

I. Melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) kvetiapinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést (PSUR) értékelő jelentését, az alábbi tudományos következtetésekre jutottunk:

Az AstraZeneca mint piacvezető gyógyszergyártó által elvégzett irodalomkutatás során talált közlemény (*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*) rámutatott, hogy az XR kvetiapin-készítmény túladagolásakor – az IR kvetiapinhoz viszonyítva – később alakul ki a sedatív hatás csúcsa, lassabb a sedatív állapot megszűnése, és hosszabb az intubáció időtartama. Ez a hatás nem jelentkezett, amikor olyan betegeket is bevontak az elemzésbe, akik egyidejűleg más sedatív hatású szert is bevettek.

A Glasgow Coma Skála (Glasgow Coma Scale – GCS) - legalacsonyabb értékének eléréséhez szükséges idő átlaga hosszabb volt az XR készítménnyel (7 óra [IQR 4,9-11] versus 3,8 óra [IQR 2,4-5,7], $p < 0,001$). A sedatív hatás csúcsának eléréséhez szükséges idő átlagértéke hosszabb volt az XR készítmény esetében (9 óra [IQR 3-12], szemben a 2,5 órával [IQR 1,5-5], $p = 0,01$). A sedatív állapot megszűnésének átlagos időtartama hosszabb volt az XR készítmény esetén (20 óra [IQR 12-39], szemben a 12 órával [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). Az intubáció átlagos időtartama szintén hosszabb volt az XR készítmény esetében (47 óra szemben a 17 órával, $p = 0,04$). A kvetiapin XR-ből többet vettek be a betegek, mint a kvetiapin IR-ből, de a sedatio és tachycardia mértéke hasonló volt az XR és IR kvetiapin túladagolásakor. A késleltetett felszívódás és a kisebb szérumszintek magyarázhatják ezt a jelenséget az XR készítmény bevitelét követően.

Tehát, ezt az információt fel kell tüntetni a kvetiapin XR alkalmazási előírásának 4.9 „Túladagolás” pontjában.

Továbbá, az értékelést vezető tagállam talált egy másik közleményt is (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*), melyben hat olyan esetet mutattak be, ahol kvetiapin XR-túladagolást hoztak kapcsolatba bezoárképződéssel. Gasztroszkóppal mindegyik esetben sikerült szövődmény nélkül eltávolítani a bezoárt a gyomorból, de nehézséget okozott a bezoár „zselatinszerű, ragadós, puha” állaga. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a kvetiapin XR túladagolását követően a farmakobezoár képződésének lehetőségét is figyelembe kell venni, hiszen ez befolyásolhatja az akut betegellátást.

Az értékelést vezető tagállam úgy véli, hogy ezt az információt szerepeltetni kell a kvetiapin XR termékek alkalmazási előírásának 4.9 „Túladagolás” pontjában. Az érintett tagállamok hozzászólásai alapján módosították az alkalmazási előírás ajánlásait.

Továbbá a 2017. július 31-i adatbáziszárását követően a piacvezető MAH validált egy DRESS szindrómára (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – gyógyszer okozta kiütés eozinofíliával és szisztémás tünetekkel) vonatkozó gyógyszerbiztonsági szignált, amely szükségessé tett egy összesítő értékelést a PAR-ban. Ennek alapján az értékelést vezető tagállam javasolja a DRESS szindróma feltüntetését az alkalmazási előírás 4.8, valamint a betegtájékoztató 4 pontjában. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kutatása 19 esetet tárt fel, amelyek között volt egy gyermekgyógyászati klinikai vizsgálat, valamint 5 eset a szakirodalomból. Az esetek közül kettő pseudolymphoma volt, ezeket nem vizsgálták tovább. Néhány esetet kizártak, mivel kézenfekvőbb magyarázatot találtak (például együtt szedett gyógyszer), vagy a felállított diagnózis nem felelt meg a DRESS szindrómának. Az áttekintés kiértékelése alapján három kulcsfontosságú DRESS szindrómás esetet azonosítottak, amelyek felvetik az ok-okozati összefüggés lehetőségét a kvetiapin és a DRESS

szindróma között. Mindhárom esetben pozitív dechallenge-ről számoltak be (kvetiapin), és egy esetben pozitív rechallenge-t is megfigyeltek a kvetiapinnal kapcsolatban. A kvetiapin alkalmazási előírásában már szerepel a súlyos bőrelváltozást okozó mellékhatásra (Severe Cutaneous Adverse Reaction – SCAR) vonatkozó információ, de a DRESS-re vonatkozó nem. A DRESS kapcsolatba hozható a kvetiapinnal, legalábbis ennek valószínűsége ésszerűen feltételezhető, ezért fel kell tüntetni az alkalmazási előírás 4.8 „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” pontjában.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A kvetiapinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a kvetiapin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, kvetiapint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kvetiapin és a kvetiapin XR gyógyszerek kísérőirataiba bevezetendő módosítások (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg ~~áthúzva~~):

Alkalmazási előírás

- 4.8 pont

A kvetiapin-kezeléssel kapcsolatos súlyos bőrreakciókat jelentettek, beleértve a Stevens-Johnson-szindrómát (SJS), a toxikus epidermalis necrolysist (TEN), és az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütést (DRESS szindrómát).

A következő mellékhatásokat kell felsorolni „A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei” szervrendszeri kategóriában, „nem ismert” gyakorisággal:

~~Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszerreakció~~

Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)

Betegtájékoztató (4. pont)

~~Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszerreakció:~~

DRESS szindróma - eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés. Tünetei: kiterjedt kiütés, láz, májenzimszintek megemelkedése, vérképváltozások (eozinofília), nyirokcsomók megnagyobbodása és egyéb szervrendszerek érintettsége. Hagyja abba a <kvetiapin> szedését, ha ezek a tünetek kialakulnak, és keresse fel kezelőorvosát vagy azonnal kérjen orvosi segítséget.

Csak a kvetiapin hatóanyagot tartalmazó **XR** gyógyszerek kísérőirataiba bevezetendő módosítások (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg ~~áthúzva~~):

Alkalmazási előírás

- 4.9 pont Túladagolás

Az alábbi szöveget szükséges bevezetni:

[..]

„A módosított hatóanyagleadású (XR) kvetiapin-készítmény túladagolásakor, az azonnali hatóanyagleadású (IR) készítmény túladagolásához képest később alakul ki a sedatív hatás csúcса, illetve a sedatív állapot oldódása és a beteg állapota lassabban javul.”

„A módosított hatóanyagleadású (XR) kvetiapin-készítmény túladagolásakor gyomorbezoárok kialakulását jelentették, és megfelelő képalkotó diagnosztikai vizsgálat javasolt a beteg további ellátásnak megítéléséhez.

Néhány esetben a farmakobezoárt endoszkópos eljárással sikeresen eltávolították.”

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. április CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. június 9.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2018. augusztus 8.