

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων  
άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την κουετιαπίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η βιβλιογραφική αναζήτηση που διεξήχθη από τον υπεύθυνο προϊόντος στην AstraZeneca εντόπισε μία δημοσίευση (*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*), η οποία έδειξε καθυστερημένη μέγιστη καταστολή, καθυστερημένη ανάνηψη από καταστολή και μεγαλύτερη διάρκεια διασωλήνωσης για την υπερδοσολογία με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σύγκριση με την κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης. Αυτή η επίδραση απέδραμε, όταν συμπεριελήφθησαν ασθενείς οι οποίοι είχαν επίσης λάβει από του στόματος άλλα κατασταλτικά φάρμακα.

Ο διάμεσος χρόνος στη χαμηλότερη Κλίμακας Κώματος Γλασκώβης (GCS) ήταν μεγαλύτερος για το προϊόν παρατεταμένης αποδέσμευσης (7 ώρες [ενδοτεταρτημοριακό εύρος IQR 4,9-11] έναντι 3,8 ωρών [IQR 2,4-5,7],  $p < 0,001$ ). Ο διάμεσος χρόνος έως τον μέγιστο παλμό ήταν μεγαλύτερος για το προϊόν παρατεταμένης αποδέσμευσης (9 ώρες [IQR 3-12] έναντι 2,5 ωρών [IQR 1,5-5],  $p=0,01$ ). Ο διάμεσος χρόνος έως την ανάνηψη από την καταστολή ήταν μεγαλύτερος για το προϊόν παρατεταμένης αποδέσμευσης (20 ώρες [IQR 12-39] έναντι 12 ωρών [IQR 5,5-22],  $p < 0,05$ ). Η διάμεση διάρκεια διασωλήνωσης ήταν μεγαλύτερη για το προϊόν παρατεταμένης αποδέσμευσης (47 ώρες έναντι 17 ωρών,  $p=0,04$ ). Οι από του στόματος ληφθείσες δόσεις για την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν υψηλότερες από ό, τι για την κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης, αλλά ο βαθμός καταστολής και ταχυκαρδίας ήταν παρόμοιος για τις υπερδοσολογίες με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης και άμεσης αποδέσμευσης. Η καθυστερημένη απορρόφηση και οι μειωμένες μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό μετά από τη λήψη προϊόντος παρατεταμένης αποδέσμευσης από του στόματος μπορεί να το εξηγήσουν αυτό.

Συνεπώς, οι πληροφορίες αυτές πρέπει να αντικατοπτρίζονται στην παράγραφο 4.9 «Υπερδοσολογία» των πληροφοριών του προϊόντος για την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Επίσης, ο LMS εντόπισε ένα άρθρο από (*Rauber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*), το οποίο περιλάμβανε έξι περιπτώσεις υπερδοσολογίας με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης με σχηματισμό πιλήματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η γαστροσκοπική αφαίρεση φαρμακοπιλήματος επιτεύχθηκε χωρίς επιπλοκές σε όλους τους ασθενείς, αλλά ήταν δύσκολη λόγω της ιδιαίτερα «ζελατινώδους-κολλώδους-πολτώδους» συνοχής του λίθου. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα σχηματισμού φαρμακοπιλήματος μετά από υπερδοσολογία με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την οξεία διαχείριση ασθενών.

Ο LMS θεωρεί ότι αυτές οι πληροφορίες πρέπει να αντικατοπτρίζονται στην παράγραφο 4.9 «Υπερδοσολογία» των πληροφοριών του προϊόντος για την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Με βάση τα σχόλια από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, οι συστάσεις για την ΠΧΠ έχουν αναπροσαρμοστεί.

