

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ketiapiinia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Markkinajohtaja AstraZenecan tekemässä kirjallisuushaussa on löytynyt julkaisu (*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*), jossa hitaasti vapautuvan ketiapiinin yliannostukseen liittyi sedaation huipun ilmeneminen viiveellä, viivästynyt toipuminen sedaatiosta ja intubaation pidempi kesto välittömästi vapautuvaan ketiapiiniin verrattuna. Tämä vaikutus katosi, kun aineistossa oli mukana potilaita, jotka olivat saaneet suun kautta myös muita sedatiiveja.

Mediaaniaika pienimpään arvoon Glasgow'n kooma-asteikolla (Glasgow Coma Scale, GCS) oli hitaasti vapautuvalla lääke muodolla pidempi (7 tuntia [kvartiiliväli 4,9–11] verrattuna 3,8 tuntiin [kvartiiliväli 2,4–5,7], $p < 0,001$). Mediaaniaika sydämen sykkeen huippunopeuteen oli hitaasti vapautuvalla lääke muodolla pidempi (9 tuntia [kvartiiliväli 3–12] verrattuna 2,5 tuntiin [kvartiiliväli 1,5–5], $p = 0,01$). Mediaaniaika sedaatiosta toipumiseen oli hitaasti vapautuvalla lääke muodolla pidempi (20 tuntia [kvartiiliväli 12–39] verrattuna 12 tuntiin [kvartiiliväli 5,5–22], $p < 0,05$). Intubaation keston mediaani oli hitaasti vapautuvalla lääke muodolla pidempi (47 tuntia verrattuna 17 tuntiin, $p = 0,04$). Suun kautta saadut annokset hitaasti vapautuvaa ketiapiinia olivat suurempia kuin välittömästi vapautuvaa ketiapiinia käytettäessä, mutta sedaation aste ja takykardia olivat samankaltaiset hitaasti vapautuvan ja välittömästi vapautuvan ketiapiinin yliannostuksissa. Viivästynyt imeytyminen ja pienemmät huippupitoisuudet seerumissa, kun hitaasti vapautuvaa lääke muotoa on otettu suun kautta, saattavat selittää tämän.

Siksi tämä tieto pitää mainita hitaasti vapautuvaa ketiapiinia koskevien valmisteyhteenveltojen kohdassa 4.9 Yliannostus.

LMS löysi myös artikkelin (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*), jossa kuvataan kuusi hitaasti vapautuvaan ketiapiiniin liittyvää yliannostustapausta, joihin liittyi besoaarin muodostusta. Näissä tapauksissa kaikille potilaille onnistuttiin tekemään lääkityksen aiheuttaman besoaarin poisto gastroskooppisesti ilman komplikaatioita, mutta tiivistymän hyytelömäisen, tahmean ja tahnamaisen koostumuksen vuoksi poistaminen oli vaikeaa. Kirjoittajat totesivat, että lääkityksen aiheuttaman besoaarin muodostuksen mahdollisuus hitaasti vapautuvan ketiapiinin yliannostuksen jälkeen on otettava huomioon, sillä se saattaa vaikuttaa potilaan akuuttihoitoon.

LMS katsoo, että tämä tieto pitää mainita hitaasti vapautuvaa ketiapiinia koskevien valmisteyhteenveltojen kohdassa 4.9 Yliannostus. Valmisteyhteenveltoa koskevia suosituksia on muutettu jäsenmaiden esittämien kommenttien perusteella.

Lisäksi tietojen lukitsemispäivämäärän 31.7.2017 jälkeen markkinoiden johtava myyntiluvan haltija validoi yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) koskevan turvallisuussignaalin, minkä jälkeen tästä pyydettiin kumulatiivinen tarkastelu julkiseen arviointilausuntoon. Tarkastelun perusteella LMS ehdottaa DRESS-oireyhtymän lisäämistä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 ja pakkausselosteen kohtaan 4. Myyntiluvan haltijan tekemä haku tuotti yhteensä 19 tapausta, joista yksi oli pediatriisesta kliinisestä tutkimuksesta ja viisi kirjallisuudesta. Kaksi näistä tapauksista koski pseudolymfoomia eikä niiden tarkastelua jatkettu. Osa tapauksista voitiin sulkea pois, koska niille löytyi muita todennäköisempiä syitä (esim. samanaikainen lääkitys) tai diagnoosi ei ollut yhteensopiva DRESS-oireyhtymän kanssa. Tämän tarkastelun arvioinnin perusteella löytyi kolme

keskeistä DRESS-tapausta, jotka viittaavat mahdolliseen ketiapiinin ja DRESS-oireyhtymän väliseen syy-yhteyteen. Kaikissa kolmessa tapauksessa ilmoitettiin oireiden kadonneen, kun ketiapiinihoito lopetettiin, ja yhdessä tapauksessa ilmoitettiin oireiden palanneen, kun ketiapiinihoito aloitettiin uudelleen.

Ketiapiinia koskevassa valmisteyhteenvedossa on jo lääkeaineiden aiheuttamia vakavia ihoreaktioita (Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs, SCAR) koskevat tiedot, mutta ei DRESS-oireyhtymää koskevia tietoja. DRESS-oireyhtymällä saattaa ainakin kohtuullisella todennäköisyydellä olla yhteys ketiapiiniin, ja tämä tieto pitää mainita valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 Haittavaikutukset.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ketiapiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että ketiapiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin ketiapiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Vaikuttavana aineena ketiapiinia tai **hitaasti vapautuvaa** ketiapiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan tehtäväksi seuraavat muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~):

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.8

Ketiapiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS).

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinjärjestelmään ”Iho ja ihonalainen kudος” esiintymistiheydellä ”tuntematon”:

Yleisoreinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Pakkausseloste (Kohta 4, tuntematon)

Yleisoreinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS). Laajalle levinnyt ihottuma, kuume, kohonneet maksaentsyymiarvot, poikkeavat veriarvot (eosinofilia), imusolmukkeiden suurentuminen ja vaikutukset muihin elimiin (yleisoreinen eosinofiilinen oireyhtymä eli DRESS tai lääkeaineyleherkkysoireyhtymä). Jos havaitset tällaisia oireita, lopeta ketiapiinin käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu hoitoon.

Ketiapiinia ainoastaan **hitaasti vapautuvassa muodossa** sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan tehtäväksi seuraavat muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~):

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.9 Yliannostus

Seuraava teksti on lisättävä:

[..]

”Hitaasti vapautuvan ketiapiinin yliannostukseen liittyy sedaation huipun ja sydämen sykkeen nopeutumisen ilmeneminen viiveellä ja pitkittynyt toipuminen verrattuna välittömästi vapautuvan ketiapiinin yliannostukseen.”

”Hitaasti vapautuvan ketiapiinin yliannostuksen yhteydessä on ilmoitettu besoaarin muodostusta mahalaukussa, ja asianmukaista diagnostista kuvantamista suositellaan potilaan jatkohoidon suunnittelemiseksi.

Joissakin tapauksissa lääkityksen aiheuttama besoaari on onnistuttu poistamaan endoskooppisesti”.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous huhtikuu 2018
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	9.6.2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	8.8.2018