

VI.2 Wybrane aspekty Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Kwetaplex XR, przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Kwetiapina jest lekiem przeciwpsychotycznym stosowanym u pacjentów ze schizofrenią, chorobą psychiczną charakteryzującą się licznymi objawami, w tym nielogicznym myśleniem i mową, omamami, podejrzliwością i urojeniami. Lek ten stosuje się również w zapobieganiu i leczeniu zaburzenia dwubiegunowego, choroby psychicznej, charakteryzującej się epizodami manii (okresami patologicznie podwyższonego nastroju), występującymi naprzemiennie z okresami prawidłowego nastroju i epizodami depresji. Ponadto stosuje się ją jako lek dodatkowy do trwającego leczenia dużych epizodów depresyjnych u pacjentów cierpiących na takie zaburzenia z suboptymalną odpowiedzią na monoterapię innym lekiem przeciwdepresyjnym.

Szacunkowe ryzyko zachorowania na schizofrenię waha się od 0,3 do 2,0% i średnio wynosi 0,7%.ⁱ Według przeprowadzonego przeglądu literatury, częstość występowania zaburzeń ze spektrum zaburzeń dwubiegunowych wahała się w 12 krajach od 0,2% (Islandia) do 6,5% (Niemcy).ⁱⁱ

Na podstawie ostatnio przeprowadzonej analizy szacuje się, że częstość występowania dużego zaburzenia depresyjnego wynosi około 6,7%.ⁱⁱⁱ

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, dokładny mechanizm działania kwetiapiny jest nieznany, ale łączy się ona z kilkoma receptorami na powierzchni komórek nerwowych w mózgu, w tym z receptorami neuroprzekaźników: dopaminy i serotoniny. Ponieważ neuroprzekaźniki to substancje chemiczne, umożliwiające komórkom nerwowym komunikowanie się ze sobą, działanie kwetiapiny przerywa sygnały przenoszone między komórkami mózgu. Ponieważ neuroprzekaźniki biorą udział w rozwoju schizofrenii i zaburzenia dwubiegunowego, kwetiapina ułatwia powrót aktywności mózgu do normy i łagodzi objawy tych chorób.

Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych i kilkuletniego doświadczenia klinicznego, kwetiapina jest skutecznym lekiem w leczeniu schizofrenii, zaburzenia dwubiegunowego oraz jako lek dodatkowy w leczeniu epizodów dużej depresji u pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym.

W przypadku podawania leku zgodnie ze wskazaniami w Charakterystyce Produktu Leczniczego i uwzględnieniu przeciwwskazań, ostrzeżeń i środków ostrożności, kwetiapinę można uznać za lek skuteczny w zatwierdzonych wskazaniach i na ogół dobrze tolerowany.

VI.2.3 Nieznane informacje dotyczące korzyści z leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem

Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Objawy pozapiramidowe EPS (<i>Nieprawidłowe ruchy mięśni, trudności z</i>	W badaniach klinicznych objawy pozapiramidowe obserwowano częściej u dorosłych pacjentów,	<ul style="list-style-type: none">Należy natychmiast poinformować lekarza w razie wystąpienia

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
<i>rozpoczęciem ruchu mięśnia, drżenia, uczucie niepokoju mięśniowego lub sztywność mięśni bez bólu)</i>	leczonych z powodu dużych epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz pełnoobjawowej depresji. Również w badaniach klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży, chorujących na schizofrenię i manię dwubiegunową, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych.	nieprawidłowych ruchów mięśni. <ul style="list-style-type: none"> • Należy poinformować lekarza, o przyjmowanych preparatach litu (inny lek przeciwpsychotyczny).
Dyskineza późna <i>(niekontrolowane ruchy ust, języka i kończyn)</i>	Niezbýt często opisywano przypadki wystąpienia dyskinezy późnej u pacjentów leczonych kwetiapiną. Objawy dyskinezy późnej mogą ulec nasileniu lub wystąpić dopiero po zaprzestaniu leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> • Należy natychmiast poinformować lekarza, w razie wystąpienia niekontrolowanych ruchów ust, języka i kończyn, nawet jeśli wystąpią po zaprzestaniu stosowania kwetiapiny. • Lekarz może zmniejszyć dawkę kwetiapiny lub zlecić zaprzestanie leczenia.
Senność	Senność występuje zazwyczaj w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia i z reguły ustępuje podczas dalszego przyjmowania kwetiapiny. Może prowadzić do upadków.	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli kwetiapina stosowana jest z powodu dużych epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych lub depresji pełnoobjawowej, zaleca się jej przyjmowanie przed udaniem się na spoczynek nocny. • Należy natychmiast poinformować lekarza w razie wystąpienia zawrotów głowy lub silnego uczucia senności. Może to zwiększać ryzyko przypadkowych urazów (upadków) u

