

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för quetiapin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Vid litteratursökning som utfördes av brandleader AstraZeneca hittades en publikation (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 visade på fördröjd maximal sedering, fördröjd återhämtning från sedering och längre varaktighet av intubering vid överdosering med quetiapin XR (långsam frisättning) jämfört med quetiapin IR (omedelbar frisättning). Denna effekt försvann när patienter inkluderades som även hade intagit andra sederande läkemedel.

Mediantiden fram till lägsta poäng i GCS (Glasgow Coma Scale) var längre för XR (7 timmar [IQR (kvartilavstånd) 4,9-11] mot 3,8 timmar [IQR 2,4-5,7], $p < 0,001$). Mediantiden till maximal puls var längre för XR (9 timmar [IQR 3-12] mot 2,5 timmar [IQR 1,5-5], $p = 0,01$). Mediantiden till återhämtning från sedering var längre för XR (20 timmar [IQR 12-39] mot 12 timmar [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). Medianvaraktighet för intubering var längre för XR, (47 timmar mot 17 timmar, $p = 0,04$). De intagna doserna av quetiapin XR var högre än doserna av quetiapin IR men graden av sedering och takykardi var likartad för överdos av quetiapin XR respektive IR. Fördröjd absorption och reducerade maximala serumkoncentrationer efter intag av XR kan förklara detta.

Därför ska denna information återges i avsnitt 4.9 "Överdoser" i produktinformationen till quetiapin XR.

Dessutom hittade LMS (ledande medlemsstat) en artikel (av Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Dec;51(10):937-40)) som innefattade sex fall av överdosering med quetiapin XR med besöarbildning. I dessa fall genomfördes gastrokopiskt avlägsnande av farmakobesoarer utan komplikationer hos alla patienter, men detta var besvärligt på grund av konkrementets speciella "gelatinösa, klibbiga och degiga" konsistens. Författarna drog slutsatsen att risken för farmakobesoarbildning efter en överdos av quetiapin XR bör beaktas, eftersom detta kan påverka den akuta patientbehandlingen.

LMS anser att denna information ska återges i avsnitt 4.9 "Överdoser" i produktinformationen till quetiapin XR. Baserat på kommentarer från berörda medlemsstater har rekommendationerna för produktresumén justerats.

Efter slutdatumet 31 juli 2017 validerade dessutom brandleader MAH en säkerhetssignal för läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) vilket ledde till en begäran om en kumulativ granskning i PAR. Baserat på granskningen föreslår LMS att DRESS läggs till i avsnitt 4.8 i produktresumén och i avsnitt 4 i bipacksedeln. Sökningen som utfördes av innehavaren av godkännandet för försäljning gav totalt 19 fall inklusive 1 från en pediatrik klinisk prövning och 5 från litteraturen. Två av dessa fall gällde pseudolymfom och granskades inte ytterligare. Några fall kunde uteslutas eftersom mer rimliga förklaringar identifierades (t.ex. konkomitant medicinering) eller eftersom diagnosen inte var kompatibel med DRESS. Baserat på bedömningen av denna granskning identifierades 3 nyckelfall av DRESS vilket tyder på ett möjligt orsakssamband mellan quetiapin och DRESS. I samtliga tre fall rapporterades positiv dechallenge (quetiapin) och i ett fall rapporterades en positiv rechallenge med quetiapin. Produktresumén för quetiapin innehåller redan information om svåra hudreaktioner (SCAR), men inte om DRESS. DRESS kan vara relaterat till quetiapin med en åtminstone rimlig sannolikhet och denna information bör återges i avsnitt 4.8 Biverkningar i produktresumén.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för quetiapin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller quetiapin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller quetiapin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavarna av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Följande ändringar i produktinformationen till läkemedel som innehåller den aktiva substansen quetiapin och quetiapin **XR** rekommenderas (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~):

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med quetiapinbehandling

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet "Hud och subkutan vävnad" med frekvensen "ingen känd frekvens":

Läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Bipacksedel

Läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). Utbredda hudutslag, hög kroppstemperatur, förhöjda leverenzymmer, blodavvikelser (eosinofili), förstörade lymfknotor och involvering av andra kroppsorgan (läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom, även känt som DRESS, eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom). Sluta använda quetiapin om du får dessa symtom och kontakta din läkare eller uppsök omedelbart läkare

Följande ändringar i produktinformationen till läkemedel som **enbart** innehåller quetiapin **XR** rekommenderas (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~):

Produktresumé

- Avsnitt 4.9 Överdoser

Följande text ska läggas till:

[..]

"I fall av överdosering med quetiapin med långvarig frisättning ses en fördröjd maximal sedering och maximal puls och förlängd återhämtning jämfört med överdosering av quetiapin IR."

"I fall av överdosering av quetiapin med långvarig frisättning har bildande av gastriska besöarer rapporterats och lämplig diagnostisk avbildning rekommenderas för att ytterligare vägleda patientbehandling."

Endoskopiskt avlägsnande av farmakobesöarer har utförts med framgång i en del fall."

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	April 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	9 juni 2018
Medlemsstaterna implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännandet för försäljning):	8 augusti 2018