

## **8.2 Część VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Kvelux SR przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **8.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### **Schizofrenia**

Jak wskazują dane uzyskane u dużej, reprezentatywnej populacji z zastosowaniem precyzyjnych metod diagnostycznych, wskaźnik częstości (miara ryzyka rozwoju pewnego nowego schorzenia w określonym czasie) schizofrenii w ostatnim półwieczu wydaje się podobny na całym świecie [Häfner, 1997]. Schizofrenię rozpoznaje się w pewnym okresie życia u około 0,3-0,7% ludzi [Van, 2009]. Według danych z 2011 roku, liczba chorych na świecie wynosiła 24 miliony (około 1 na 285 osób) [WHO, 2011].

Wskaźnik zachorowalności na schizofrenię jest podobny na całym świecie, ale jej rozpowszechnienie [odsetek populacji z daną chorobą] jest różne na poziomie świata [Jablensky, 1992], poszczególnych krajów [Kirkbride, 2006] i lokalnym oraz sąsiedzkim [Kirkbride JB, 2007]. W skali świata schizofrenia odpowiada za około 1% DALY (lata życia skorygowane niesprawnością) [Picchioni, 2007].

#### **Zaburzenie afektywne dwubiegunowe**

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe stwierdza się u około 3% populacji świata; występuje w równej proporcji u mężczyzn i kobiety, osób różnych ras i grup etnicznych. Przyczyna zaburzenia nie została jednoznacznie rozpoznana, ale uznaje się, że w jego rozwoju odgrywają rolę czynniki zarówno genetyczne, jak i środowiskowe.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe jest szóstą wiodącą przyczyną niepełnosprawności na świecie, a jego rozpowszechnienie w ogólnej populacji w pewnym momencie życia wynosi około 3% [Boland, 2013], [Schmitt, 2014]. Powtórna analiza danych z amerykańskiego badania National Epidemiological Catchment Area wskazuje, że u 0,8% populacji USA wystąpił co najmniej jeden epizod maniakalny (próg diagnostyczny dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I), a u dalszych 0,5% wystąpił epizod hipomanii (próg diagnostyczny dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu II lub cyklotymii). Zaburzenie afektywne dwubiegunowe występuje z taką samą częstością u kobiet i mężczyzn [Farren, 2012] oraz w różnych kulturach i grupach etnicznych.

#### **Epizody depresji**

Depresja jest główną przyczyną zachorowalności na świecie [WHO, 2001]. Rozpowszechnienie w skali życia jest zróżnicowane, od 3% w Japonii do 17% w USA. W większości krajów liczba osób, u których w ciągu życia stwierdza się depresję, wynosi od 8% do 12% [Andrade, 2003], [Kessler, 2003].

W Ameryce Północnej prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu dużej depresji w ciągu roku wynosi 3-5% u mężczyzn i 8-10% u kobiet [Kessler RC, 2005], [Murphy, 2000].

### **8.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Leki przeciwpsychotyczne stanowią złoty standard w leczeniu i zapobieganiu nawrotom schizofrenii. Od 1990 roku wprowadzono do leczenia kilka tzw. atypowych leków przeciwpsychotycznych [Grohol, 2006], których stosowanie wiąże się z mniejszym, w porównaniu z wcześniejszymi lekami przeciwpsychotycznymi, ryzykiem objawów pozapiramidowych. Kwetiapiny fumaran jest jednym z takich atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Łączne stosowanie stabilizatorów nastroju (np. litu) i atypowych leków przeciwpsychotycznych zaleca się, jako leczenie pierwszego rzutu ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Kwetiapiny fumaran jest lekiem przeciwpsychotycznym stosowanym u pacjentów ze schizofrenią. Schizofrenia jest chorobą psychiczną, w której występują omamy, chaotyczne myślenie i mowa, podejrliwość i urojenia.

Kwetiapiny fumaran stosuje się również w zapobieganiu i leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Jest to choroba psychiczna, w przebiegu której występują epizody depresji oraz epizody manii.

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność kwetiapiny fumaranu w leczeniu zarówno pozytywnych (wytwórczych), jak i negatywnych (ubytkowych) objawów schizofrenii. W porównawczych badaniach klinicznych kwetiapiny fumaran był równie skuteczny, co standardowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak chlorpromazyna i haloperydol. Stosunek korzyści ze stosowania kwetiapiny do związanego z nim ryzyka jest bardzo korzystny; kwetiapina jest właściwą opcją terapeutyczną pierwszego rzutu w schizofrenii [Cheer, 2004].

