

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru quetiapină, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

În documentarea din literatură realizată de liderul de produs AstraZeneca, a fost identificată o publicație (*Taylor and Gaudins 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*) care a arătat prelungirea perioadei cu nivel maxim de sedare, a timpul de recuperare după sedare și durată mai mare a perioadei de intubare pentru supradozaj cu quetiapină XR comparativ cu quetiapină IR. Acest efect a dispărut când pacienții care au fost incluși luaseră și alte medicamente sedative.

Timpul mediu până la cel mai mic scor Glasgow (GCS) a fost mai mare pentru XR (7 ore [IQR 4,9 – 11] vs 3,8 ore [IQR 2,4 – 5,7], $p < 0,001$). Timpul median până la valoarea maximă a pulsului a fost mai mare pentru XR (9 ore [IQR 3-12] vs 2,5 ore [IQR 1,5 - 5], $p = 0,01$). Timpul median până la recuperarea după sedare a fost mai mare pentru XR (20 de ore [IQR 12-39] vs 12 ore [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). Durata mediană de intubare a fost mai mare pentru XR (47 ore vs 17 ore, $p = 0,04$). Dozele de quetiapină XR ingerate au fost mai mari decât cele de quetiapină IR, dar nivelul de sedare și tahicardie a fost similiar în cazul supradozajului cu quetiapină XR și IR. Întârzierea absorbției și reducerea concentrațiilor serice maxime după administrarea orală de quetiapină XR ar putea explica acest efect.

Astfel, aceste informații trebuie incluse la punctul 4.9 'Supradozaj' din Rezumatul caracteristicilor produsului quetiapină XR.

De asemenea, în sistemul de management al informațiilor (LMS) a fost identificat un articol (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*) care a inclus șase cazuri de supradozaj cu quetiapină XR cu formarea unui bezoar. În toate aceste cazuri, îndepărtarea bezoarului medicamentos prin gastroscopie a fost realizată fără complicații, dar procedura a fost dificilă din cauza consistenței specifice „gelatioasă-lipicioasă-păstoasă” a acestei mase solide. Concluzia autorilor a fost că trebuie avută în vedere posibilitatea formării unui bezoar medicamentos după supradozajul de quetiapină XR, deoarece ar putea influența managementul acut al pacienților.

LMS consideră că aceste informații trebuie incluse la punctul 4.9 'Supradozaj' din Rezumatul caracteristicilor produsului quetiapină XR. Pe baza comentariilor din statele membre afectate, au fost adaptate recomandările pentru modificarea RCP-ului.

În plus, după închiderea bazei de date la 31 iulie 2017, DAPP lider de produs a validat semnalul de siguranță pentru erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptomele sistemice (DRESS) care au condus la cererea de revizuire cumulativă în raportul public de evaluare (RAP). Pe baza acestei revizurii a datelor, LMS propune adăugarea DRESS la punctul 4.8 din RCP și punctul 4 din Prospect. Căutarea DAPP a extras în total 19 cazuri, inclusiv 1 caz dintr-un studiu clinic la copii și adolescenți și 5 din literatură. Două dintre aceste cazuri au avut legătură cu pseudolimfoame și nu au mai fost evaluate în continuare. Unele cazuri au putut fi excluse deoarece au fost identificate explicații mai plauzibile (de ex., medicație concomitentă) sau diagnosticul nu a fost compatibil cu DRESS. Pe baza acestei evaluări, au fost identificate 3 cazuri principale cu DRESS, care sugerează o posibilă relație cauzală între quetiapină și DRESS. În toate cele 3 cazuri a fost raportată întreruperea evenimentului la oprirea administrării (de quetiapină) și într-unul din cazuri a fost raportată reapariția simptomelor la reluarea administrării de quetiapină. RCP-ul pentru quetiapină include deja informațiile referitoare la SCAR, dar nu la DRESS. Există o probabilitate rezonabilă ca DRESS să fie asociat cu quetiapina și această informație trebuie inclusă la punctul 4.8 din RCP „Reacții adverse”.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru quetiapină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin quetiapină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață pentru aceste produse pe baza acestei evaluări unice RAPS. În măsura în care sunt aprobate în prezent în UE și alte medicamente care conțin quetiapină sau vor fi incluse în viitor în procedurile de aprobare în UE, CMDh recomandă ca statele membre în cauză și solicitantul/deținătorii autorizației de punere pe piață să ia în considerare acest punct de vedere din partea CMDh.

Anexa II

Modificări ale informațiilor despre produs pentru produsul/produsele aprobate la nivel național

Sunt recomandate următoarele modificări ale informațiilor despre produs în cazul medicamentelor care conțin substanța activă quetiapină sau quetiapine XR (text nou **subliniat și îngrosat**, text șters tăiat):

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.8

Pe perioada tratamentului cu quetiapină au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Următoarea reacție/Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în clasificarea pe aparate, sisteme și organe 'Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat', cu frecvența 'necunoscută':

Erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Prospect

Erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Erupție cutanată tranzitorie generalizată, temperatură crescută, creșterea valorilor enzimelor hepatice, modificări ale celulelor sangvine (eozinofilie), creșterea ganglionilor limfatici și atingerea altor organe (Erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice care este cunoscută ca DRESS sau sindromul de hipersensibilitate la medicamente). Dacă apar astfel de simptome întrerupeți utilizarea de <quetiapină> și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat consult medical

Sunt recomandate următoarele modificări ale informațiilor despre produs în cazul medicamentelor care conțin doar Quetiapine XR (text nou **subliniat și îngrosat**, text șters tăiat):

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.9 Supradozaj

Trebuie adăugat următorul text:

[..]

"În cazul supradozajului cu quetiapină cu eliberare prelungită, există o întârziere a perioadei de sedare maximă și a perioadei cu puls maxim, precum și prelungirea perioadei de recuperare comparativ cu supradozajul cu quetiapină cu eliberare imediată."

"În cazul supradozajului cu quetiapină cu eliberare prelungită, a fost raportată formarea unui bezoar gastric și se recomandă examene imagistice în scop diagnostic care să conducă tratamentul ulterior."

În unele cazuri a fost efectuată cu succes îndepărtarea endoscopică a bezoarului de cauză medicamentoasă"

Anexa III

Calendar pentru implementarea acestei modificări

Calendar pentru implementarea acestei modificări

Adoptarea poziției CMDh:	Întâlnirea CMDh - aprilie 2018
Transmiterea către autoritățile naționale competente a traducerii anexelor asociate:	9 iunie 2018
Implementarea poziției de către statele membre (depunerea variației de către Deținătorul autorizației de punere pe piață):	8 august 2018