

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto kvetiapino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Šią veikliąją medžiagą turinčių vaistų grupės lyderės AstraZeneca atlikta paieška literatūros šaltiniuose identifikavo publikaciją apie tai, kad, perdozavus kvetiapino XR (pailginto atpalaidavimo farmacinės formos), stipriausia sedacija pasireiškia vėliau, atsigavimas po sedacijos užtrunka ilgiau ir reikia ilgesnės trukmės intubacijos negu perdozavus kvetiapino IR (greito atpalaidavimo farmacinės formos) (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*). Tokio poveikio nenustatyta į analizę taip pat įtraukus pacientus, išgėrusius kitų raminamųjų vaistų.

Laiko iki prasčiausios sąmonės būklės pagal Glazgo komos skalę trukmės mediana buvo ilgesnė išgėrus kvetiapino XR (7 val. [IQR 4,9-11] plg. su 3,8 val. [IQR 2,4-5,7], $p < 0,001$). Laiko iki maksimalaus pulso susidarymo mediana taip pat buvo ilgesnė išgėrus kvetiapino XR (9 val. [IQR 3-12] plg. su 2,5 val. [IQR 1,5-5], $p = 0,01$). Atsigavimo po sedacijos trukmės mediana buvo ilgesnė pavartojus kvetiapino XR (20 val. [IQR 12-39] plg. su 12 val. [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). Intubacijos trukmės mediana buvo ilgesnė pavartojus kvetiapino XR (47 val. plg. su 17 val., $p = 0,04$). Išgertos kvetiapino XR dozės buvo didesnės negu kvetiapino IR, tačiau sedacijos ir tachikardijos laipsnis perdozavus kvetiapino XR ir IR buvo panašus. Tą galima paaiškinti lėtesne absorbcija ir mažesne didžiausia koncentracija serume išgėrus kvetiapino XR.

Ši informacija turi atsispindėti kvetiapino XR preparato charakteristikų santraukos 4.9 (perdozavimo) skyriuje.

Be to, vadovaujanti valstybė narė (VVN) identifikavo straipsnį, kuriame aprašyti 6 bezoarų susidarymo perdozavus kvetiapino XR atvejai (Raquber-Luthy et al.: *Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*). Šiais atvejais visiems pacientams farmaciniai bezoarai buvo be komplikacijų pašalinti gastroscopijos būdu, tačiau tą padaryti buvo sudėtinga dėl ypatingos (želatininės lipnios) darinių konsistencijos. Autoriai padarė išvadą, kad perdozavus kvetiapino XR reikia įvertinti farmacinių bezoarų susidarymo galimybę, nes tai gali turėti įtakos skubiam paciento gydymui.

VVN nuomone, ši informacija turi atsispindėti kvetiapino XR preparato charakteristikų santraukos 4.9 (perdozavimo) skyriuje. Rekomendacijos PCS buvo pakoreguotos atsižvelgiant į pripažįstančiųjų valstybių narių komentarus.

Be to, pasibaigus duomenų rinkimo terminui (2017 m. liepos 31 d.), registruotojas – šią veikliąją medžiagą turinčių vaistų grupės lyderis – validavo saugumo signalą – vaisto sukeltą išbėrimą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*), dėl kurio kilo kumuliacinės apžvalgos preliminariniame vertinimo protokole poreikis. Remdamasi šia apžvalga, VVN siūlo įtraukti DRESS į PCS 4.8 skyrių ir PL 4 skyrių. Atlikęs paiešką registruotojas nustatė iš viso 19 atvejų, iš kurių 1 užfiksuotas pediatriinio klinikinio tyrimo metu ir 5 rasti literatūros šaltiniuose. 2 iš šių atvejų priskirti pseudolinfomai ir toliau nenagrinėti. Kai kuriuos atvejus buvo galima atmesti identifikavus labiau tikėtinų paaiškinimų (pvz., kartu vartotų vaistų poveikį) arba esant su DRESS nesuderinamai diagnozei. Remiantis šios apžvalgos vertinimu, identifiuoti 3 pagrindiniai DRESS atvejai, leidžiantys įtarti galimą priežastinį ryšį tarp kvetiapino vartojimo ir DRESS. Visais 3 atvejais užfiksuota teigiama reakcija į kvetiapino vartojimo nutraukimą, vienu – teigiama reakcija į pakartotinį kvetiapino vartojimą. Kvetiapino PCS jau yra informacija apie SCAR, bet ne apie DRESS. DRESS gali būti susijęs su kvetiapino vartojimu bent tikėtinu priežastiniu ryšiu, todėl ši informacija turi atsispindėti PCS 4.8 (nepageidaujamo poveikio) skyriuje.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl kvetiapino, *CMDh* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra kvetiapino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kvetiapino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos kvetiapino arba kvetiapino **XR**, informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintinas tekstas – ~~perbrauktas~~):

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

Vartojant kvetiapina, užfiksuota stipriai išreikštų odos nepageidaujamų reakcijų (angl. *severe cutaneous adverse reactions, SCARs*), įskaitant Stevens-Johnson sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*).

Šią nepageidaujamą reakciją reikia įtraukti prie Organų sistemų klasės „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“, kurių dažnis nežinomas:

Vaisto sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS).

Pakuotės lapelis

Vaisto sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*). Plačiai išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir kitų organų pažeidimas (vaisto sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais [angl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*], dar vadinama *DRESS* arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromu). Jei Jums pasireikštų šių simptomų, nutraukite <kvetiapino> vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba medicininės pagalbos.

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra **tik** kvetiapino **XR**, informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintinas tekstas – ~~perbrauktas~~):

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.9 skyrius. Perdozavimas

Reikia papildyti šiuo tekstu:

[..}

„Perdozavus pailginto atpalaidavimo farmacinės formos (XR) kvetiapino, stipriausia sedacija pasireiškia ir pulsas pasidaro dažniausias vėliau, o organizmo veiklos normalizavimas užtrunka ilgiau negu perdozavus greito atpalaidavimo farmacinės formos (IR) kvetiapino.“

„Užfiksuota atveju, kai perdozavus pailginto atpalaidavimo farmacinės formos kvetiapino susidarė skrandžio bezoarų, todėl sprendžiant dėl tolesnio paciento gydymo rekomenduojama atlikti tinkamą diagnostinę vizualizaciją.

Kai kuriais atvejais farmaciniai bezoarai buvo sėkmingai pašalinti endoskopijos būdu“.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2018 m. balandžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2018 m. birželio 9 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2018 m. rugpjūčio 8 d.