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
<p>Omdlenia i hipotonia ortostatyczna (<i>omdlenie i spadek ciśnienia krwi podczas wstawania, co powoduje zawroty głowy, zamroczenie lub omdlenia</i>)</p>	<p>Kwetiapina może prowadzić do spadków ciśnienia tętniczego podczas wstawania, nawet w początkowym okresie dostosowywania dawki. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki lub jej wolniejsze stopniowe zwiększanie. Również w badaniach klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania omdleń.</p>	<p>pacjentów w wieku podeszłym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed przyjęciem leku należy poinformować lekarza, o stwierdzonym wcześniej niskim ciśnieniu krwi, problemach z sercem lub przebyłym udarze mózgu. • Podczas rozpoczynania leczenia kwetiapiną lekarz może stopniowo zwiększać jej dawkę. • Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia omdleń lub spadku ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania.
<p>Zwiększenie masy ciała (<i>tycie</i>)</p>	<p>U pacjentów leczonych kwetiapiną opisywano zwiększenie masy ciała oraz zwiększony apetyt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy regularnie kontrolować masę ciała i poinformować lekarza w razie zaobserwowania jej zwiększenia.
<p>Zmiany profilu lipidowego (<i>zmniejszenie stężenia frakcji HDL, zwiększenie stężenia całkowitego cholesterolu, frakcji LDL, trójglicerydów</i>)</p>	<p>Bardzo często podczas badań klinicznych z kwetiapiną obserwowano zmiany profilu lipidowego (zwiększenie stężeń trójglicerydów, frakcji LDL i całkowitego cholesterolu oraz zmniejszenie stężenia frakcji HDL).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy poinformować lekarza o stwierdzonych wcześniej zmianach profilu lipidowego krwi. • Lekarz może zlecić okresowe wykonywanie badań w celu kontroli profilu lipidowego.
<p>Hiperglikemia (<i>zwiększenie stężenia cukru we krwi</i>) i cukrzyca</p>	<p>Rzadko opisywano zwiększenie stężenia cukru we krwi i/lub rozwój albo pogorszenie przebiegu rozpoznanej wcześniej cukrzycy. W niektórych przypadkach prowadziło to do zgonu pacjenta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przed przyjęciem tego leku należy poinformować lekarza o stwierdzonej cukrzycy lub ryzyku zachorowania. Lekarz może zlecić badania stężenia glukozy podczas przyjmowania kwetiapiny. • Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia objawów

