

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevač poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za kvetiapin so znanstveni zaključki naslednji:

Preiskovanje literature, ki ga je opravil vodilni nosilec znamke AstraZeneca, je našlo objavo (*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*), ki poroča o zapoznelem vrhu sedacije, podaljšanem okrevanju po sedaciji in dolgotrajnejši intubaciji po prevelikem odmerjanju kvetiapina s podaljšanim sproščanjem kot kvetiapina s takojšnjim sproščanjem. Ta učinek ni bil več opazen, če so bili vključeni bolniki, ki so zaužili tudi druge sedative.

Mediani čas do najnižje Glasgowske lestvice kome (GCS- Glasgow Coma Scale) je bil z obliko s podaljšanim sproščanjem daljši (7 ur [kvartilni razmik: 4,9-11] v primerjavi s 3,8 ure [kvartilni razmik: 2,4-5,7], $p < 0,001$). Mediani čas do najvišjega pulza je bil z obliko s podaljšanim sproščanjem daljši (9 ur [kvartilni razmik: 3-12] v primerjavi z 2,5 ure [kvartilni razmik: 1,5-5], $p = 0,01$). Mediani čas do okrevanja po sedaciji je bil z obliko s podaljšanim sproščanjem daljši (20 ur [kvartilni razmik: 12-39] v primerjavi z 12 urami [kvartilni razmik: 5,5-22], $p < 0,05$). Mediano trajanje intubacije je bilo z obliko s podaljšanim sproščanjem daljše (47 ur v primerjavi s 17 urami, $p = 0,04$). Zaužiti odmerki kvetiapina s podaljšanim sproščanjem so bili večji od odmerkov kvetiapina s takojšnjim sproščanjem, a stopnja sedacije in tahikardije je bila v primerih prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem in kvetiapina s takojšnjim sproščanjem podobna. Pojasnilo tega sta lahko upočasnjena absorpcija in nižja najvišja koncentracija po zaužitju oblike s podaljšanim sproščanjem.

Zato morajo biti te informacije zajete v poglavju 4.9, "Preveliko odmerjanje", informacij o zdravilih s kvetiapinom s podaljšanim sproščanjem.

Vodilna država članica (LMS) je našla tudi članek (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*), ki navaja šest primerov prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem s tvorbo bezoarjev. V teh primerih so farmakobezoarje pri vseh bolnikih gastrokopsko odstranili brez zapletov, toda odstranitev je bila težavna zaradi posebno "želatinozno-lepljivo-pastaste" konsistence sprjemka. Avtorji so zaključili, da je treba po prevelikem odmerjanju kvetiapina s podaljšanim sproščanjem pomisliti na možnost tvorbe farmakobezoarja, saj to lahko vpliva na akutno obravnavo bolnikov.

LMS meni, da mora biti ta informacija zajeta v poglavju 4.9, "Preveliko odmerjanje", informacij o zdravilih s kvetiapinom s podaljšanim sproščanjem. Na podlagi pripomb zadevnih držav članic so bila priporočila za povzetek glavnih značilnosti zdravila prilagojena.

Poleg tega je vodilni nosilec znamke in imetnik dovoljenja za promet po datumu zaključitve zbiranja podatkov, 31. juliju 2017, potrdil varnostni signal za kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS); to je povzročilo zahtevek za kumulativni pregled v javnem poročilu o oceni zdravila (PAR). LMS na podlagi pregleda predlaga vključitev sindroma DRESS v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila in v poglavje 4 navodila za uporabo. Iskanje, ki ga je opravil imetnik dovoljenja za promet, je našlo skupaj 19 primerov, vključno z 1 primerom iz pediatričnega kliničnega preskušanja in 5 primeri iz literature. Dva od teh primerov sta zadevala psevdolimfom in ju niso pregledovali naprej. Nekatere primere je bilo mogoče izključiti, ker so ugotovili verjetnejše razlage (npr. sočasna zdravila) ali diagnozo, nezdržljivo z DRESS. Na podlagi ocene teh pregledov so bili prepoznani 3 ključni primeri sindroma DRESS, ki kažejo na možno vzročno povezanost kvetiapina in sindroma DRESS. V vseh treh primerih je bila opisana pozitivna deprovokacija (kvetiapin) in v enem primeru pozitivna reprovokacija s kvetiapinom. Povzetek glavnih značilnosti kvetiapina že vsebuje informacije o resnih kožnih neželenih učinkih, ne pa o

sindromu DRESS. Sindrom DRESS je lahko povezan s kvetiapiinom z vsaj utemeljeno verjetnostjo in poglavje 4.8, "Neželeni učinki", povzetka glavnih značilnosti zdravila mora zajeti to informacijo.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kvetiapin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(a), ki vsebuje(jo) kvetiapin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo kvetiapin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet ustrezno upoštevajo to stališče skupine CMDh.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Priporočene so naslednje spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo zdravilno učinkovino kvetiapin in kvetiapin **s podaljšanim sproščanjem** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.8

V povezavi z zdravljenjem s kvetiapinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS).

Naslednje neželene učinke je treba dodati pri organskem sistemu "Bolezni kože in podkožja" s pogostnostjo "ni znano":

kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS)

Navodilo za uporabo

kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS). Razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, zvišanja jetrnih encimov, krvne spremembe (eozinofilija), povečane bezgavke in vključenost drugih organskih sistemov (kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom, znana tudi kot sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo). Če se vam pojavijo ti simptomi, prenehajte uporabljati <kvetiapin> in se nemudoma obrnite na zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč.

Naslednje spremembe so priporočene samo za informacije o zdravilih, ki vsebujejo kvetiapin s **podaljšanim sproščanjem** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.9 Preveliko odmerjanje

Dodati je treba naslednje besedilo:

[..}

"V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem se v primerjavi s prevelikim odmerjanjem kvetiapina s takojšnjim sproščanjem pojavijo zapoznel vrh sedacije in vrh pulza ter podaljšano okrevanje."

"V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem so poročali o nastanku želodčnih bezoarjev in kot vodilo za nadaljnjo obravnavo bolnikov je priporočljivo opraviti ustrezno diagnostično slikanje."

V nekaterih primerih je bila uspešno izvedena endoskopska odstranitev farmakobezoarja."

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh aprila 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	9. junij 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	8. avgust 2018