicamentos que contêm a substância ativa quetiapina e quetiapina **SR** são recomendadas (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

#### Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.8

**Reações adversas cutâneas graves (RACGs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (ECMESS) foram notificados em associação ao tratamento com quetiapina**

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas na classe de sistema de órgãos “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” com a frequência “desconhecido”:

**Erupção Cutânea Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (ECMESS)**

#### Folheto Informativo

**Erupção Cutânea Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (ECMESS). Erupção na pele generalizada, temperatura corporal elevada, elevações das enzimas do fígado, alterações sanguíneas (eosinofilia), gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos (Erupção Cutânea Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos também é conhecida como ECMESS ou síndrome de hipersensibilidade medicamentosa). Pare de tomar quetiapina se tiver estes sintomas e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente.**

As seguintes alterações à informação de produto dos medicamentos que contêm **apenas** quetiapina **SR** são recomendadas (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

#### Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.9 Sobredosagem

Deve ser adicionada a seguinte informação:

(...)

**“Em caso de sobredosagem com quetiapina de libertação prolongada existe um atraso no pico de sedação e pico de concentração, e recuperação prolongada, quando comparado com a sobredosagem com quetiapina de libertação imediata (IR).”**

**“Em caso de sobredosagem com quetiapina de libertação prolongada, foi notificada a formação de bezoar gástrico e é recomendado o diagnóstico imagiológico adequado para orientar o tratamento do doente.**

**A remoção endoscópica do farmacobezoar tem sido realizada com sucesso em alguns casos”.**

**Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

### **Calendário para a implementação da presente posição**

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de abril de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	9 de junho de 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	8 de agosto de 2018