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
		<p>zwiększonego stężenia cukru we krwi (takich jak zwiększone pragnienie, zwiększone wydzielanie moczu, zwiększony apetyt i osłabienie) podczas stosowania kwetiapiny</p>
<p>Metaboliczne czynniki ryzyka (<i>grupa czynników, które wielokrotnie zwiększają ryzyko wystąpienia choroby serca, cukrzycy i udaru mózgu</i>)</p>	<p>Biorąc pod uwagę obserwowane w badaniach klinicznych zmiany masy ciała, stężenia glukozy i lipidów we krwi, u pacjentów może wystąpić pogorszenie profilu ryzyka wystąpienia zaburzeń metabolicznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy regularnie kontrolować masę ciała i poinformować lekarza o jej zwiększeniu. • Lekarz może zlecić okresowe wykonywanie badań krwi w celu oceny profilu lipidowego. • Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia objawów zwiększonego stężenia cukru we krwi (takich jak zwiększone pragnienie, zwiększone wydzielanie moczu, zwiększony apetyt i osłabienie) podczas stosowania kwetiapiny.
<p>Napady padaczkowe</p>	<p>Podczas badań klinicznych stwierdzono występowanie napadów padaczkowych. Nie obserwowano jednak różnicy częstości ich występowania w grupach pacjentów otrzymujących odpowiednio kwetiapinę i placebo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przed przyjęciem leku należy poinformować lekarza o nawet pojedynczym przeżytym napadzie padaczkowym. • Należy poinformować lekarza o wystąpieniu napadu padaczkowego podczas stosowania kwetiapiny.
<p>Neutropenia (<i>niska liczba białych krwinek zwanych neutrofilami</i>)</p>	<p>W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny niezbyt często opisywano przypadki wystąpienia ciężkiej neutropenii. Większość takich przypadków wystąpiła w okresie kilku miesięcy od momentu rozpoczęcia stosowania kwetiapiny. Po odstawieniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przed przyjęciem leku należy poinformować lekarza o stwierdzonej w przeszłości niskiej liczbie białych krwinek (która mogła, lecz nie musiała, być spowodowana stosowaniem innych leków).

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>leku obserwowano powrót liczby neutrofilów do wartości prawidłowych.</p> <p>Możliwymi czynnikami ryzyka rozwoju neutropenii są wcześniejsza niska liczba leukocytów oraz dodatni wywiad w kierunku neutropenii indukowanej przyjmowaniem leków.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy niezwłocznie poinformować lekarza w razie wystąpienia gorączki, objawów grypopodobnych, bólu gardła oraz innych infekcji, gdyż mogą one wynikać z bardzo niskiej liczby krwinek białych, co z kolei może wymagać zaprzestania stosowania kwetiapiny i/lub wdrożenia leczenia. • Lekarz może zlecić okresowe wykonywanie badań krwi w celu kontroli liczby neutrofilii.
<p>Agranulocytoza (znaczące zmniejszenie liczby białych krwinek, które zwiększa prawdopodobieństwo zakażenia)</p>	<p>Agranulocytoza to stan charakteryzujący się całkowitym lub prawie całkowitym brakiem granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) we krwi krążącej. Ponieważ w badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny opisywano występowanie przypadków ciężkiej neutropenii, istnieje potencjalny związek pomiędzy jej stosowaniem a występowaniem agranulocytozy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przed przyjęciem leku należy poinformować lekarza o stwierdzonej wcześniej niskiej liczbie białych krwinek (które mogło, choć nie musiało, być spowodowane przyjmowaniem innych leków). • Należy poinformować lekarza o wystąpieniu zakażenia podczas stosowania kwetiapiny. • Lekarz może zlecić okresowe wykonywanie badań krwi w celu kontroli liczby neutrofilii.
<p>Niedoczynność tarczycy (niedostateczna czynność gruczołu tarczowego, co może powodować zmęczenie lub tycie)</p>	<p>Leczenie kwetiapiną było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem stężeń hormonów tarczycy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przed przyjęciem leku należy poinformować lekarza o stwierdzonych zaburzeniach stężeń hormonów tarczycy. • Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia zmęczenia lub zwiększenia masy ciała podczas stosowania kwetiapiny. • Lekarz może zlecić okresowe wykonywanie

