

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за кветиапин, научните заключения са както следва:

Прегледът на литературата, направен от компанията AstraZeneca във връзка с водещия продукт, идентифицира публикация (*Taylor и Graudins et al.: Предозирането с кветиапин с удължено освобождаване (XR) е свързано със забавено достигане на пик на токсичност и удължен период на възстановяване в сравнение с предозирание с формата на кветиапин с незабавно освобождаване (IR): ретроспективно кохортно проучване. Клинична токсикология 2017; 5:460. (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*)), която показва забавено достигане на пик на седация, забавено възстановяване от седация и удължена продължителност на интубация при предозирание с кветиапин XR в сравнение с формата с незабавно освобождаване кветиапин IR. Този ефект изчезва, когато включените пациенти също са приели и други седативни лекарства.

Медианата на времето до достигане на най-ниски стойности по Глазгоу скала за оценка на коматозни състояния (Glasgow Coma Scale, GCS) е по-голяма за формата с удължено освобождаване XR (7 часа [IQR 4,9-11] спрямо 3,8 часа [IQR 2,4-5,7], $p < 0,001$). Медианата на времето до достигане на пик на стойността на пулса е по-голяма за XR (9 часа [IQR 3-12] спрямо 2,5 часа [IQR 1,5-5], $p = 0,01$). Медианата на времето до възстановяване от седация е по-голяма за формата XR (20 часа [IQR 12-39] спрямо 12 часа [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). Медианата на продължителността на интубация е по-голяма за XR формата, (47 часа спрямо 17 часа, $p = 0,04$). Приетите дози кветиапин XR са по-високи от тези на кветиапин IR, но степента на седация и тахикардия са сходни при предозирание и на двете форми кветиапин XR и IR. Забавената абсорбция и намалените пикови серумни концентрации след прием на формата с удължено освобождаване XR може да са обяснение за тези факти.

По тази причина, тази информация трябва да бъде отразена в точка 4.9 „Предозирание“ в продуктовата информация на кветиапин XR.

Също така, LMS идентифицира статия (*Raquber-Luthy et al.: Образуване на фармакобезоари в стомаха при предозирание с кветиапин с удължено освобождаване: серия от случаи. Клинична токсикология (Phila). Декември 2013;51(10):937-40 (Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*)), в която са включени шест пациенти с предозирание на кветиапин XR с формиране на безоар. В тези случаи, гастроскопското премахване на безоара е осъществено без усложнения при всички пациенти, но е било затруднено поради особената "лепкава желеобразно-пастообразна" консистенция на материята. Авторите правят заключение, че е възможно образуване на фармакобезоар в следствие на прием на свръхдоза кветиапин XR и това трябва да се има предвид, тъй като може да повлияе поведението при пациенти с остро предозирание.

LMS счита, че тази информация трябва да бъде отразена в точка 4.9 „Предозирание“ на продуктовата информация на кветиапин XR. Препоръките в кратката характеристика на продукта са коригирани на базата на коментарите, получени от засегнатите държави членки.

В допълнение, след датата на заключване на данните – 31 юли 2017, ПРУ на водещия продукт валидира сигнал за безопасност за лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), което доведе до искане за кумулативен преглед в предварителния оценъчен доклад. На базата на този преглед, LMS предлага добавяне на DRESS в точка 4.8 на КХП и точка 4 в листовката. Търсенето, проведено от ПРУ, откри общо 19 случая, включително 1 от педиатрично клинично проучване и 5 от литературата. Два от тези случая се касаят за псевдолимфом и не са допълнително разглеждани. Някои случаи могат да бъдат изключени, тъй като са идентифицирани по-достоверни обяснения (например

съпътстващо лечение) или диагнозата е несъвместима с DRESS. Въз основа на оценката на този преглед, са идентифицирани 3 основни случая на DRESS, което предполага възможна причинно-следствена връзка между кветиапин и DRESS. И при трите случая се съобщава за отзвучаване на симптомите след спиране на кветиапин, а при един от случаите се описва повторна поява на DRESS при възобновяване на приема на кветиапин. КХП на кветиапин вече съдържа информация относно тежки кожни нежелани реакции (SCAR), но не и DRESS. DRESS може да бъде свързан с кветиапин с поне възможна достоверност и тази информация трябва да бъде отразена в точка 4.8 Нежелани реакции на КХП.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за кветиапин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) кветиапин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи кветиапин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.8

Тежките кожни нежелани реакции (SCARs), включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (ТЕН), лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), са съобщавани като свързани с лечението с кветиапин

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да бъдат добавени в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с категория по честота: „с неизвестна честота“:

Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Листовка

Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Обширен обрив по тялото, висока телесна температура, повишени чернодробни ензими, отклонения в кръвните показатели (еозинофилия), увеличени лимфни възли и засягане на други органи (лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми или още известна като DRESS или синдром на лекарствена свръхчувствителност). Прекратете приема на <кветиапин>, ако развиете тези симптоми и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ.

Следните изменения на продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи само кветиапин XR са препоръчани (новият текст е подчертан и удебелен, а изтритият текст е задраскан):

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.9 Предозиране

Следният текст трябва да бъде добавен както следва:

[..]

“При предозиране с кветиапин с удължено освобождаване има забавена поява на пик на седация и пикова стойност на пулса, както и удължен период на възстановяване, в сравнение с предозиране на кветиапин с незабавно освобождаване.”

“При предозиране с кветиапин с удължено освобождаване е описано образуване на безоар в стомаха и се препоръчва използването на подходящи образни методи за диагностика за определяне на последващото поведение при пациента.

В някои случаи е провеждано успешно ендоскопско отстраняване на фармакобезоара”.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	април 2018, на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	09 юни 2018 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	08 август 2018 г.