

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Kventiax SR przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Częstość i rozpowszechnienie (prewalencja) docelowego wskazania**Schizofrenia**

Schizofrenia to choroba psychiczna charakteryzująca się zaburzeniem procesów myślowych i reakcji emocjonalnych. Częstymi objawami są urojenia, w tym paranoja i omamy słuchowe, zaburzenia toku i treści myślenia objawiające się w mowie i braku inteligencji emocjonalnej. Towarzyszy jej istotna dysfunkcja społeczna lub zawodowa. Początek objawów pojawia się zwykle we wczesnej dorosłości, przy czym ogólna częstość występowania choroby wynosi około 0,3-0,7%. Rozpoznanie opiera się na obserwowanym zachowaniu i doświadczeniach zgłaszanych przez pacjenta.

Choroba afektywna dwubiegunowa; umiarkowane lub ciężkie epizody maniakalne

Choroba afektywna dwubiegunowa, znana także jako zaburzenie maniakalno-depresyjne lub depresja maniakalna, to choroba psychiczna klasyfikowana w psychiatrii jako zaburzenie nastroju. U osób z chorobą afektywną dwubiegunową występują epizody podwyższonego lub drażliwego nastroju, znane jako mania, które występują naprzemiennie z depresją. U 2,4% światowej populacji może występować pewna forma tej choroby. Mania może wystąpić z różnym stopniem nasilenia. Przy łagodniejszych postaciach manii, znanych jako hipomania, pacjenci wykazują wzmózoną energię, podniecenie i mogą być bardzo wydajni. Kiedy mania nasila się, pacjenci zachowują się nieodpowiedzialnie i impulsywnie, często podejmują niewłaściwe decyzje z powodu nierealistycznych wyobrażeń o przyszłości i mogą mieć znaczne trudności ze snem. W przypadku najcięższej postaci u pacjentów mogą występować w znaczącym stopniu nieprawidłowe/zaburzone postrzeganie świata, znane jako psychoza.

Choroba afektywna dwubiegunowa; epizody dużej depresji

U 2,4% światowej populacji może występować pewna forma tej choroby.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe fazy depresyjnej w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej to stałe uczucie smutku, niepokoju, winy i utrata zainteresowania czynnościami, które zwykle sprawiają radość; zaburzenia koncentracji; samotność, uczucie nienawiści do samego siebie, apatia lub obojętność; depersonalizacja; utrata zainteresowania seksem; nieśmiałość lub fobia społeczna; drażliwość, przewlekły ból (o znanej lub nieznannej przyczynie); utrata motywacji; myśli samobójcze. W ciężkich przypadkach pacjent może stać się psychotyczny: jest to stan znany także jako ciężka postać choroby afektywnej dwubiegunowej z cechami psychotycznymi. Do objawów tych należą urojenia lub, rzadziej, omamy, zwykle nieprzyjemne. Duży epizod depresyjny utrzymuje się przez co najmniej dwa tygodnie, a nieleczony może trwać ponad sześć miesięcy.

Zapobieganie nawrotom epizodów maniakałnych, epizodów depresyjnych lub mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapią

Naturalistyczne badanie (rodzaj badania polegającego na obserwacji pacjentów w ich zwykłym otoczeniu/podczas wykonywania typowych czynności) od pierwszego przyjęcia z powodu epizodu manii lub mieszanego (dotyczące przypadków hospitalizacji, a więc najcięższych) wykazało, że u 50% pacjentów osiągnięto ustąpienie objawów (brak dalszego spełniania kryteriów rozpoznania) w ciągu sześciu tygodni i 98% w ciągu dwóch lat. W ciągu dwóch lat u 72% pacjentów nastąpiło ustąpienie objawów (całkowity brak objawów), a u 43% z nich ustąpił niekorzystny wpływ na funkcjonowanie (odzyskanie wcześniejszego statusu zawodowego i mieszkaniowego). Jednakże u 40% pacjentów wystąpił nowy epizod manii lub depresji w ciągu 2 lat od ustąpienia objawów, a u 19% osób nastąpiła zamiana faz bez okresu remisji.