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
		<p>badania krwi w celu kontroli stężenia hormonów tarczycy.</p>
<p>Hiperprolaktynemia (<i>stwierdzenie wysokich poziomów prolaktyny we krwi</i>)</p>	<p>W grupie pacjentów leczonych kwetiapiną rzadko opisywano wysokie stężenia prolaktyny oraz mlekotok (obrzęk piersi z nieoczekiwanym wytwarzaniem pokarmu). Również w badaniach klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania wyższych stężeń prolaktyny w osoczu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy poinformować lekarza o wystąpieniu obrzęku piersi oraz niespodziewanej produkcji pokarmu podczas stosowania kwetiapiny (dotyczy to zarówno kobiet, jak i mężczyzn). • Należy również poinformować lekarza w razie zaprzestania miesiączkowania lub nieregularnego występowania miesiączki. • Lekarz może zlecić okresowe wykonywanie badań krwi w celu kontroli stężenia prolaktyny.
<p>Reakcja anafilaktyczna (<i>ciężka reakcja alergiczna, powodująca problemy z oddychaniem lub zawroty głowy</i>)</p>	<p>W grupie pacjentów leczonych kwetiapiną bardzo rzadko opisywano występowanie reakcji anafilaktycznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kwetiapiny nie powinni przyjmować pacjenci z rozpoznaną alergią (nadwrażliwością) na kwetiapinę lub jakikolwiek inny składnik preparatu. • Należy natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu reakcji mogących wywołać problemy z oddychaniem lub wstrząs podczas stosowania kwetiapiny. • Może być konieczna natychmiastowa pomoc medyczna.
<p>Zapalenie wątroby przebiegające z żółtaczką (<i>zażółcenie skóry lub białkówek oczu spowodowane problemami z wątrobą lub krwią</i>) lub bez</p>	<p>W grupie pacjentów leczonych kwetiapiną opisywano występowanie chorób wątroby (żółtaczkę, zapalenie wątroby oraz podwyższone stężenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przed przyjęciem leku należy poinformować lekarza o stwierdzonych wcześniej problemach z wątrobą.

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	osoczowe transaminaz i GGT).	<ul style="list-style-type: none"> • W razie problemów z wątrobą, lekarz może zmienić dawkę leku. • Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia zażółcenia skóry i oczu (żółtaczka) podczas stosowania kwetiapiny. • Lekarz może zlecić okresowe wykonywanie badań krwi w celu kontroli stężenia enzymów wątrobowych.
Zespół Stevensa-Johnsona (<i>ciężka choroba przebiegająca z powstawaniem pęcherzy w obrębie skóry, jamy ustnej oraz oczu i narządów płciowych</i>)	W grupie pacjentów leczonych kwetiapiną bardzo rzadko opisywano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona.	<ul style="list-style-type: none"> • Należy natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu ciężkiej wysypki, pęcherzy lub czerwonych plam na skórze w podczas stosowania kwetiapiny. • Może być konieczna natychmiastowa pomoc medyczna.
Złośliwy zespół neuroleptyczny (<i>jednoczesne występowanie wysokiej temperatury ciała (gorączki), pocenia, sztywności mięśni, uczucia wyczerpania lub omdlenia</i>)	W grupie pacjentów leczonych kwetiapiną rzadko opisywano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego.	<ul style="list-style-type: none"> • Należy natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu gorączki, ciężkiej sztywności mięśni, poceniu lub zaburzeniach przytomności podczas stosowania kwetiapiny. • Może być konieczna natychmiastowa pomoc medyczna.
Objawy odstawienia (zaprzesanie stosowania) (<i>objawy, które pojawiają się po zaprzestaniu przyjmowania kwetiapiny</i>) i objawy odstawienia występujące u noworodków	Objawy odstawienia obejmują brak możliwości snu (bezsennność), uczucie nudności, bóle głowy, biegunki, wymioty, zawroty głowy oraz drażliwość. Objawy odstawienia występują bardzo często. U noworodków, które urodziły matki przyjmujące kwetiapinę w ostatnim trymestrze ciąży (ostatnie trzy miesiące ciąży) mogą	<ul style="list-style-type: none"> • Należy poinformować lekarza o chęci zaprzestania stosowania kwetiapiny. • Lekarz może zasugerować stopniowe zmniejszenie dawki przez okres 1 do 2 tygodni przed całkowitym zaprzestaniem leczenia. • Nie należy przyjmować kwetiapiny w okresie

