

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za kvetiapin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Pregledom literature, tvrtka inovator za ovu djelatnu tvar, AstraZeneca, zabilježila je objavljeni literaturni članak „*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*) u kojem je prikazana odgođena vršna sedacija, odgođeni oporavak od sedacije i dulje trajanje intubacije kod predoziranja kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem u usporedbi s kvetiapiinom s trenutnim oslobađanjem. Ovaj učinak nestao je kad su uključeni bolesnici koji su također uzimali i druge lijekove koji uzrokuju sedaciju.

Medijan vremena do najnižeg rezultata na Glasgowskoj ljestvici za procjenu kome (engl. *Glasgow Coma Scale, GCS*) bio je dulji za skupinu koja je uzimala lijek s produljenim oslobađanjem (7 sati [Interkvartilni raspon (engl. *interquartile range, IQR*) 4,9-11] u usporedbi sa 3,8 sati [IQR 2,4-5,7], $p < 0,001$). Medijan vremena do vršne vrijednosti pulsa bio je veći za skupinu koja je uzimala lijek s produljenim oslobađanjem (9 sati [IQR 3-12] u usporedbi sa 2,5 sati [IQR 1,5-5], $p = 0,01$). Medijan vremena do oporavka od sedacije bio je dulji za skupinu koja je uzimala lijek s produljenim oslobađanjem (20 sati [IQR 12-39] u usporedbi sa 12 sati [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). Medijan trajanja intubacije bio je dulji za skupinu koja je uzimala lijek s produljenim oslobađanjem (47 sati u usporedbi sa 17 sati, $p = 0,04$). Uzete doze kvetiapina s produljenim oslobađanjem bile su više od doza kvetiapina s trenutnim oslobađanjem ali je stupanj sedacije i tahikardije bio sličan kod predoziranja kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem i s trenutnim oslobađanjem. To bi se moglo objasniti odgođenom apsorpcijom i sniženom vršnom serumskom koncentracijom nakon uzimanja kvetiapina s produljenim oslobađanjem.

Stoga, ovu informaciju treba uključiti u dio 4.9 *Predožiranje* u informacijama o lijeku za lijek kvetiapin s produljenim oslobađanjem.

Također, vodeća država članica (engl. *Lead Member State, LMS*) zabilježila je objavljeni literaturni članak „*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*“ koji uključuje 6 slučajeva predoziranja s formiranjem bezoara kod primjene kvetiapina s produljenim oslobađanjem. U tim slučajevima, gastroskopsko odstranjivanje farmakobezoara postignuto je bez komplikacija kod svih bolesnika, ali je bilo otežano jer je nakupina bila specifične konzistencije želatinozne, ljepljive paste. Autori su zaključili da je potrebno uzeti u obzir mogućnost stvaranja farmakobezoara nakon predoziranja kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem, jer to može utjecati na liječenje akutnog pacijenta.

LMS smatra da je tu informaciju potrebno uvrstiti u dio 4.9 *Predožiranje*, u informacijama o lijeku za lijek kvetiapin s produljenim oslobađanjem. Na temelju komentara zemalja sudionica u postupku, preporuke za sažetak opisa svojstava lijeka su prilagođene.

Nadalje, nakon datuma zaključavanja baze podataka 31. srpnja 2017, nositelj odobrenja, inovator validirao je sigurnosni signal za lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koji je doveo do zahtjeva za kumulativnim pregledom PAR-a. Na temelju pregleda, LMS predlaže uključivanje DRESS-a u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka, i dio 4. upute o lijeku. Pretraživanje koje je proveo nositelj odobrenja rezultiralo je sa 19 slučajeva uključujući jedno iz pedijatrijskog kliničkog ispitivanja i 5 literaturnih slučajeva. Dva slučaja od navedenih tiču se pseudolimfoma i nisu dalje pregledavani. Neki slučajevi mogu se isključiti, s obzirom da su pronađena vjerojatnija objašnjenja (npr. konkomitantni lijekovi) ili dijagnoze koje nisu kompatibilne sa DRESS-om. Na temelju ocjene spomenutog pregleda, 3 ključna slučaja DRESS-a sugeriraju moguću uzročnu povezanost sa kvetiapiinom. U sva tri slučaja zabilježen je nestanak nuspojave nakon prekida davanja lijeka (pozitivan *dechallenge*) a u jednom slučaju zabilježena je ponovna pojava nuspojave kod ponovnog davanja lijeka (pozitivan *rechallenge*). Sažetak opisa svojstava lijeka za lijek kvetiapin već

sadrži informacije o teškim kožnim nuspojavama (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR*) ali ne i o DRESS-u. DRESS može biti povezan s kvetiapiinom s barem razumnom vjerojatnošću i ta informacija treba se nalaziti u dijelu 4.8 *Nuspojave* u sažetku opisa svojstava lijeka.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za kvetiapin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) kvetiapin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže kvetiapin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Preporučene su sljedeće izmjene koje treba unijeti u informacije o lijeku za lijekove koji sadrže djelatnu tvar kvetiapin i kvetiapin s **produljenim oslobađanjem** (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.8

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) zabilježeni su vezano uz liječenje kvetiapinom.

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ s učestalošću „nepoznato“:

Lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Uputa o lijeku

Lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom). Široko rasprostranjeni osip, visoka tjelesna temperatura, povišena razina jetrenih enzima, abnormalnosti u krvi (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i uključenost drugih organa (lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima, također poznat kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek). Prestanite uzimati <kvetiapin> ako Vam se jave takvi simptomi i odmah kontaktirajte Vašeg liječnika ili odmah potražite medicinsku pomoć.

Preporučene su sljedeće izmjene koje treba unijeti samo u informacije o lijeku za lijekove koji sadrže kvetiapin s **produljenim oslobađanjem** (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.9 Predoziranje

Potrebno je dodati sljedeći tekst:

[..]

„U slučaju predoziranja kvetiapinom s produljenim oslobađanjem, dolazi do odgođene vršne sedacije i vršne vrijednosti pulsa i odgođenog oporavka od sedacije u usporedbi sa predoziranjem kvetiapinom s trenutnim oslobađanjem.“

„U slučaju predoziranja kvetiapinom s produljenim oslobađanjem, zabilježeno je stvaranje želučanog bezoara i preporučuje se odgovarajuća dijagnostička metoda oslikavanja za usmjeravanje daljnjeg liječenja bolesnika.

Endoskopsko uklanjanje farmakobezoara je u nekim slučajevima bilo uspješno.“

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u travnju 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	9. lipnja 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	8. kolovoza 2018.