Επιπλέον, μετά την καταληκτική ημερομηνία δεδομένων της 31ης Ιουλίου 2017, ο υπεύθυνος προϊόντος του ΚΑΚ αξιολόγησε ένα σήμα ασφάλειας για το Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS), γεγονός που οδήγησε σε απαίτηση συσσωρευτικής ανασκόπησης στην Έκθεση Αξιολόγησης της ΕΠΠΑ (PAR). Με βάση την ανασκόπηση, ο LMS προτείνει να προστεθεί το DRESS στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ και την παράγραφο 4 του ΦΟΧ. Η αναζήτηση του ΚΑΚ απέδωσε συνολικά 19 περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης 1 από παιδιατρική κλινική δοκιμή και 5 από βιβλιογραφία. Δύο από αυτές τις περιπτώσεις αφορούσαν Ψευδολέμφωμα και δεν εξετάστηκαν περαιτέρω. Κάποιες περιπτώσεις μπόρεσαν να αποκλειστούν, καθώς εντοπίστηκαν πιο πιθανές εξηγήσεις (π.χ. ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή) ή διάγνωση που δεν ήταν συμβατή με το DRESS. Με βάση την αξιολόγηση αυτής της ανασκόπησης εντοπίστηκαν 3 βασικές περιπτώσεις DRESS που υποδεικνύουν πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με την κουετιαπίνη για

DRESS. Και στις τρεις περιπτώσεις αναφέρθηκε θετική παύση πρόκλησης (κουετιαπίνη) και σε μία περίπτωση αναφέρθηκε θετική επαναπρόκληση με κουετιαπίνη. Η ΠΧΠ της κουετιαπίνης περιλαμβάνει ήδη πληροφορίες σχετικά με σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, αλλά όχι με το DRESS. Το DRESS ίσως σχετίζεται με την κουετιαπίνη με τουλάχιστον λογική αξιοπιστία και αυτές οι πληροφορίες πρέπει να αντανakλώνται στην παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες της ΠΧΠ.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την κουετιαπίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) κουετιαπίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κουετιαπίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)  
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Προτείνονται οι ακόλουθες μεταβολές στις πληροφορίες του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία κουετιαπίνη και κουετιαπίνη **παρατεταμένης αποδέσμευσης** (νέο κείμενο με **υπογράμμιση και έντονη γραφή**, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή):

#### Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

**Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) σε συνδυασμό με τη θεραπεία με την κουετιαπίνη.**

Η(Οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) πρέπει να προστεθεί(-ούν) υπό την κατηγορία Κατηγορία Οργανικού Συστήματος «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» με συχνότητα «μη γνωστή»:

**Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)**

#### Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

**Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, μη φυσιολογικά ευρήματα στο αίμα (ηωσινοφιλία), διογκωμένοι λεμφαδένες και εμπλοκή άλλων οργάνων του σώματος (Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα που είναι επίσης γνωστό ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας φαρμάκου). Σταματήστε να χρησιμοποιείτε την <κουετιαπίνη>, εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως.**

Προτείνονται οι ακόλουθες μεταβολές στις πληροφορίες του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν Κουετιαπίνη **παρατεταμένης αποδέσμευσης μόνο** (νέο κείμενο με **υπογράμμιση και έντονη γραφή**, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

#### Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.9

Πρέπει να προστεθεί ένα κείμενο ως ακολούθως:

[..}

**«Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, υπάρχει καθυστερημένη μέγιστη καταστολή και μέγιστος παλμός και παρατεταμένη ανάνηψη σε σύγκριση με την υπερδοσολογία με κουετιαπίνη άμεσης αποδέσμευσης.»**

**«Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, έχει αναφερθεί σχηματισμός γαστρικού πηλήματος και συνιστάται κατάλληλη διαγνωστική απεικόνιση για την περαιτέρω καθοδήγηση της διαχείρισης του ασθενούς.»**

**Η ενδοσκοπική αφαίρεση φαρμακοπιλήματος έχει πραγματοποιηθεί με επιτυχία σε ορισμένες περιπτώσεις.»**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Απρίλιος 2018
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	9 Ιουνίου 2018
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	8 Αυγούστου 2018