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	wystąpić objawy odstawienia takie jak: drżenia, sztywność mięśni i/lub osłabienie mięśni, senność, uczucie niepokoju, problemy z oddychaniem, trudności z przyjmowaniem pokarmu.	<p>cięży, chyba że lekarz zadecyduje inaczej.</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku pojawienia się u dziecka objawów odstawienia.
Dysfagia (problem z połykaniem)	W badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi niezbyt często opisywano występowanie problemów z połykaniem.	<ul style="list-style-type: none"> Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia problemów z połykaniem podczas stosowania kwetiapiny.
Zapalenie trzustki	W badaniach klinicznych oraz w badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano występowanie przypadków zapalenia trzustki. U wielu pacjentów stwierdzono występowanie czynników, co do których wiadomo, że są związane z zapaleniem trzustki. Należą do nich zwiększone stężenie trójglicerydów, obecność złogów żółciowych oraz spożywanie alkoholu.	<ul style="list-style-type: none"> Przed przyjęciem leku należy poinformować lekarza o wiadomym podwyższonym stężeniu trójglicerydów, obecności złogów żółciowych czy spożywaniu alkoholu.
Niedrożność jelit	W trakcie stosowania kwetiapiny opisywano przypadki zaporć i niedrożności jelit. W tym opisanymi przypadkami zakończonymi zgonem wśród pacjentów z podwyższonym ryzykiem niedrożności jelit, którzy przyjmowali wielokrotnie ilości leków, zmniejszające motorykę jelit.	<ul style="list-style-type: none"> Należy niezwłocznie poinformować lekarza o występującym zaparciu ze stale utrzymującym się bólem brzucha lub o zaparciach, które nie reagują na leczenie i mogą prowadzić do poważniejszych niedrożności jelit.
Wydłużenie odcinka QT (zmiany aktywności elektrycznej serca w zapisie EKG)	Wydłużenie odcinka QT opisywano podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych i	<p>Przed przyjęciem leku, należy poinformować lekarza o:</p> <ul style="list-style-type: none"> stwierdzonych u pacjenta przyjmującego

