

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

## Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kvetiapiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Turuliider AstraZeneca on läbi viinud kirjanduse otsingu ning tuvastanud publikatsiooni (*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*), milles näidati hilinenud maksimaalset sedatsiooni, hilinenud sedatsioonist taastumist ja intubatsiooni pikemat kestust toimeainet prolongeeritult vabastava (XR) kvetiapiiniga üleannustamise korral, võrreldes toimeainet kohe vabastava (IR) kvetiapiiniga. See toime kadus, kui kaasati patsiendid, kes olid võtnud ka muid sedatiivseid ravimeid.

Keskmine aeg kõige madalama Glasgow koomaskoorini (GCS) oli pikem XR-i puhul (7 tundi (IQR 4,9–11) versus 3,8 tundi (IQR 2,4–5,7),  $p < 0,001$ ). Mediaanaeg maksimaalse pulsini oli pikem XR-i puhul (9 tundi (IQR 3–12) versus 2,5 tundi (IQR 1,5–5),  $p = 0,01$ ). Mediaanaeg sedatsioonist taastumiseni oli pikem XR-i puhul (20 tundi (IQR 12–39) versus 12 tundi (IQR 5,5–22),  $p < 0,05$ ). Intubatsiooni mediaankestus oli pikem XR-i puhul (47 tundi versus 17 tundi,  $p = 0,04$ ). Kvetiapiin XR-i manustatud annused olid suuremad kui kvetiapiin IR-i puhul, kuid sedatsiooni aste ja tahhükardia olid sarnased kvetiapiin XR-i ja kvetiapiin IR-i üleannustamise puhul. Seda võivad seletada hilinenud imendumine ja vähenenud maksimaalsed seerumkontsentratsioonid pärast XR-i manustamist.

Seetõttu peab see teave sisalduma kvetiapiin XR-i ravimiteabe lõigus 4.9 „Üleannustamine“.

Samuti tuvastas juhtliikmesriik (LMS) artikli (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec; 51 (10): 937–40*)), mis sisaldas kuut kvetiapiin XR-i üleannustamise juhtu koos besoaaride tekkimisega. Neil juhtudel suudeti farmakobesoar eemaldada kõikidel patsientidel gastroskoopiliselt ning ilma tüsistusteta, kuid see oli keeruline konkremendile iseloomuliku „želatinoosse-keepuva-taignataolise“ konsistentsi tõttu. Autorid järeldasid, et pärast kvetiapiin XR-i üleannustamist tuleb kaaluda farmakobesoari tekkimise võimalust, kuna see võib mõjutada akuutse patsiendi ravi.

LMS leiab, et see teave peab sisalduma kvetiapiin XR-i ravimiteabe lõigus 4.9 „Üleannustamine“. Asjaomaste liikmesriikide kommentaaride alusel on ravimi omaduste kokkuvõtte soovitusi kohandatud.

Lisaks valideeris turuliidrist müügiloa hoidja pärast andmete lukustuspunkti 31. juulil 2017 ohutussignaali ravimilööbe koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) kohta, mis viis kumulatiivse ülevaate taotlusele PAR-is. Ülevaate alusel teeb LMS ettepaneku lisada DRESS ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 ja pakendi infolehe lõiku 4. Müügiloa hoidja otsing avastas kokku 19 juhtu, sealhulgas 1 laste kliinilisest uuringust ja 5 kirjandusest. Kaks neist juhtudest puudutasid pseudolümfoomi ja neid edasi ei vaadatud. Mõned juhud sai välistada, kuna tuvastati usutavamad selgitused (nt kaasnevad ravimid) või diagnoos, mis ei sobinud kokku DRESS-iga. Selle ülevaate alusel tuvastati 3 olulist DRESS-i juhtu, mis viitavad võimalikule põhjuslikule seosele kvetiapiini ja DRESS-i vahel. Kõigil kolmel juhul teatati positiivsest ravimi kasutamise lõpetamisest (kvetiapiin) ja ühel korral teatati positiivsest ravi taasalustamisest kvetiapiiniga. Kvetiapiini ravimi omaduste kokkuvõtte juba sisaldab teavet SCAR-i, kuid mitte DRESS-i kohta. DRESS võib olla seotud kvetiapiiniga vähemalt vastuvõetava tõenäosusega ja see teave peaks sisalduma ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed“.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

#### Müügiloa (müügilubade) **tingimuste muutmise alused**

Kvetiapiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et kvetiapiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele kvetiapiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda koordineerimisrühma seisukohta arvestada.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

Muudatused, mida soovitatakse teha toimeaine kvetiapiini ja kvetiapiin **XR**-i sisaldavate ravimite ravimiteabesse (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud):

#### Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.8

**Seoses kvetiapiiniraviga on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (SCAR-id), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), epidermise toksilisest nekrolüüsist (TEN), ravimireaktsioonist eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).**

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klassi Naha ja nahaaluskoe kahjustused sagedusega teadmata:

**Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)**

#### Pakendi infoleht

**Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS). Laialdane lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide taseme tõus, kõrvalekalded veres (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja teiste keha organite haaratus (ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida nimetatakse ka DRESS-iks või ravimi ülitundlikkuse sündroomiks). Kui teil tekivad sellised sümptomid, lõpetage <kvetiapiini> kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole.**

Muudatused, mida soovitatakse teha ainult kvetiapiin **XR**-i sisaldavate ravimite ravimiteabesse (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud):

#### Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.9 „Üleannustamine“

Tuleb lisada järgmine tekst:

[..}

**„Üleannustamise korral toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiiniga esineb hilinenud maksimaalne sedatsioon ja maksimaalne pulss ning pikenenud taastumine, võrreldes toimeainet koheselt vabastava kvetiapiini üleannustamisega.“**

**“Toimeainet prolongeeritult vabastava kvetiapiini üleannustamisel on teatatud besoari moodustumisest maos ja seetõttu soovitatakse patsiendi ravi edasiseks juhtimiseks sobivat diagnostilist visualiseerivat uuringut.**

**Mõnel juhul on farmakobesoar endoskoopiliselt edukalt eemaldatud“.**

**III lisa**

**Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek 2018. a. aprillis.
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	9. juuni 2018
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	8. august 2018