Leczenie wspomagające ciężkich epizodów depresyjnych u pacjentów z dużą depresją (ang. *Major Depressive Disorder*, MDD), którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na monoterapię lekiem przeciwdepresyjnym

Depresja duża (MDD) to choroba psychiczna charakteryzująca się obezwładniającym i stałym pogorszeniem nastroju, któremu towarzyszy niska samoocena i utrata zainteresowania lub radości z czynności, które zwykle sprawiają radość. Duża depresja to stan, który niekorzystnie wpływa na życie rodzinne, zawodowe lub szkolne pacjenta, jego nawyki żywieniowe i dotyczące snu oraz ogólny stan zdrowia. Uważa się, że w 2010 r. problem ten dotyczył około 298 milionów ludzi (4,3% populacji światowej). Częstość występowania choroby różni się znacząco, od 3% w Japonii do 17% w USA. W USA około 3,4% osób z depresją dużą popełnia samobójstwo, a do 60% osób, które popełniły samobójstwo miało depresję lub innego rodzaju zaburzenia nastroju.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Badania kliniczne wykazały, że bez większych trudności pacjenci mogą zmienić stosowany lek na kwetiapię i odwrotnie. Skuteczność kwetiapiny jest wyraźne większa niż placebo i podobna do haloperydolu lub chlorpromazyny. Ponadto wydaje się, że kwetiapina charakteryzuje się skutecznością podobną do rysperidonu i olanzapiny. Kwetiapina wykazuje łagodny profil działań niepożądanych, szczególnie w zakresie objawów pozapiramidowych i w związku z tym przewiduje się dobry stopień przestrzegania zaleceń. Kwetiapina jest zasadniczo uznawana za bezpieczny lek.

Mimo, iż kwetiapina została wprowadzona jako atypowy lek przeciwpsychotyczny skuteczny klinicznie u pacjentów ze schizofrenią, istnieją także nowe dowody pochodzące z badań klinicznych wskazujące jej skuteczność w leczeniu zaburzeń nastroju (choroby afektywnej dwubiegunowej). Jak dotąd wykazano skuteczność kwetiapiny w przypadku ostrej manii i choroby afektywnej dwubiegunowej, przy czym jej profil bezpieczeństwa i tolerancji jest lepszy niż w przypadku innych leków w tej samej klasie.

Kwetiapina okazała się także skuteczna w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej u dzieci i osób w podeszłym wieku. Kwetiapię badano u dzieci i młodzieży w randomizowanych badaniach klinicznych, badaniach otwartych i kilku badaniach przeglądowych. Większość badań wykazuje, że kwetiapina jest skuteczna i dobrze tolerowana w populacji pediatrycznej.

Ponadto w badaniach prowadzonych długo (okres leczenia do 2 lat) oceniających zdolność do zapobiegania nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina okazała się lepsza od placebo pod względem wydłużania czasu do nawrotu epizodu afektywnego (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z afektywną chorobą dwubiegunową typu I.

Ponadto do badań trwających krótko (6-tygodniowych) włączono pacjentów, u których zaobserwowano niewystarczającą reakcję na co najmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 150 mg i 300 mg/dobę, stosowana w leczeniu wspomagającym do już stosowanego leku przeciwdepresyjnego dawała lepsze rezultaty w zakresie łagodzenia objawów depresji niż lek przeciwdepresyjny w monoterapii.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie dotyczy.