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>w przypadku jej przedawkowania. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu kwetiapiny jednocześnie z innymi lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub mogą wydłużać odcinka QT.</p>	<p>kwetiapinę lub u jego rodziny, problemach z sercem, np. zaburzeniach rytmu serca.</p> <ul style="list-style-type: none"> o przyjmowanych lekach, które mogą wpływać na częstość uderzeń serca, np. leki, które powodują zaburzenia elektrolitowe (niski poziom potasu lub magnezu), takich jak leki moczopędne lub niektóre antybiotyki (stosowane w zakażeniach).
<p>Żylna choroba zakrzepowozatorowa <i>(obecność zakrzepów w żyłach, głównie kończyn dolnych, które drogą naczyń krwionośnych mogą przedostać się do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i problemy z oddychaniem)</i></p>	<p>Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych opisywano przypadki występowania zakrzepów w układzie żylnym. Przed rozpoczęciem leczenia kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka rozwoju zakrzepicy żylniej i podjąć odpowiednie środki zaradcze.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przed przyjęciem leku należy poinformować lekarza o kiedykolwiek stwierdzonej u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym zakrzepicy, gdyż stosowanie takich leków jest związane z powstawaniem skrzeplin w naczyniach krwionośnych. Zakrzepy w żyłach, zwłaszcza kończyn dolnych (objawy obejmują obrzęk, ból i zaczerwienienie nogi), mogą poprzez naczynia krwionośne przedostać się do płuc, wywołując ból w klatce piersiowej oraz problemy z oddychaniem. W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, należy natychmiast skorzystać z pomocy medycznej.
<p>Zwiększone ciśnienie krwi u pacjentów pediatrycznych</p>	<p>W badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży obserwowano wzrost ciśnienia tętniczego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Istotne możliwe zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo (w tym przyczyny, dla których zagrożenie jest uznawane za zagrożenie potencjalne)
Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym u pacjentów w wieku podeszłym	Kwetiapina może powodować spadki ciśnienia tętniczego krwi przy wstawaniu, zwłaszcza podczas wstępnej fazy stopniowego zwiększania dawki. Kwetiapina należy do grupy leków, co do których wiadomo, że zwiększają ryzyko udaru mózgu, a w niektórych przypadkach ryzyko zgonu u osób w wieku podeszłym chorującym na otępienie (utrata czynności mózgu). Wobec powyższego, stosowanie kwetiapiny nie jest wskazane w tej grupie pacjentów. Ryzyko takie obserwuje się dla innych substancji z grupy leków przeciwpsychotycznych, dlatego ocena dotyczy również kwetiapiny.
Naczyniowo-mózgowe zdarzenia niepożądane u pozostałych pacjentów	Kwetiapina może powodować spadki ciśnienia tętniczego krwi przy wstawaniu, zwłaszcza podczas wstępnej fazy stopniowego zwiększania dawki. Kwetiapina należy do grupy leków, co do których wiadomo, że zwiększają ryzyko udaru mózgu, a w niektórych przypadkach ryzyko zgonu u osób w wieku podeszłym chorującym na otępienie (utrata czynności mózgu). Ryzyko takie obserwuje się dla innych substancji z grupy leków przeciwpsychotycznych, dlatego ocena dotyczy także kwetiapiny.
Zaburzenia rytmu serca typu <i>Torsade de Pointes</i> (zagrożające życiu zaburzenia rytmu pracy serca)	Podczas stosowania neuroleptyków (efekt klasy) zgłaszano przypadki wydłużenia odcinka QT, zagrażające życiu zaburzenia rytmu pracy serca oraz nagle niewyjaśnione zgony pacjentów. Na podstawie światowych danych dotyczących stosowania kwetiapiny po wprowadzeniu jej do obrotu niezbyt często opisywano przypadki zmian w aktywności elektrycznej serca, podczas, gdy przypadki wydłużenia odcinka QT opisywano podczas przedawkowania kwetiapiny.
Choroba niedokrwienna serca (zmniejszone zaopatrzenie mięśnia sercowego w krew)	Ryzyko takie obserwuje się dla innych substancji z grupy leków przeciwpsychotycznych, dlatego ocena dotyczy również kwetiapiny.
Zwiększona śmiertelność w grupie pacjentów w wieku podeszłym z otępieniem (utrata czynności mózgu)	Kwetiapina należy do grupy leków, co do których wiadomo, że zwiększają ryzyko udaru mózgu, a w niektórych przypadkach ryzyko zgonu u osób w wieku podeszłym chorujących na otępienie (utrata czynności mózgu). Wobec powyższego, stosowanie kwetiapiny nie jest wskazane w tej grupie pacjentów. Ryzyko takie obserwuje się dla innych substancji z grupy leków przeciwpsychotycznych, dlatego ocena dotyczy również kwetiapiny.

