

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących kwetiapiny, wnioski naukowe są następujące:

W przeglądzie literatury dokonany przez właściciela produktu oryginalnego, firmę AstraZeneca, odnaleziono publikację (*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*), w której wykazano opóźnione wystąpienie maksymalnej sedacji, opóźniony powrót do stanu początkowego po sedacji oraz dłuższy czas trwania intubacji w przypadku przedawkowania kwetiapiny w postaci XR w porównaniu z kwetiapią w postaci IR. Działanie to ustępowało, gdy pacjenci zażywali również inne leki uspokajające.

Mediana czasu do wystąpienia najniższej wartości GCS (ang. Glasgow Coma Scale) była dłuższa w przypadku postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu (XR) [7 godzin (IQR 4,9-11) w porównaniu z 3,8 godziny (IQR 2,4-5,7), $p < 0,001$]. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnych wartości tętna była większa w przypadku postaci XR [9 godzin (IQR 3-12) w porównaniu z 2,5 godziny (IQR 1,5-5), $p = 0,01$]. Mediana czasu do powrotu do stanu początkowego po sedacji była dłuższa w przypadku postaci XR [20 godzin (IQR 12-39) w porównaniu z 12 godzinami (IQR 5,5-22), $p < 0,05$]. Mediana czasu trwania intubacji była dłuższa w przypadku postaci XR (47 godzin w porównaniu z 17 godzinami, $p = 0,04$). Zażyte dawki kwetiapiny w postaci XR były większe niż dawki kwetiapiny w postaci IR, jednak nasilenie sedacji i tachykardii było podobne po przedawkowaniu kwetiapiny XR i IR. Może to wynikać z opóźnionego wchłaniania i zmniejszonego maksymalnego stężenia w surowicy po zażyciu postaci XR.

Z tego względu, informację tę należy uwzględnić w punkcie 4.9 Przedawkowanie w ChPL kwetiapiny.

Podobnie, LMS zidentyfikował artykuł (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*)), w którym opisano związek sześciu przypadków przedawkowania kwetiapiny w postaci XR z powstawaniem bezoarów. W tych przypadkach u wszystkich pacjentów dokonano usunięcia bezoarów w trakcie gastrokopii bez powikłań, jednak było to trudne z uwagi na specyficzną „galaretowato-lepkociastowatą” konsystencję złogu. Autorzy doszli do wniosku, iż należy mieć na uwadze tworzenie się bezoarów jako następstwo przedawkowania kwetiapiny w postaci XR, ponieważ może to wpływać na postępowanie z pacjentem w stanach ostrych.

Według LMS informację tę należy uwzględnić w punkcie 4.9 Przedawkowanie ChPL kwetiapiny w postaci XR. Na podstawie uwag zgłoszonych przez zainteresowane kraje członkowskie, dostosowano zalecenia dotyczące ChPL.

Ponadto, po dacie zamknięcia bazy danych 31 lipca 2017 r., podmiot odpowiedzialny dla produktu oryginalnego potwierdził występowanie sygnału o bezpieczeństwie, dotyczącego wysypki z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), będącego przyczyną wniosku o dokonanie skumulowanej oceny w PAR. Na podstawie tej oceny LMS proponuje dodanie DRESS do punktu 4.8 ChPL oraz do punktu 4 Ulotki dla pacjenta. Wyszukiwanie prowadzone przez podmiot odpowiedzialny zaowocowało odnalezieniem łącznie 19 przypadków, w tym 1 przypadku występującego w badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży i 5 przypadków z piśmiennictwa. Dwa z tych przypadków dotyczyły chłoniaka rzekomego i nie były dalej oceniane. Niektóre przypadki można było wykluczyć z uwagi na zidentyfikowanie bardziej prawdopodobnych przyczyn (np. jednocześnie przyjmowane leki) lub rozpoznanie nieodpowiadające DRESS. Na podstawie oceny tego przeglądu zidentyfikowano 3 kluczowe przypadki DRESS, świadczące o możliwym związku przyczynowym między kwetiapią a DRESS. We wszystkich trzech przypadkach zgłaszano pozytywny wynik po odstawieniu leku (kwetiapiny), a w jednym przypadku zgłoszono

pozytywny wynik próby ponownego podania kwetiapiny. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) kwetiapiny zawiera już informację dotyczącą SCAR, ale nie zawiera informacji o DRESS. Zespół DRESS może być związany z kwetiapiną z co najmniej racjonalnie uzasadnionym prawdopodobieństwem i informację tę należy uwzględnić w ChPL w punkcie 4.8 Działania niepożądane.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kwetiapiny, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną kwetiapinę, pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające kwetiapinę są aktualnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zaleca się wprowadzenie następujących zmian do informacji o produktach leczniczych zawierających substancję czynną kwetiapinę i kwetiapinę **XR** (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8

W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Następujące działanie (działania) niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”:

Wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)

Ulotka dołączona do opakowania

Wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zaburzenia krwi (eozynofilia), powiększenie węzłów chłonnych i zajęcie innych narządów (wysypka z eozynofilią i objawami układowymi jest znana również jako DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek). Jeśli u pacjenta wystąpią te objawy, należy przerwać stosowanie <kwetiapiny> i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się po pomoc medyczną

Zaleca się następujące zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających **tylko** kwetiapinę **XR** (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.9 Przedawkowanie

Należy dodać następujący tekst:

[..]

“Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu maksymalna sedacja i maksymalne tętno występują z opóźnieniem, a powrót do stanu początkowego jest dłuższy niż po przedawkowaniu kwetiapiny w postaci IR.”

“Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu notowano tworzenie się bezoarów w żołądku; w dalszym postępowaniu z pacjentem zaleca się odpowiednią diagnostykę obrazową.

W niektórych przypadkach z powodzeniem dokonywano endoskopowego usunięcia bezoarów powstałych po przedawkowaniu leku”.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w kwietniu 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	9 czerwca 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	8 sierpnia 2018 r.