Ten wniosek dotyczy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu generycznym produktem leczniczym.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<zagrożenie dla bezpieczeństwa w języku potocznym (termin medyczny)>	<krótki opis w języku potocznym>	<informacja o możliwości i sposobu zminimalizowania lub wyeliminowania zagrożenia>
Zagrażające życiu zaburzenia neurologiczne (złośliwy zespół neuroleptyczny)	Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS - <i>neuroleptic malignant syndrome</i>) to zagrażające życiu zaburzenie neurologiczne, spowodowane najczęściej przez reakcję niepożądaną na leki przeciwpsychotyczne. NMS obejmuje zwykle sztywność mięśni, gorączkę, niestabilność autonomiczną oraz zmiany kognitywne, np. majaczenie, i jest związany z podwyższonym stężeniem fosfokinazy kreatynowej w osoczu.	Pacjent powinien niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli wystąpi u niego połączenie następujących objawów: wysoka temperatura (gorączka), znaczna sztywność mięśni, potliwość lub zaburzenia świadomości (stan nazywany złośliwym zespołem neuroleptycznym). W tym przypadku może być konieczne natychmiastowe leczenie.
Zmniejszenie liczby białych krwinek (neutropenia)	Zmniejszenie liczby białych krwinek zwiększa ryzyko infekcji. Większość przypadków neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Możliwe czynniki ryzyka neutropenii to mała wyjściowa liczba białych krwinek oraz dodatni wywiad w kierunku neutropenii polekowej.	Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli wystąpią u niego przedmiotowe lub podmiotowe objawy infekcji lub jeśli wcześniej po zastosowaniu pewnych leków wystąpiło u niego zmniejszenie liczby białych krwinek. Lekarz może zalecić okresowe wykonywanie badań krwi, szczególnie w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów infekcji.

<p>Zmiana czynności elektrycznej serca widoczna w EKG (wydłużenie odstępu QT)</p>	<p>Często obserwuje się występowanie wydłużonego odstępu QT, który jest związany z potencjalnie śmiertelnymi zaburzeniami rytmu serca typu <i>torsades de pointes</i> (TdP), a co za tym idzie z ryzykiem nagłej śmierci sercowej. Mimo, iż może występować samoistnie w postaci wrodzonej, istnieje wiele leków, które mogą wpływać na wydłużenie odstępu QT.</p>	<p>Przed przyjęciem tego leku należy poinformować lekarza, jeśli pacjent lub ktoś z jego rodziny ma problemy z sercem, np. zaburzenia rytmu serca lub jeśli pacjent przyjmuje leki, które mogą wpływać na sposób, pracy serca. Lekarz przeprowadzi wówczas dodatkowe badania i zdecyduje, czy można stosować ten lek.</p>
<p>Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)</p>	<p>Zakrzepy krwi w żyłach, szczególnie w obrębie kończyn dolnych (do objawów należą obrzęk, ból i zaczerwienienie nóg), które mogą przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i duszność. W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza.</p>	<p>Przed przyjęciem tego leku należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub jego krewnego występują zakrzepy w wywiadzie, ponieważ leki takie jak ten wiążą z tworzeniem zakrzepów krwi z objawami w postaci obrzęku, bólu i zaczerwienienia nogi, a także bólu w klatce piersiowej i duszności. Jeśli pacjent zauważy któryś z tych objawów, powinien niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.</p>
<p>Zapalenie trzustki</p>	<p>W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. W zgłoszeniach z okresu po wprowadzeniu do obrotu u nie wszystkich pacjentów występowały czynniki ryzyka, mające związek z zapaleniem trzustki, takie jak podwyższone stężenie triglicerydów, kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu.</p>	<p>Przed przyjęciem tego leku należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują czynniki ryzyka związane z zapaleniem trzustki (podwyższone stężenie triglicerydów, kamienie żółciowe lub nadużywanie alkoholu).</p>
<p>Blokada jelit (nieδροżność jelit)</p>	<p>Zaparcie stanowi czynnik ryzyka nieδροżności jelit. Rzadko zgłaszano przypadki zaparcia i nieδροżności jelit w związku ze stosowaniem kwetiapiny. Pacjenci przyjmujący jednocześnie wiele leków zmniejszających perystaltykę jelit należą do grupy ryzyka.</p>	<p>Należy niezwłocznie poinformować lekarza jeżeli u pacjenta wystąpi zaparcie łącznie z utrzymującym się bólem brzucha, lub uporczywe zaparcie mimo leczenia, ponieważ może to prowadzić do cięższej nieδροżności jelit. U pacjentów z nieδροżnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne.</p>

