

**I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par kvetiapīnu, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Originālzāļu īpašnieka *AstraZeneca* veiktās literatūras meklēšanas laikā atrasta publikācija (*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*), kurā aprakstīts vēlāks sedācijas maksimums, ilgāka atlabšana pēc sedācijas un ilgāka intubācija XR kvetiapīna pārdozēšanas gadījumā salīdzinājumā ar IR kvetiapīna pārdozēšanu. Šī ietekme izzuda, kad pacienti bija lietojuši arī citus sedatīvus līdzekļus.

Laika mediāna līdz zemākajam *GCS (Glasgow Coma Scale)* rādītājam, lietojot XR zāļu formu, bija lielāka (7 stundas [IQR 4,9-11] salīdzinājumā ar 3,8 stundām [IQR 2,4-5,7],  $p < 0,001$ ). Laika mediāna līdz maksimālajam pulsam XR zāļu formas lietošanas gadījumā bija lielāka (9 stundas [IQR 3-12] salīdzinājumā ar 2,5 stundām [IQR 1,5-5],  $p = 0,01$ ). Laika mediāna līdz atlabšanai pēc sedācijas XR zāļu formas lietošanas gadījumā bija lielāka (20 stundas [IQR 12-39] salīdzinājumā ar 12 stundām [IQR 5,5-22],  $p < 0,05$ ). Intubācijas ilguma mediāna XR zāļu formas lietošanas gadījumā bija lielāka (47 stundas salīdzinājumā ar 17 stundām,  $p = 0,04$ ). Lietotās XR kvetiapīna devas bija lielākas nekā lietotās IR kvetiapīna devas, bet sedācijas un tahikardijas pakāpe XR un IR kvetiapīna pārdozēšanas gadījumā bija līdzīga. To var izskaidrot ar aizkavētu uzsūkšanos un zemāku maksimālo koncentrāciju serumā pēc XR zāļu formas lietošanas.

Tādēļ šī informācija ir jāiekļauj XR kvetiapīna zāļu informācijas 4.9. apakšpunktā "Pārdozēšana".

Arī *LMS* atrada rakstu (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*), kurā bija aprakstīti seši XR kvetiapīna pārdozēšanas gadījumi ar bezoāru veidošanos. Šajos gadījumos visiem pacientiem izdevās veiksmīga zāļu bezoāru gastroscopiska izņemšana bez komplikācijām, taču tā bija grūta masas specifiskās "želejveida lipīgas pastas" konsistences dēļ. Autori secināja, ka pēc XR kvetiapīna pārdozēšanas jāizvērtē zāļu bezoāru veidošanās iespējamība, jo tā var ietekmēt pacienta aprūpi akūtā situācijā.

*LMS* uzskata, ka šī informācija ir jāiekļauj XR kvetiapīna zāļu informācijas 4.9. apakšpunktā "Pārdozēšana". Ņemot vērā iesaistīto dalībvalstu komentārus, pielāgoti ieteikumi zāļu apraksta izmaiņām.

Pēc datu apkopošanas noslēguma 2017. gada 31. jūlijā vadošā zīmola reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja drošuma ziņojumu par zāļu izraisītiem izsitumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*), kā dēļ tika izteikts lūgums veikt kumulatīvu pārskatīšanu *PAR*. Pamatojoties uz šo pārskatu, *LMS* ierosina pievienot *DRESS* zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas 4. punktā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks veica meklēšanu un ieguva informāciju par kopumā 19 gadījumiem, to vidū 1 gadījums bija konstatēts pediatriskā klīniskā pētījumā un 5 – literatūrā. Divi no šiem gadījumiem attiecās uz pseidolimfomu un to pārskatīšanu neturpināja. Dažus gadījumus varēja izslēgt, jo tika rasts ticamāks skaidrojums (piemēram, vienlaikus lietotas zāles) vai noteikta ar *DRESS* nesaderīga diagnoze. Pamatojoties uz šī pārskata novērtējumu, konstatēja 3 galvenos *DRESS* gadījumus, kas liecina par iespējamu *DRESS* cēlonisku saistību ar kvetiapīnu. Visos trīs gadījumos tika ziņots par pozitīvu reakciju, pārtraucot kvetiapīna lietošanu, vienā gadījumā tika ziņots par simptomu atjaunošanos, atsākot kvetiapīna lietošanu. Kvetiapīna zāļu aprakstā jau ir iekļauta informācija par *SCAR*, bet ne par *DRESS*. *DRESS* saistība ar kvetiapīnu var būt vismaz pamatoti ticama, un šī informācija ir jāietver zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā.

CHMP piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

### **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par kvetiapīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur kvetiapīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CMDh* ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur kvetiapīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem pienācīgi ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

Grozījumi, kas jāiekļauj kvetiapīnu un XR kvetiapīnu saturošo zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots):

#### Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

**Saistībā ar kvetiapīna lietošanu ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (*severe cutaneous adverse reactions; SCAR*), to vidū par Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS*).**

Orgānu sistēmu klasifikācijas grupā "Ādas un zemādas audu bojājumi" ar biežumu "nav zināmi" jānorāda šāda(-as) nevēlama(-as) blakusparādība(-as):

**zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*)**

#### Lietošanas instrukcija

**Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*). Plaši izplatīti izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, asins analīžu rezultātu novirzes (eozinofilija), palielināti limfmezgli un citu orgānu pārmaiņas (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kas pazīstama arī ar nosaukumu *DRESS* jeb zāļu paaugstinātas jutības sindroms). Ja Jums rodas šie simptomi, pārtrauciet <kvetiapīna> lietošanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.**

Grozījumi, kas jāiekļauj tikai XR kvetiapīnu saturošo zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots):

#### Zāļu apraksts

- 4.9. apakšpunkts "Pārdozēšana"

Jāpievieno šāds teksts:

[..]

**"Ilgstošas darbības kvetiapīna pārdozēšanas gadījumā sedācijas maksimums un maksimālais pulss tiek sasniegts vēlāk un ir vērojama ilgāka atlabšana nekā IR kvetiapīna pārdozēšanas gadījumā."**

**„Ilgstošas darbības kvetiapīna pārdozēšanas gadījumā ir zinots par bezoāru veidošanos kuņģī un ir ieteikta atbilstoša diagnostiska attēlizmeklēšana, atbilstoši kuras rezultātiem īstenojama pacienta turpmākā aprūpe.**

**Dažos gadījumos zāļu bezoāri veiksmīgi izņemti endoskopiski".**

**III pielikums**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**

## Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2018. gada aprīļa <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	09/06/2018
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	08/08/2018