Niedawne badania kliniczne wykazały, że wzmocniona terapia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, jak kwetiapiny fumaran, jest skuteczna w długotrwałym leczeniu podtrzymującym i, jak wskazują wstępne dowody, stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych razem ze stabilizatorami nastroju może być pomocne w kontrolowaniu fazy depresyjnej w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego [Bowden, 2005].

### 8.2.3 Część VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Brak danych, które uzasadniałyby stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### 8.2.4 Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Wymienione niżej informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania odnoszą się do kwetiapiny zarówno w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jak i tabletek powlekanych.

**Tabela 8-5 Ważne rozpoznane zagrożenia**

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
Niemożliwość podjęcia ruchu lub niemożliwość pozostawania w bezruchu, w tym mimowolne asymetryczne ruchy mięśni (Objawy pozapiramidowe [ang. <i>extrapyramidal symptoms</i> – EPS])	W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych w porównaniu z otrzymującymi placebo pacjentami ze schizofrenią (chorobą psychiczną charakteryzującą się często zachowaniem nieadekwatnym do sytuacji i niemożnością odróżnienia zdarzeń realnych od urojonych), manią w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (zaburzenie psychiczne, które powoduje nietypowe wzmoczenie nastroju, energii, aktywności i zdolności do podejmowania codziennych zadań) depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (zaburzenia psychicznego charakteryzującego się okresami dobrego nastroju i depresji).	W razie wystąpienia któregokolwiek z opisanych objawów należy niezwłocznie powiadomić lekarza, który rozważy zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny.
	Do objawów pozapiramidowych należą: nieprawidłowe ruchy mięśni, w tym trudności z rozpoczęciem ruchu,	

	drzenie, odczucie niepokoju ruchowego lub sztywność mięśni bez odczuwania bólu, niekontrolowane ruchy, głównie mięśni twarzy lub języka..	
Senność (Senność)	<p>Leczenie kwetiapiną wiązało się z występowaniem senności i pokrewnych objawów, takich jak uspokojenie (odczucie odrętwienia).</p> <p>W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i ciężkiego zaburzenia depresyjnego senność o nasileniu głównie lekkim do umiarkowanego występowała zwykle w ciągu pierwszych 3 dni leczenia.</p>	<p>W razie wystąpienia senności o dużym nasileniu należy niezwłocznie powiadomić lekarza, gdyż p. u starszych osób zwiększa się ryzyko przypadkowego urazu (upadku).</p> <p>U pacjentów z ciężkimi epizodami depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, u których występuje senność o dużym nasileniu, może być konieczny częstszy kontakt z lekarzem przez minimum 2 tygodnie od pojawienia się senności lub do czasu jej ustąpienia, a także może być konieczne rozważenie przerwania leczenia.</p> <p>Ponieważ lek powoduje senność, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać narzędzi lub maszyn do czasu poznania reakcji organizmu na lek.</p>
Zwiększenie masy ciała	Leczenie kwetiapiną bardzo często wiązało się ze zwiększeniem masy ciała.	<p>Należy kontrolować masę ciała pacjenta i, jeśli jest to klinicznie wskazane, zastosować odpowiednie postępowanie zgodnie z wytycznymi dla leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>Pacjent i lekarz prowadzący powinien regularnie kontrolować masę ciała pacjenta.</p>
Zmiany stężenia tłuszczów we krwi (Zmiany lipidowe)	Podczas leczenia kwetiapiną u pacjenta może wystąpić zwiększenie stężenia niektórych tłuszczów we krwi, np. triglicerydów i cholesterolu całkowitego.	Podczas stosowania kwetiapiny należy regularnie kontrolować stężenie triglicerydów i cholesterolu całkowitego we krwi.
Duże stężenie cukru we krwi i związana z tym przewlekła choroba (Hiperglikemia i cukrzyca)	Opisywano rzadkie przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju bądź nasilenia cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową (potencjalnie zagrażające życiu powikłanie cukrzycy) lub śpiączką (stan głębokiej nieświadomości), również zakończone zgonem. Czasami poprzedzało je zwiększenie masy ciała,	Wskazane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z wytycznymi dla leków przeciwpsychotycznych. Pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne, w tym kwetiapinę, należy obserwować, czy nie występują u nich objawy hiperglikemii, a u pacjentów z