<p>Nieprawidłowe ruchy mięśni/objawy podobne do choroby Parkinsona (objawy pozapiramidowe)</p>	<p>W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów leczonych z powodu epizodu ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej stosowanie kwetiapiny wiązało się z częstszym występowaniem objawów pozapiramidowych niż w grupie placebo.</p>	<p>Do objawów pozapiramidowych należą trudności w rozpoczęciu ruchów mięśni, drżenie, uczucie niepokoju lub sztywność mięśni bez dolegliwości bólowych oraz inne objawy podobne do choroby Parkinsona.</p>
<p>Zaburzenia ruchu (dyskineza późna)</p>	<p>W razie wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzenia ruchu (dyskineza późna) należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny. Objawy dyskinezy późnej mogą pojawić się lub nasilić nawet po odstawieniu leku.</p>	<p>Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują niekontrolowane ruchy, zwłaszcza w obrębie twarzy lub języka. Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.</p>
<p>Uczucie senności (senność)</p>	<p>Leczenie kwetiapiną jest związane z występowaniem senności i związanych z nią objawów, takich jak uspokojenie. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową objawy te pojawiały się zwykle w ciągu pierwszych 3 dni leczenia i w większości przypadków miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. U pacjentów z sennością o znacznym nasileniu należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.</p>	<p>Uczucie senności (może z czasem ustępować) (może prowadzić do upadków). W cięższych przypadkach konieczne może być rozważenie przerwania stosowania kwetiapiny.</p>
<p>Omdlenie i niskie ciśnienie krwi podczas wstawania (omdlenie i niedociśnienie ortostatyczne)</p>	<p>Leczenie kwetiapiną jest związane z występowaniem niedociśnienia ortostatycznego, które może doprowadzić do omdlenia (niskie ciśnienie krwi podczas wstawania i omdlenie). Niedociśnienie ortostatyczne pojawia się zwykle w ciągu pierwszych 3 dni leczenia. Może to prowadzić do zwiększonej częstości występowania przypadkowych urazów (upadków), szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentom należy zatem zalecać, aby zachowywali szczególną ostrożność dopóki nie poznają w pełni efektów działania leku.</p>	<p>Pacjent musi zachować ostrożność do momentu zapoznania się z możliwymi niepożądanymi działaniami leku, ponieważ niskie ciśnienie krwi potencjalnie wywołane przez ten lek może doprowadzić do omdlenia i (lub) upadków.</p>

Napady padaczki lub drgawki	W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne żadne dane dotyczące częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpowietrznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie.	Przed przyjęciem tego leku należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiły drgawki.
Ciężkie zmniejszenie/brak białych krwinek (agranulocytoza)	Duże zmniejszenie liczby białych krwinek zwiększa ryzyko infekcji. Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie.	Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy infekcji lub jeśli wcześniej po zastosowaniu pewnych leków wystąpiło zmniejszenie liczby białych krwinek. Lekarz może zlecić okresowe wykonywanie badań krwi, szczególnie w razie wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów infekcji.
Zwiększenie masy ciała	U pacjentów leczonych kwetiapiną zgłaszano występowanie zwiększenia masy ciała; u pacjentów należy kontrolować masę ciała i stosować postępowanie odpowiednie klinicznie.	U pacjentów stosujących kwetiapinę obserwowano zwiększenie masy ciała. Pacjent i jego lekarz powinni regularnie monitorować masę ciała pacjenta.
Zmiany/zwiększenie stężenia niektórych tłuszczów we krwi (zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL)	W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny obserwowano zmiany/zwiększenie stężenia niektórych tłuszczów we krwi (zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL). W razie zmiany stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.	Podczas leczenia kwetiapiną lekarz może sprawdzać masę ciała pacjenta oraz sprawdzać stężenie pewnych tłuszczów we krwi.

