

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) pro kvetiapin byly přijaty tyto vědecké závěry:

Literární rešerše provedená držitelem rozhodnutí o registraci originálního přípravku firmou AstraZeneca identifikovala publikaci (*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*), která ukazuje na opožděnou maximální sedaci, opožděné zotavení ze sedace a delší dobu intubace při předávkování kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s kvetiapinem s okamžitým uvolňováním. Tento účinek se neprojevil, pokud byli začlenění pacienti, kteří současně užili další sedativa.

Medián času do dosažení nejnižšího stupně Glasgow Coma Scale (GCS) byl delší pro formu s prodlouženým uvolňováním (7 hodin [IQR 4,9-11] vs. 3,8 hodin [IQR 2,4-5,7], $p < 0,001$). Medián času do maximální rychlosti pulzu byl větší pro formu s prodlouženým uvolňováním (9 hodin [IQR 3-12] vs. 2,5 hodiny [IQR 1,5-5], $p < 0,001$). Medián času zotavení ze sedace byl delší pro formu s prodlouženým uvolňováním (20 hodin [IQR 12-39] vs. 12 hodin [IQR 5,5-22], $p < 0,05$). Medián délky intubace byl delší pro formu s prodlouženým uvolňováním (47 hodin vs. 17 hodin, $p < 0,04$). Dávky požití u lékové formy s prodlouženým uvolňováním byly vyšší než u lékové formy s okamžitým uvolňováním, ale míra sedace a tachykardie byly podobné u předávkování kvetiapinem v obou lékových formách. Vysvětlením mohou být zpožděná absorpce a snížené maximální plazmatické koncentrace po požití formy s prodlouženým uvolňováním.

Tato informace má být zohledněna v bodě 4.9 „Předávkování“ v informaci o kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním.

Dále LMS (lead member state – vedoucí stát pro hodnocení procedury) identifikoval článek (*Raquber-Luthy et al.: Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series, Clin Toxicol (Phila). 2013 Dec;51(10):937-40*), který popisuje 6 případů tvorby bezoáru po předávkování kvetiapinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním. V těchto případech byl farmakobezoár odstraněn gastrokopicky bez komplikací u všech pacientů, ale nebylo to snadné s ohledem na převážně „želatinózní, lepkavou a pastovitou“ konzistenci bezoáru. Autoři doporučují vzít v úvahu tuto okolnost tvorby bezoáru po předávkování kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním, neboť to může ovlivnit akutní péči o pacienta.

LMS je toho názoru, že tato informace má být zohledněna v bodě 4.9 „Předávkování“ u lékové formy **kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním**. Na základě komentářů zúčastněných členských zemí byla doporučení pro SmPC upravena.

Dále po uzavření sběru dat (DLP) k 31. červenci 2017 validoval držitel rozhodnutí o registraci originálního přípravku bezpečnostní signál poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které vedly k požadavku na celkovou revizi v PAR (preliminary assessment report). Na základě této revize LMS navrhuje přidat syndrom DRESS do bodu 4.8 SmPC a do bodu 4 příbalové informace. Vyhledávání uskutečněné držitelem identifikovalo celkem 19 případů včetně 1 případu z klinické studie u pediatrické populace a 5 literárních případů. Dva z těchto případů se týkaly pseudolymfomu a nebyly dále posuzovány. Některé případy lze vyloučit, neboť byla zjištěna jiná pravděpodobnější vysvětlení (např. souběžná medikace) nebo diagnóza, která neodpovídá syndromu DRESS. Na podkladě tohoto posouzení byly identifikovány 3 stěžejní případy, které předpokládají možnou kauzální souvislost mezi kvetiapinem a rozvojem syndromu DRESS. Všechny tři případy měly pozitivní dechallenge (kvetiapin) a v jednom případě byla hlášena pozitivní rechallenge. SmPC pro kvetiapin již obsahuje informaci týkající se závažných kožních reakcí (SCAR), nikoli však DRESS. Syndrom DRESS může být spojen s léčbou kvetiapinem, alespoň s odůvodněnou pravděpodobností a tato informace má být obsažena v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ SmPC.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kvetiapinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího/léčivých přípravků obsahujících kvetiapin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem kvetiapinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný/léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

V souvislosti s léčbou kvetiapinem byly hlášeny těžké kožní nežádoucí účinky (SCAR) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), polékovou vyrážku s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Následující nežádoucí účinky mají být přidány do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ s frekvencí „není známo“:

Poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Příbalová informace

Poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Rozsáhlá vyrážka, horečka, zvýšení jaterních enzymů, krevní odchylky (eozinofilie), zvětšení lymfatických (mízních) uzlin a postižení dalších orgánů (poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky, která je známa pod označením DRESS nebo polékový hypersenzitivní syndrom). Přestaňte užívat < kvetiapin>, pokud se u Vás rozvinou tyto příznaky, a kontaktujte svého lékaře nebo okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Následující změny se doporučují začlenit pouze do informací o přípravku obsahující kvetiapin s **prodlouženým uvolňováním** (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~):

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.9 Předávkování

Text má být doplněn takto:

[..]

„V případě předávkování kvetiapinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním dochází ke zpoždění maxima sedace, maxima tachykardie a k prodloužení zotavovací fáze ve srovnání s lékovou formou s okamžitým uvolňováním kvetiapinu.“

„V případě předávkování kvetiapinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním byla hlášena tvorba bezoárů v žaludku a doporučuje se provést vhodné diagnostické zobrazení za účelem správné péče o pacienta.

V některých případech bylo úspěšně provedeno endoskopické odstranění farmakobezoáru.“

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v dubnu 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	9. června 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	8. srpna 2018