	które może być czynnikiem sprzyjającym.	cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy należy systematycznie monitorować, czy nie występuje pogorszenie kontroli glikemii. Należy również regularnie kontrolować masę ciała pacjentów.
	Objawami hiperglikemii są: polidypsja (nadmierne pragnienie), poliuria (wydalanie nieprawidłowo dużych ilości rozcieńczonego moczu), polifagia (spożywanie nadmiernych ilości jedzenia lub nadmierny apetyt) i osłabienie.	
Czynniki ryzyka metabolicznego	Biorąc pod uwagę obserwowane zmiany masy ciała, stężenia glukozy i lipidów, możliwe jest pogorszenie czynników ryzyka metabolicznego pacjenta, np. nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha, zmniejszenie stężenia „dobrego” cholesterolu (cholesterolu HDL), zwiększenie stężenia pewnego rodzaju tłuszczu (triglicerydów) we krwi, wysokie ciśnienie tętnicze i zwiększenie stężenia cukru we krwi.	Wystąpienie takich działań niepożądanych wymaga wdrożenia odpowiedniego leczenia.

**Tabela 8-6 Ważne potencjalne zagrożenia**

<b>Ryzyko</b>	<b>Co wiadomo (w tym powód, dla którego uznaje się to za potencjalne zagrożenie)</b>
Działania niepożądane związane ze złym krążeniem krwi w mózgu osób w podeszłym wieku (Mózgowo-naczyniowe działania niepożądane u osób w podeszłym wieku)	Do częstych działań niepożądanych związanych z chorobą naczyń krwionośnych mózgu (wywołaną zaburzeniem dopływu krwi do mózgu) należą: niewyraźne widzenie, zaburzenia mowy i wysławiania się oraz napady drgawek.  Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przebył w przeszłości udar. Dotyczy to zwłaszcza osób w podeszłym wieku oraz osób w podeszłym wieku z otępieniem (osłabienie czynności mózgu).  Kwetiapiny nie należy stosować u osób w podeszłym wieku, gdyż leki z tej grupy mogą u osób w podeszłym wieku z otępieniem zwiększyć ryzyko udaru lub w niektórych przypadkach ryzyko zgonu.
Działania niepożądane związane ze złym krążeniem krwi w mózgu osób niebędących w podeszłym wieku (Mózgowo-naczyniowe działania niepożądane u pacjentów niebędących w podeszłym wieku)	Do działań niepożądanych kwetiapiny związanych z chorobą mózgowo-naczyniową (udar) należą: niewyraźne widzenie, zaburzenia mowy i wysławiania się oraz napady drgawkowe.
Bardzo szybkie bicie serca spowodowane zaburzeniami czynności jednej z komór serca, związane z zaburzeniami rytmu serca (zaburzenia	W okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu niezbyt często notowano wydłużenie odstępu QT (zaburzenia rytmu serca) po zastosowaniu dawek leczniczych i po przedawkowaniu. Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, gdy kwetiapina została przepisana pacjentom z chorobą serca i naczyń krwionośnych lub z zaburzeniami serca w

typu <i>torsade de pointes</i> )	wywiadzie rodzinnym (takimi jak niewydolność serca lub nieregularna czynność serca, zwłaszcza z zaburzeniem znanym jako wydłużenie odstępu QT).  Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje inne leki, które wpływają na czynność serca, np. leki, które zaburzają równowagę elektrolitową (małe stężenie potasu lub magnezu), takie jak leki moczopędne (leki zwiększające wytwarzanie moczu) lub niektóre antybiotyki (leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych).
Choroba charakteryzująca się zmniejszonym dopływem krwi do serca (Choroba niedokrwienna serca)	Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości chorobę serca i (lub) naczyń krwionośnych (albo choroby serca w wywiadzie rodzinnym), a także jeśli rozpoznano u niego słabe krążenie krwi w sercu.
Stosowanie niezgodne ze wskazaniami i nieprawidłowe dawkowanie	Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Kwetiapinę w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować raz na dobę, bez jedzenia. Tabletki należy połykać w całości, bez dzielenia, żucia lub rozkruszania.
Nadużywanie i stosowanie niezgodne z przeznaczeniem	Dostępne obecnie dane nie wskazują na konieczność minimalizacji ryzyka.