<p>Zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia) i cukrzyca</p>	<p>Rzadko zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia cukru we krwi (hiperglikemii) i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków śmiertelnych. Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym.</p>	<p>Przed przyjęciem leku należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje cukrzyca lub ryzyko rozwoju tej choroby. W takiej sytuacji lekarz może sprawdzać stężenia cukru we krwi pacjenta przyjmującego kwetiapinę.</p>
<p>Czynniki ryzyka zwiększenia masy ciała, rozwoju cukrzycy i zwiększenia stężenia różnych tłuszczów we krwi (ryzyko zaburzeń metabolicznych, zespół metaboliczny)</p>	<p>Uwzględniając obserwowane zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi oraz lipidów, które stwierdzano w badaniach klinicznych, u pacjentów (w tym osób z prawidłowymi wartościami wyjściowymi) może wystąpić ryzyko pogorszenia parametrów metabolicznych. W razie pogorszenia tych parametrów, należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta.</p>	<p>Podczas leczenia kwetiapiną lekarz może sprawdzać masę ciała pacjenta oraz sprawdzać stężenie pewnych tłuszczów we krwi.</p>
<p>Zespół kontrolujący ilość wydzielanego moczu, powodujący zmniejszenie stężenia sodu we krwi (SIADH - <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone</i> - zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego i hiponatremia)</p>	<p>Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) i hiponatremia (zmniejszenie stężenia sodu we krwi) to bardzo rzadkie/niezbyt częste działanie niepożądane.</p>	<p>Zmniejszenie stężenia sodu we krwi to niezbyt częste działanie niepożądane, które może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów. SIADH (zespół niewłaściwego wydzielania hormonu kontrolującego wydzielanie moczu) to bardzo rzadkie działanie niepożądane, które może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów</p>
<p>Zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy (niedoczynność tarczycy)</p>	<p>Z leczeniem kwetiapiną związane było występowanie zależnego od dawki zmniejszenia stężeń hormonów tarczycy. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem tego efektu leku, niezależnie od czasu trwania leczenia.</p>	<p>Niedoczynność tarczycy może powodować zmęczenie i zwiększenie masy ciała (hipotyreoza) to niezbyt częste działanie niepożądane (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów).</p>

<p>Zwiększenie stężenia hormonu odpowiedzialnego za wydzielanie mleka - prolaktyny (hiperprolaktynemia)</p>	<p>Z leczeniem kwetiapiną związane było zwiększenie stężenia hormonu - prolaktyny we krwi.</p>	<p>Zwiększenie stężenia hormonu - prolaktyny we krwi to częste działanie niepożądane u osób dorosłych (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów) i bardzo częste działanie niepożądane u dzieci i młodzieży (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów). Może prowadzić do obrzęku sutków i niespodziewanego wydzielania mleka u chłopców i dziewcząt, a także zaburzeń lub zatrzymania cyklu miesiączkowego u dziewcząt.</p>
<p>Zapalenie wątroby z lub bez zażółcenia skóry i oczu (zapalenie wątroby z lub bez żółtaczki)</p>	<p>Leczenie kwetiapiną rzadko związane było z zażółceniem skóry i oczu (żółtaczka) lub stanem zapalnym wątroby (zapaleniem wątroby), natomiast zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych występowało często.</p>	<p>Zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka) lub zapalenie wątroby to rzadkie działanie niepożądane, które może wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów, podczas gdy zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych to częste działanie niepożądane, które może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów.</p>
<p>Bardzo ciężka postać reakcji alergicznej (reakcja anafilaktyczna) powodująca trudności w oddychaniu lub wstrząs</p>	<p>Leczenie kwetiapiną jest bardzo rzadko związane z bardzo ciężką postacią reakcji alergicznej (reakcją anafilaktyczną).</p>	<p>Bardzo ciężka postać reakcji alergicznej (reakcja anafilaktyczna) to bardzo rzadkie działanie niepożądane, które może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów.</p>
<p>Ciężka choroba powodująca powstawanie pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, oczach i genitaliach (zespół Stevensa-Johnsona)</p>	<p>Leczenie kwetiapiną jest bardzo rzadko związane z ciężką chorobą przebiegającą z powstawaniem pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, gałkach ocznych i genitaliach (zespół Stevensa-Johnsona) i innymi ciężkimi reakcjami skórnymi.</p>	<p>Zespół Stevensa-Johnsona, ciężka choroba przebiegająca z powstawaniem pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, gałkach ocznych i genitaliach oraz inne ciężkie reakcje skórne to bardzo rzadkie działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów.</p>

