

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre kvetiapín sú vedecké závery nasledovné:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii originálneho lieku, spol. AstraZeneca, identifikoval vyhľadávaním v literatúre publikáciu (*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*), ktorá preukázala oneskorenú maximálnu sedáciu, oneskorené zotavenie sa zo sedácie a dlhšie trvanie intubácie pri predávkovaní kvetiapínom XR v porovnaní s kvetiapínom IR. Tento účinok pominul po zahrnutí pacientov, ktorí užili aj iné sedatíva.

Medián času do dosiahnutia najnižšej hodnoty skóre Glasgow Coma Scale (GCS) bol dlhší pre XR (7 hodín [medzikvartilové rozpätie, IQR 4,9 - 11]) oproti 3,8 hodín [IQR 2,4 – 5,7], $p < 0,001$). Medián času do dosiahnutia maximálnej pulzovej frekvencie bol väčší pre XR (9 hodín [IQR 3 - 12]) oproti 2,5 hodín [IQR 1,5 – 5], $p = 0,01$). Medián času do zotavenia sa zo sedácie bol dlhší pre XR (20 hodín [IQR 12 - 39]) oproti 12 hodín [IQR 5,5 – 22], $p < 0,05$). Medián dĺžky trvania intubácie bol dlhší pre XR (47 hodín oproti 17 hodín, $p = 0,04$). Užité dávky kvetiapínu XR boli vyššie ako pri kvetiapíne IR, avšak stupeň sedácie a tachykardie bol pri predávkovaní kvetiapínom XR a IR podobný. Vysvetlením tohto môžu byť oneskorená absorpcia a znížené maximálne koncentrácie v sére po užití kvetiapínu XR.

Tieto informácie preto majú byť zachytené v časti 4.9 Predávkovanie, v informáciách o liekoch s obsahom kvetiapínu XR.

Členský štát poverený vedením procedúry (LMS) tiež identifikoval článok (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*), ktorý zahŕňal šesť prípadov predávkovania kvetiapínom XR s tvorbou bezoárov. V týchto prípadoch sa gastroskopické odstránenie farmakobezoáru dosiahlo bez komplikácií u všetkých pacientov, bolo však obtiažne kvôli osobitnej „želatinózne-lepkavo-cestovitej“ konzistencii zhlukov. Autori dospeli k záveru, že po predávkovaní kvetiapínom XR je potrebné zvážiť možnosť tvorby farmakobezoárov, keďže to môže mať vplyv na akútne manažment pacienta.

LMS považuje za potrebné zachytiť túto informáciu v časti 4.9 Predávkovanie, v informáciách o liekoch s obsahom kvetiapínu XR. Odporúčania pre súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) boli upravené na základe pripomienok dotknutých členských štátov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii originálneho lieku navyše po dátume ukončenia zberu údajov, 31. júla 2017, validoval bezpečnostný signál týkajúci sa syndrómu liekovej vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktorý viedol k žiadosti o kumulatívne hodnotenie vo verejnej hodnotiacej správe (PAR). Na základe hodnotenia LMS navrhuje pridať DRESS do časti 4.8 SPC a časti 4 písomnej informácie pre používateľa (PIL). Vyhľadávanie uskutočnené držiteľom rozhodnutia o registrácii (MAH) poskytlo celkovo 19 prípadov, vrátane 1 z pediatrického klinického skúšania a 5 z literatúry. Dva z týchto prípadov sa týkali pseudolymfómu a neboli ďalej skúmané. Niektoré prípady mohli byť vylúčené vzhľadom na to, že sa identifikovali pravdepodobnejšie vysvetlenia (napr. súbežne užívaný liek) alebo diagnóza nebola kompatibilná s DRESS. Na základe posudzovania tohto hodnotenia sa identifikovali 3 kľúčové prípady DRESS, ktoré naznačujú možnú príčinnú súvislosť medzi kvetiapínom a DRESS. Vo všetkých troch prípadoch sa hlásil pozitívny dechallenge (prerušenie liečby) (kvetiapín) a v jednom prípade pozitívny rechallenge (opätovné začatie liečby) pri kvetiapíne. SPC kvetiapínu už obsahuje informácie týkajúce sa závažných kožných nežiaducich reakcií (SCAR), nie však DRESS. DRESS môže súvisieť s kvetiapínom s minimálne opodstatnenou pravdepodobnosťou a táto informácia sa má zachytiť v časti 4.8 SPC, Nežiaduce účinky.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kvetiapín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) kvetiapín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce kvetiapín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované lieky)

Do príslušných častí informácií o liekoch obsahujúcich kvetiapín a kvetiapín **XR** majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.8

V súvislosti s liečbou kvetiapínom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

V rámci triedy orgánových systémov (SOC) „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ sa má pridať nasledujúca nežiaduca reakcia (nežiaduce reakcie) s frekvenciou „neznáme“:

lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

Písomná informácia pre používateľa

Lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Rozšírená vyrážka, vysoká telesná teplota, zvýšenia hladín pečeňových enzýmov, neobvyklé stavy postihujúce krv (eozinofília), zväčšenie lymfatických uzlín a postihnutie ďalších telesných orgánov (lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi, ktorá je tiež známa ako DRESS alebo syndróm liekovej precitlivenosti). Ak sa u vás objavia tieto príznaky, prestaňte užívať kvetiapín a ihneď kontaktujte vášho lekára alebo vyhľadajte zdravotnú starostlivosť.

Do príslušných častí informácií o liekoch obsahujúcich **iba** kvetiapín **XR** majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.9 Predávkovanie

Má sa pridať nasledujúci text:

[..]

V prípade predávkovania kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s predávkovaním kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním dochádza k oneskoreniu maximálnej sedácie a maximálnej pulzovej frekvencie a predĺženému zotavovaniu sa.

V prípade predávkovania kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním sa hlásila tvorba žalúdočných bezoárov a na ďalšie usmernenie manažmentu pacienta sa odporúča vhodná diagnostická zobrazovacia metóda.

V niektorých prípadoch sa úspešne vykonalo endoskopické odstránenie farmakobezoáru.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v apríli 2018
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	9. júna 2018
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	8. augusta 2018