**Tabela 8-7 Ważne brakujące informacje**

<b>Ryzyko</b>	<b>Co wiadomo (w tym powód, dla którego uznaje się to za potencjalne zagrożenie)</b>
Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią	Istnieją opublikowane doniesienia o przenikaniu kwetiapiny do mleka kobiecego, jednak dane dotyczące jej ilości nie są spójne. Dlatego pacjentki przyjmujące kwetiapinę nie powinny karmić piersią podczas leczenia.  Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.  Kwetiapinę należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy lekarz uzna to za bezwzględnie konieczne.
Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki stosowane w leczeniu chorób serca i (lub) naczyń krwionośnych	Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki stosowane w chorobach sercowo-naczyniowych.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	Nie stwierdzono znaczących różnic parametrów farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby i u osób z grup kontrolnych. Wyniki wskazują, że u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi i zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki może nie być konieczne.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby	Leczenie kwetiapiną należy rozpocząć od dawki 50 miligramów (mg) na dobę, a następnie zwiększać ją o 50 mg na dobę do dawki skutecznej. Średni klirens kwetiapiny po podaniu doustnym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest mniejszy o 30% niż u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie kwas walproinowy (lek stosowany w leczeniu padaczki lub innych chorób)	<p>W retrospektywnym badaniu u dzieci i młodzieży otrzymującej walproinian, kwetiapinę lub oba leki stwierdzono, że leukopenia (zmniejszona liczba krwinek białych) i neutropenia (nieprawidłowo mała liczba neutrofilów – rodzaju białych krwinek) występuje częściej u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone niż w grupach, u których stosowano monoterapię.</p> <p>Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy i kwetiapina mogą wzajemnie wpływać na swoje działanie.</p> <p>Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.</p>
--	--

### 8.2.5 Część VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Istnieją szczególne warunki i ograniczenia w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania tego produktu leczniczego (dodatkowe metod minimalizacji ryzyka).

Dodatkowe metody minimalizacji ryzyka dotyczą następujących zagrożeń:

<b>Metody minimalizacji ryzyka</b>
Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka:
<b>Nieemożność podjęcia ruchu lub nieemożność pozostawania w bezruchu, w tym mimowolne asymetryczne ruchy mięśni (Objawy pozapiramidowe)</b>
Cel i uzasadnienie: Przekazanie profesjonalnym pracownikom opieki zdrowotnej wiedzy na temat wskazań do stosowania kwetiapiny oraz ryzyka objawów pozapiramidowych (w tym dyskinez późnych), ich łagodzenia i leczenia.
Proponowane działanie:
Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem kwetiapiny w tabletkach powlekanych i tabletkach i przedłużonym uwalnianiu, oprócz zawartych w ChPL zaleceń odnoszących się do bezpieczeństwa, przedstawiono w materiale edukacyjnym dla lekarzy, dotyczącym stosunku korzyści do ryzyka (np. wytyczne dotyczące sposobu leczenia).
Materiał edukacyjny (Ulotka dla lekarza) razem z Charakterystyką Produktu Leczniczego) mają na celu dostarczenie lekarzowi przepisującemu kwetiapinę następujących informacji:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- instrukcja dla pacjenta</li> <li>- objawy pozapiramidowe (włącznie z dyskinezą późną)</li> <li>- dawkowanie leku</li> <li>- kontrolowanie stanu pacjenta w trakcie leczenia</li> <li>- niemowlęta matek, które przyjmowały leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży.</li> </ul>