<p>Objawy odstawienia</p>	<p>Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, ponieważ objawy odstawienia to bardzo częste działanie niepożądane, które może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów.</p> <p>U noworodków, których matki przyjmowały Kventiax SR w ostatnim trymestrze ciąży (ostatnie trzy miesiące ciąży), mogą wystąpić następujące objawy, które mogą wskazywać na zespół odstawienia: drgawki, sztywność mięśni (lub) osłabienie siły mięśniowej, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności ze ssaniem.</p>	<p>Objawy odstawienia (objawy, które pojawiają się w przypadku nagłego przerwania przyjmowania kwetiapiny) obejmują niemożność zaśnięcia (bezsenność), mdłości (nudności), ból głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie leku w ciągu co najmniej jednego do dwóch tygodni, ponieważ objawy odstawienia mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów.</p> <p>Jeśli u noworodka pacjentki przyjmującej kwetiapinę, wystąpią objawy odstawienia, należy skontaktować się z lekarzem.</p>
<p>Problemy z przełykaniem (dysfagia)</p>	<p>Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń połykania. Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc. Zwiększoną częstość występowania dysfagii u pacjentów leczonych kwetiapiną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo stwierdzano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.</p>	<p>Problemy z przełykaniem (dysfagia) to niezbyt częste działanie niepożądane, które może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów.</p>

Podwyższone ciśnienie krwi u dzieci	Badania kliniczne wykazały, że poza znanym profilem bezpieczeństwa ustalonym dla pacjentów dorosłych, pewne działania niepożądane występowały częściej u dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych. Ponadto wzrost ciśnienia krwi to działanie niepożądane, którego nie obserwowano wcześniej w badaniach dotyczących pacjentów dorosłych.	Podwyższone ciśnienie krwi to działanie niepożądane, które jest bardzo często obserwowane u dzieci, ponieważ może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów z populacji pediatrycznej.
-------------------------------------	---	--

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Udar u pacjentów w podeszłym wieku (mózgowo-naczyniowe zdarzenie niepożądane u pacjentów w podeszłym wieku)	W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z otępieniem, w przypadku stosowania niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych stwierdzano około 3-krotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm odpowiedzialny za wspomniany wzrost ryzyka nie został poznany. Zwiększonego ryzyka nie można wykluczyć w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub innych populacji pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.
Udar u pacjentów w młodszym wieku (mózgowo-naczyniowe zdarzenie niepożądane u pacjentów młodszego wieku)	Ponieważ zidentyfikowano takie przypadki, to działanie niepożądane uznano za potencjalne zagrożenie
Zagrażająca życiu arytmia (<i>torsade de pointes</i>)	Leki przeciwpsychotyczne są związane z rozwojem różnych zagrażających życiu arytmii (np. wydłużeniem odstępu QT, arytmia komorową, nagłym niewyjaśnionym zgonem, zatrzymaniem akcji serca i zaburzeniami rytmu typu <i>torsades de pointes</i>), które mogą prowadzić do nagłego zgonu. Działanie to jest uznawane za właściwe/charakterystyczne dla klasy leków.
Zapalenie mięśnia sercowego	Ponieważ zidentyfikowano takie przypadki, to działanie niepożądane uznano za potencjalne zagrożenie.
Większe prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z otępieniem (utrata czynności mózgu) (zwiększona śmiertelność u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem)	W metaanalizie dotyczącej stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych stwierdzono, że pacjenci w podeszłym wieku z psychozą w przebiegu otępienia narażeni są na zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach z kontrolą placebo z zastosowaniem kwetiapiny w tej samej populacji pacjentów częstość zgonów w grupie leczonej kwetiapiną wyniosła 5,5%, a w grupie otrzymującej placebo - 3,2%. Przyczyny zgonu pacjentów w tych badaniach były różne i odpowiadały spodziewanym dla tej populacji. Dane te nie dają podstaw do stwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy leczeniem kwetiapiną a zgonem w populacji pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.
Pobudzenie psychoruchowe	U noworodków, których matki przyjmowały w trzecim trymestrze ciąży leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) zgłaszano występowanie pobudzenia.