<b>Metody minimalizacji ryzyka</b>
Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka:
<b>Senność</b>
Cel i uzasadnienie: Przekazanie profesjonalnym pracownikom opieki zdrowotnej wiedzy na temat

wskazań do stosowania kwetiapiny oraz ryzyka senności, sposobu jej łagodzenia i leczenia.
<b>Proponowane działanie:</b>
Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem kwetiapiny w tabletkach powlekanych i tabletkach i przedłużonym uwalnianiu, oprócz zawartych w ChPL zaleceń odnoszących się do bezpieczeństwa, przedstawiono w materiale edukacyjnym dla lekarzy, dotyczącym stosunku korzyści do ryzyka (np. wytyczne dotyczące ścieżki leczenia).
Materiał edukacyjny (Ulotka dla lekarza) razem z Charakterystyką Produktu Leczniczego) mają na celu dostarczenie lekarzowi przepisującemu kwetiapinę:
- instrukcji dla pacjenta, w tym ostrzeżenie przed podejmowaniem jakiejkolwiek aktywności wymagającej skupienia, takiej jak prowadzenie pojazdów (w tym samochodów) lub obsługiwanie maszyn w razie odczuwania senności
- szczegółowej informacji o związku między leczeniem kwetiapiną a sennością.

<b>Metody minimalizacji ryzyka</b>
Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka:
<b>Zwiększenie masy ciała</b>
Cel i uzasadnienie: Przekazanie profesjonalnym pracownikom opieki zdrowotnej wiedzy na temat wskazań do stosowania kwetiapiny oraz ryzyka zwiększenia masy ciała, sposobu jego łagodzenia i leczenia.
<b>Proponowane działanie:</b>
Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem kwetiapiny w tabletkach powlekanych i tabletkach i przedłużonym uwalnianiu, oprócz zawartych w ChPL zaleceń odnoszących się do bezpieczeństwa, przedstawiono w materiale edukacyjnym dla lekarzy, dotyczącym parametrów metabolicznych.
Materiał edukacyjny (Ulotka dla lekarza) razem z Charakterystyką Produktu Leczniczego) mają na celu dostarczenie lekarzowi przepisującemu kwetiapinę:
- instrukcji dla pacjenta
- szczegółowej informacji na temat wczesnego wykrycia czynników ryzyka, które można zmodyfikować, monitorowania dalszego rozwoju metabolicznych działań niepożądanych i postępowania w razie ich wystąpienia.

<b>Metody minimalizacji ryzyka</b>
Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka:
<b>Zmiany stężenia tłuszczów we krwi (zmiany lipidowe)</b>
Cel i uzasadnienie: Przekazanie profesjonalnym pracownikom opieki zdrowotnej wiedzy na temat wskazań do stosowania kwetiapiny oraz ryzyka zmian lipidowych, sposobu ich łagodzenia i leczenia.
<b>Proponowane działanie:</b>
Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem kwetiapiny w tabletkach powlekanych i tabletkach i przedłużonym uwalnianiu, oprócz zawartych w ChPL zaleceń odnoszących się do bezpieczeństwa, przedstawiono w materiale edukacyjnym dla lekarzy, dotyczącym parametrów metabolicznych.
Materiał edukacyjny (Ulotka dla lekarza) razem z Charakterystyką Produktu Leczniczego) mają na celu dostarczenie lekarzowi przepisującemu kwetiapinę:
- instrukcji dla pacjenta
- szczegółowej informacji o związku między leczeniem kwetiapiną a sennością.

<b>Metody minimalizacji ryzyka</b>
Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka:
<b>Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia) i cukrzyca</b>

Cel i uzasadnienie: Przekazanie profesjonalnym pracownikom opieki zdrowotnej wiedzy na temat wskazań do stosowania kwetiapiny oraz ryzyka hiperglikemii i cukrzycy, sposobu ich łagodzenia i leczenia.
Proponowane działanie:
Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem kwetiapiny w tabletkach powlekanych i tabletkach i przedłużonym uwalnianiu, oprócz zawartych w ChPL zaleceń odnoszących się do bezpieczeństwa, przedstawiono w materiale edukacyjnym dla lekarzy, dotyczącym parametrów metabolicznych.
Materiał edukacyjny (Ulotka dla lekarza) razem z Charakterystyką Produktu Leczniczego) mają na celu dostarczenie lekarzowi przepisującemu kwetiapinę: <ul style="list-style-type: none"> <li>- instrukcji dla pacjenta</li> <li>- szczegółowej informacji na temat wczesnego wykrycia czynników ryzyka, które można zmodyfikować, monitorowania dalszego rozwoju metabolicznych działań niepożądanych i postępowania w razie ich wystąpienia.</li> </ul>

<b>Metody minimalizacji ryzyka</b>
Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka:
<b>Czynniki ryzyka metabolicznego</b>
Cel i uzasadnienie: Przekazanie profesjonalnym pracownikom opieki zdrowotnej wiedzy na temat wskazań do stosowania kwetiapiny oraz ryzyka czynników ryzyka metabolicznego, sposobu ich łagodzenia i leczenia.
Proponowane działanie:
Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem kwetiapiny w tabletkach powlekanych i tabletkach i przedłużonym uwalnianiu, oprócz zawartych w ChPL zaleceń odnoszących się do bezpieczeństwa, przedstawiono w materiale edukacyjnym dla lekarzy, dotyczącym parametrów metabolicznych.
Materiał edukacyjny (Ulotka dla lekarza) razem z Charakterystyką Produktu Leczniczego) mają na celu dostarczenie lekarzowi przepisującemu kwetiapinę: <ul style="list-style-type: none"> <li>- instrukcji dla pacjenta</li> <li>- szczegółowej informacji na temat wczesnego wykrycia czynników ryzyka, które można zmodyfikować, monitorowania dalszego rozwoju metabolicznych działań niepożądanych i postępowania w razie ich wystąpienia..</li> </ul>

<b>Metody minimalizacji ryzyka</b>
Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka:
<b>Stosowanie niezgodne ze wskazaniami i nieprawidłowe dawkowanie</b>
Cel i uzasadnienie: Przekazanie profesjonalnym pracownikom opieki zdrowotnej wiedzy na temat wskazań do stosowania kwetiapiny oraz ryzyka stosowania niezgodnego ze wskazaniami i nieprawidłowego dawkowania oraz sposobu postępowania w takim wypadku.
Proponowane działanie:
Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem kwetiapiny w tabletkach powlekanych i tabletkach i przedłużonym uwalnianiu, oprócz zawartych w ChPL zaleceń odnoszących się do bezpieczeństwa, przedstawiono w materiale edukacyjnym dla lekarzy: materiały i działania edukacyjne dotyczące wskazań.
Materiał edukacyjny (Ulotka dla lekarza) razem z Charakterystyką Produktu Leczniczego) mają na celu dostarczenie lekarzowi przepisującemu kwetiapinę: <ul style="list-style-type: none"> <li>- instrukcji dla pacjenta</li> <li>- informacji o znanych faktach dotyczących stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) niezgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami</li> </ul>



- zaleceniem odradzenia pacjentowi stosowania niezgodnego ze wskazaniami
- prawidłowego dawkowania/stosowania kwetiapiny.

### 8.2.6 Część VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie ma.

### 8.2.7 Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagadnienia bezpieczeństwa	Komentarz
2.0	18.12.2014	<p>- <b>Włączenie punktów</b> „Czynniki ryzyka metabolicznego”, „Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa” i „Niedrożność jelit”, jako <b>ważnych rozpoznanych zagrożeń.</b></p> <p>- <b>Włączenie punktów</b> „Choroba niedokrwienna serca”, „Zachłystowe zapalenie płuc”, jako <b>ważnych potencjalnych zagrożeń.</b></p> <p>- <b>Włączenie punktów</b> „Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki sercowo-naczyniowe” i „Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie kwas walproinowy”, jako <b>brakujących informacji.</b></p> <p>- <b>Przeniesienie punktów</b> „Wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu <i>torsades de pointes</i>”, „Hiponatremia i zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)”, „Zapalenie trzustki”, „Rabdomioliza” i „Samobójstwo” z ważnych potencjalnych zagrożeń do <b>ważnych rozpoznanych zagrożeń.</b> Ponadto punkt „Samobójstwo” został rozszerzony do „Samobójstwo, zachowania i myśli samobójcze”, zaś punkt „Agranulocytoza” usunięty z ważnych potencjalnych zagrożeń i dodany do punktu „Neutropenia” w aktualnych ważnych rozpoznanych zagrożeniach („Neutropenia , w tym agranulocytoza”).</p> <p><b>Zmiana określenia</b> ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Zwiększenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia triglicerydów” na „Zmiany lipidowe”</li> <li>- Zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy” na „Hiperprolaktynemia”</li> <li>- „Objawy odstawienia” na „Objawy odstawienia (w tym noworodki)”</li> <li>- „Dysfagia u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego” na „Dysfagia”</li> <li>- „Mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane u osób w podeszłym wieku” i „Mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane u osób niebędących w podeszłym wieku” połączono w „Mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane”</li> <li>- „Możliwość stosowania <i>off-label</i>, w tym stosowanie</li> </ul>	<p>Wymienione zmiany wprowadzono po otrzymaniu 26.08.2014 komentarzy PVAR/CMS dla kwetiapiny fumaranu 200, 300, 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu NL/H/2140/001-002-003/II/006</p>