	Pobudzenie jest również objawem przedawkowania.
Nadużywanie leku i niewłaściwe użycie leku	Ponieważ zidentyfikowano takie przypadki, to działanie niepożądane uznano za potencjalne zagrożenie.
Prawdopodobieństwo prób samobójczych i samobójstw	<p>Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. W związku z tym, że poprawa może nie wystąpić w ciągu kilku pierwszych lub więcej tygodni leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej. Dodatkowo lekarz powinien uwzględnić ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.</p> <p>Innym chorobom i zaburzeniom psychicznym, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina, również może towarzyszyć zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi. W krótszych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną (3,0%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (0%).</p>
Upadki (przypadkowe urazy)	Leczenie kwetiapiną jest związane z niedociśnieniem ortostatycznym, które może doprowadzić do omdlenia (niskie ciśnienie krwi podczas wstawania i omdlenie), i które występuje zwykle w ciągu pierwszych 3 dni leczenia. Może to prowadzić do zwiększonej częstości występowania przypadkowych urazów (upadków), szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentom powinno zatem zalecać się zachowanie szczególnej ostrożności dopóki nie poznają w pełni efektów działania leku.
Zapalenie płuc z powodu przedostania się pokarmu do dróg oddechowych (zachłystowe zapalenie płuc)	Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie problemów z połykaniem (dysfagia). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka zachłystowego zapalenia płuc.
Możliwość zastosowania leku niezgodnie z przeznaczeniem (stosowanie poza wskazaniami i niewłaściwe stosowanie leku)	Istnieją jasne wytyczne dotyczące wskazań do stosowania kwetiapiny. Jednakże zgłaszano przypadki stosowania kwetiapiny niezgodnie ze wskazaniami i zalecaną dawką.
Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku	Średni klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o 30-50% u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu do młodszych pacjentów. W związku z tym kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie na początku leczenia. Konieczne może być zmniejszenie szybkości zwiększania dawki oraz dobowej dawki terapeutycznej w porównaniu do młodszych pacjentów.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Kobiety w ciąży i kobiety karmiące piersią	<p><u>Ciąża:</u> Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży. W dotychczas przeprowadzonych badaniach na zwierzętach nic nie wskazuje na</p>

	<p>szkodliwe działanie kwetiapiny, choć nie badano ewentualnego wpływu tego leku na narząd wzroku płodu. W związku z tym kwetiapinę należy stosować w ciąży tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. U noworodków urodzonych przez kobiety, które w czasie ciąży przyjmowały kwetiapinę, opisywano objawy odstawienia.</p> <p>U noworodków, których matki w trzecim trymestrze ciąży stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę), mogą wystąpić działania niepożądane, w tym: objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Zgłaszano występowanie pobudzenia psychoruchowego, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń pobierania pokarmu. W związku z tym noworodki powinny być ściśle monitorowane.</p> <p><u>Karmienie piersią:</u> W oparciu o dane z opublikowanych doniesień na temat wydzielania kwetiapiny do mleka kobiet karmiących piersią, wielkość wydzielania kwetiapiny z mlekiem podczas jej stosowania w dawkach terapeutycznych wydaje się niespójna. Kobietom karmiącym piersią należy w związku z tym zalecać unikanie karmienia piersią podczas stosowania kwetiapiny.</p> <p>Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Kwetiapiny nie należy przyjmować w okresie ciąży, chyba że kwestia ta została omówiona z lekarzem. Kwetiapiny nie należy przyjmować w okresie karmienia piersią.</p> <p>U noworodków, których matki w trzecim trymestrze ciąży (trzy ostatnie miesiące ciąży) stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę), mogą wystąpić następujące działania niepożądane: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie siły mięśniowej, senność, pobudzenie, problemy z oddychaniem oraz problemy z przyjmowaniem pokarmu. Jeśli u noworodka wystąpią takie objawy, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem.</p>
Pacjenci jednocześnie przyjmujący leki stosowane w chorobach układu krążenia	Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji między kwetiapiną a powszechnie stosowanymi lekami stosowanymi w chorobach układu krążenia.
Pacjenci jednocześnie przyjmujący kwas walproinowy	Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie ulegała zmianom w stopniu klinicznie istotnym w wyniku jednoczesnego stosowania tych dwóch leków. W badaniu retrospektywnym obejmującym dzieci i młodzież, które otrzymywały walproinian, kwetiapinę lub oba te leki, stwierdzono większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczonej w sposób skojarzony niż w grupach poddawanych monoterapii.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Uważa się, że konieczne są następujące dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