		<p><i>off-label</i> u dzieci i młodzieży” na „Stosowanie poza zatwierdzonymi wskazaniami i nieprawidłowe dawkowanie”.</p> <p>- „Stosowanie u kobiet karmiących piersią” na „Bezpieczeństwo u kobiet karmiących piersią”•</p>	
		<p>- <b>Włączenie</b> punktu „Wpływ na płodność u ludzi” do <b>brakujących informacji</b>.</p> <p>- <b>Włączenie</b> punktu „Kardiomiopatia” do <b>ważnych potencjalnych zagrożeń</b> („Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia”)</p> <p>- <b>Włączenie</b> punktu „Interakcja z wątrobowymi induktorami enzymów” do <b>ważnych rozpoznanych zagrożeń</b>.</p> <p>- <b>Przeniesienie</b> punktu „Stosowanie u kobiet w ciąży” z <b>brakujących informacji do ważnych potencjalnych zagrożeń</b> („Bezpieczeństwo kobiet w ciąży”)</p> <p>- <b>Zmiana określenia</b> „Objawy pozapiramidowe, w tym dyskinezy późne, we wszystkich wskazaniach” na „Objawy pozapiramidowe, w tym dyskinezy późne”.</p>	<p>Dodatkowe zmiany niezależne od wymienionych komentarzy PVAR/CMS</p>
		<p>Objawy pozapiramidowe, senność</p> <p>Zwiększenie masy ciała, zmiany lipidowe, hiperglikemia i cukrzyca, czynniki ryzyka metabolicznego</p> <p>Możliwość stosowania niezgodnie ze wskazaniami i nieprawidłowe dawkowanie</p>	<p>Włączenie programu edukacyjnego dla lekarzy, dotyczącego stosunku korzyści do ryzyka</p> <p>Włączenie programu edukacyjnego dla lekarzy, dotyczącego parametrów metabolicznych</p> <p>Włączenie programu edukacyjnego dla lekarzy: materiały i działania edukacyjne dotyczące wskazań</p>
		n/a	<p>Plan Zarządzania Ryzykiem został:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uaktualniony do obecnie obowiązującego wzorca EU-RMP dla leków odtwórczych</li> <li>- dodano Część II Moduł SV – doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu</li> <li>- pierwszą rejestrację i dane dotyczące wprowadzenia do obrotu</li> </ul>

			tabletek powlekanych i tabletek o przedłużonym uwalnianiu dodano do Części I: Informacje o produkcie leczniczym i status marketingowy obu postaci leku w Aneksie 3: status marketingowy na świecie wg państw
2.1	27.03.2015	Dyzartria	W wyniku RMS Preliminary Variation Assessment Report dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu Quetiapine Sandoz 200/300/400 mg w procedurze NL/H/2140/001-003/II/006, wprowadzono następujące zmiany:  Dodano, jako ważne rozpoznane zagrożenie
		Samobójstwo i zachowania samobójcze	Usunięto z punktu „ważne rozpoznane zagrożenia” i włączono do punktu „ważne potencjalne zagrożenia”, usunięto „myśli samobójcze”
		Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią	Usunięto „Bezpieczeństwo kobiet w ciąży” z punktu „ważne potencjalne zagrożenia” i „Bezpieczeństwo kobiet karmiących piersią” z brakujących informacji i dodano łącznie do brakujących informacji, jako „Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią”
		Stosowanie kwetiapiny fumaranu w postaci tabletek przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby Stosowanie kwetiapiny fumaranu w postaci tabletek przedłużonym uwalnianiu u pacjentów w podeszłym wieku	Dodano do punktu „ważne potencjalne zagrożenia”
		Mania wywołana leczeniem u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego	Zmiana określenia tego ważnego potencjalnego zagrożenia z „Mania wywołana leczeniem u

			pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym”
		Stosowanie u dzieci i wpływ na płodność u ludzi	Usunięte z brakujących informacji
		Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami nerek. Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami wątroby. Stosowanie u pacjentów leczonych przez długi czas. Stosowanie u pacjentów różnych ras lub pochodzenia etnicznego.	Dodane do brakujących informacji
			Te zmiany wprowadzono w trakcie obowiązywania Planu Zarządzania Ryzykiem
		Zwiększenie masy ciała, zaburzenia lipidowe, hiperglikemia i cukrzyca, czynniki ryzyka metabolicznego, senność, objawy pozapiramidowe, w tym dyskinezy późne, stosowanie niezgodnie ze wskazaniami, nieprawidłowe dawkowanie	
2.2	28.01.2016	<p><b>Ważne rozpoznane zagrożenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy pozapiramidowe</li> <li>• • Senność</li> <li>• • Zwiększenie masy ciała</li> <li>• Zmiany lipidowe</li> <li>• Hiperglikemia i cukrzyca</li> <li>• Czynniki ryzyka metabolicznego</li> <li>• • Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki,</li> </ul> <p><b>Ważne potencjalne zagrożenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mózgowo-naczyniowe działania niepożądane u osób w podeszłym wieku</li> <li>• Mózgowo-naczyniowe działania niepożądane u osób niebędących w podeszłym wieku</li> <li>• • Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsades de pointes</i></li> <li>• • Możliwość stosowania <i>off-label</i> i nieprawidłowego dawkowania</li> </ul> <p><b>Brakujące informacje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią</li> <li>• Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki sercowo-naczyniowe</li> <li>• Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie kwas walproinowy</li> </ul>	<p>Plan Zarządzania Ryzykiem został zaktualizowany na podstawie komentarzy rumuńskiej The National Agency For Medicines And Medical Devices dnia 55. z 3.11.2015. Profil ryzyka został dostosowany do leku referencyjnego.</p> <p>Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa zostały zaktualizowane w Części II Moduł SVIII, Części V.1, V.3 i VI.1, zgodnie z ChPL i ulotką.</p> <p>Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa zostały zaktualizowane w Części VI.2.4, zgodnie z ChPL i ulotką.</p> <p>Do Aneksu 2 dodano uaktualnioną ChPL i ulotkę</p>

			W Aneksie 3 uaktualniono status pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na świecie.
--	--	--	--

Źródła:

[Andrade, 2003] Epidemiology of major depressive episodes: Results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2003;12(1):3–21. doi:10.1002/mpr.138. PMID 12830306.

[Cheer, 2004] Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs.*; 18(3):173-99.

[Farren, 2012]. Bipolar disorder and alcohol use disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep* 14 (6): 659–66. doi:10.1007/s11920-012-0320-9. PMC 3730445. PMID 22983943.

[Grohol, 2006] About Schizophrenia and Psychosis Treatment (Internet) Available from <[http://psychcentral.com/disorders/schizophrenia/schizo\\_treatment.htm](http://psychcentral.com/disorders/schizophrenia/schizo_treatment.htm)> (Accessed 21 Jan 2013).

[Häfner, 1997]. Epidemiology of Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 1997;42:139–151.

[Jablensky, 1992]. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine Monograph Supplement.* 1992;20:1–97. doi:10.1017/S0264180100000904. PMID 1565705.

[Kirkbride, 2006]. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Archives of General Psychiatry.* 2006;63(3):250–8. doi:10.1001/archpsyc.63.3.250. PMID 16520429.

[Kirkbride JB, 2007]. Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology.* 2007;42(6):438–45. doi:10.1007/s00127-007-0193-0. PMID 17473901.

[Kessler, 2003] The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289(203):3095–105. doi:10.1001/jama.289.23.3095. PMID 12813115.

[Kessler RC, 2005] Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry.* 2005;62(6):593–602. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593. PMID 15939837.

[Picchioni, 2007] Schizophrenia. *BMJ.* 2007;335(7610):91–5. doi:10.1136/bmj.39227.616447.BE. PMID 17626963.

[Schmitt, 2014]. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci* 8 (19). doi:10.3389/fnins.2014.00019. PMC 3920481. PMID 24574956.

[Van, 2009] Schizophrenia. *Lancet.* 2009;374(9690):635–45. doi:10.1016/S0140-6736(09)60995-8. PMID 19700006.

[WHO, 2011]. Schizophrenia. World Health Organization 2011. Retrieved February 27, 2011.