Zagrożenie: zwiększenie masy ciała
Środki podejmowane w celu minimalizacji ryzyka: szkolenie profesjonalistów
<u>Cel i uzasadnienie:</u> Przed wprowadzeniem do obrotu należy poinformować lekarzy przepisujących kwetiapinę, że w wyniku leczenia kwetiapiną może wystąpić zwiększenie masy ciała pacjenta, a także o konieczności przekazania pacjentom odpowiednich informacji, ich monitorowania i odpowiedniego leczenia.
<u>Główne dodatkowe środki podejmowane w celu minimalizacji ryzyka:</u> materiały edukacyjne dla lekarzy przepisujących kwetiapinę należy przekazać przed wprowadzeniem do obrotu

Zagrożenie: zaburzenia gospodarki lipidowej (podwyższone stężenie cholesterolu, podwyższone stężenie triglicerydów lub obniżone stężenie HDL)
Środki podejmowane w celu minimalizacji ryzyka: szkolenie profesjonalistów
<u>Cel i uzasadnienie:</u> Przed wprowadzeniem do obrotu należy poinformować lekarzy przepisujących kwetiapinę, że w wyniku leczenia kwetiapiną mogą wystąpić zaburzenia gospodarki lipidowej (podwyższone stężenie cholesterolu, podwyższone stężenie triglicerydów lub obniżone stężenie HDL), a także o konieczności przekazania pacjentom odpowiednich informacji, ich obserwacji i odpowiedniego leczenia.
<u>Główne dodatkowe środki podejmowane w celu minimalizacji ryzyka:</u> materiały edukacyjne dla lekarzy przepisujących kwetiapinę należy przekazać przed wprowadzeniem do obrotu

Zagrożenie: hiperglikemia i cukrzyca
Środki podejmowane w celu minimalizacji ryzyka: szkolenie profesjonalistów
<u>Cel i uzasadnienie:</u> Przed wprowadzeniem do obrotu należy poinformować lekarzy przepisujących kwetiapinę, że w wyniku leczenia kwetiapiną może wystąpić hiperglikemia i cukrzyca, a także o konieczności przekazania pacjentom odpowiednich informacji, ich obserwacji i odpowiedniego leczenia.
<u>Główne dodatkowe środki podejmowane w celu minimalizacji ryzyka:</u> materiały edukacyjne dla lekarzy przepisujących kwetiapinę należy przekazać przed wprowadzeniem do obrotu

Zagrożenie: metaboliczne czynniki ryzyka, zespół metaboliczny
Środki podejmowane w celu minimalizacji ryzyka: szkolenie profesjonalistów
<u>Cel i uzasadnienie:</u> Przed wprowadzeniem do obrotu należy poinformować lekarzy przepisujących kwetiapinę, że w wyniku leczenia kwetiapiną mogą wystąpić metaboliczne czynniki ryzyka (zespół metaboliczny), a także o konieczności przekazania pacjentom odpowiednich informacji, ich obserwacji i odpowiedniego leczenia.
<u>Główne dodatkowe środki podejmowane w celu minimalizacji ryzyka:</u> materiały edukacyjne dla lekarzy przepisujących kwetiapinę należy przekazać przed wprowadzeniem do obrotu

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy. Nie planuje się badań po dopuszczeniu leku do obrotu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.