Agresja/pobudzenie	Ryzyko takie obserwuje się dla innych substancji z grupy leków przeciwpsychotycznych, dlatego ocena dotyczy również kwetiapiny.
Nadużywanie i nieprawidłowe używanie substancji (<i>niewłaściwe stosowanie leków</i>)	Ryzyko takie obserwuje się dla innych substancji z grupy leków przeciwpsychotycznych, dlatego ocena dotyczy również kwetiapiny.
Samobójstwa i indywidualne ryzyko popełnienia samobójstwa	<p>Depresja jest związana z myślami dotyczącymi uszkodzenia własnego ciała lub zabicia samego siebie. Mogą one ulec nasileniu podczas rozpoczynania leczenia, gdyż wszystkich te leki potrzebują czasu, aby zacząć działać: jest to zazwyczaj około dwóch tygodni, czasem jednak dłużej. Myśli takie mogą również ulec nasileniu po nagłym zaprzestaniu leczenia.</p> <p>Dane uzyskane z badań klinicznych wskazały zwiększone ryzyko wystąpienia myśli samobójczych i/lub zachowań samobójczych w grupie młodych dorosłych z depresją w wieku poniżej 25 lat.</p> <p>Inne stany psychiatryczne, leczone kwetiapiną mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwem.</p> <p>Leczeniu farmakologicznemu, w szczególności we wczesnych fazach leczenia, oraz okresom zmiany dawek powinien towarzyszyć ścisły nadzór nad pacjentami, zwłaszcza z grup wysokiego ryzyka.</p>
Przypadkowe urazy	<p>Może wystąpić senność, zwłaszcza w okresie pierwszych dwóch tygodni leczenia. Ustępuje ona z reguły podczas dalszego stosowania kwetiapiny. Może również wystąpić spadek ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, który powoduje zawroty głowy, zamroczenie oraz omdlenie.</p> <p>Może to prowadzić do upadków.</p>
Zachłystowe zapalenie płuc (<i>zapalenie płuc i dróg oddechowych związane z dostaniem się do nich obcej treści/ciała obcego</i>)	Podczas stosowania kwetiapiny zgłaszano przypadki trudności z połykaniem. Kwetiapina powinna być stosowana ostrożnie pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.
Stosowanie kwetiapiny u pacjentów w wieku podeszłym	<p>W porównaniu z młodszymi pacjentami, średni osoczowy klirens kwetiapiny u pacjentów w wieku podeszłym był zmniejszony od 30 do 50%.</p> <p>W populacji w wieku podeszłym, stopniowe zwiększanie dawki może wymagać dłuższych interwałów czasowych, a dawka terapeutyczna może być mniejsza niż u młodszych pacjentów, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez poszczególnych pacjentów. Nie wolno stosować kwetiapiny u pacjentów w wieku podeszłym z rozpoznaniem otępieniem, (utrata funkcji poznawczych mózgu).</p>

Brakujące informacje

Zagrożenie	Co wiadomo
Kobiety w okresie ciąży i karmienia piersią	Bezpieczeństwo i skuteczności stosowania kwetiapiny w ciąży u człowieka nie zostały ustalone. Kwetiapina powinna być stosowana w ciąży jedynie wówczas, gdy korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko. W przypadku ciąży, podczas których stosowano kwetiapinę u noworodków obserwowano zespół odstawienia (drżenie, sztywność mięśni i/lub osłabienie, senność, pobudzenie, problemy z oddychaniem, trudności z przyjmowaniem pokarmu). Istnieją publikacje poświęcone wydzielaniu kwetiapiny do mleka ludzkiego.
Pacjenci przyjmujący równocześnie leki działające na układ sercowo-naczyniowy	Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań oceniających potencjalne interakcje lekowe pomiędzy kwetiapiną a powszechnie stosowanymi lekami działającymi na układ sercowo-naczyniowy. Kwetiapina powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, dodatkim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odcinka QT lub z lekami, co do których wiadomo, że wydłużają odcinek QT.
Pacjenci przyjmujący równocześnie kwas walproinowy	Stwierdzono, że równoczesne stosowanie kwetiapiny i kwasu walproinowego jest zasadniczo bezpieczne i dobrze tolerowane. Badania retrospektywne dotyczące dzieci i młodzieży wykazały częstsze występowanie leukopenii i neutropenii (niski poziom białych krwinek) w grupach stosujących oba leki równocześnie, jak i w monoterapii. Kwetiapina nie posiada rejestracji do stosowania u dzieci i młodzieży.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków zmniejszających ryzyko w odniesieniu do bezpieczeństwa

Każdy lek posiada własną Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), która zawiera szczegóły dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizowania przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia. Skrócona wersja w/w ChPL dostępna jest w postaci Ulotki dla Pacjenta dołączanej do opakowania. Środki przedstawione w tych dokumentach stanowią rutynowe środki zmniejszania ryzyka.

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka zostały opracowane dla następujących stanów:

Objawy pozapiramidowe (*jatrogenne zaburzenia poruszania*) i senności we wskazaniu choroba dwubiegunowa

Bezpośredni komunikat adresowany do pracowników służby zdrowia (DHPC)
Cel i przesłanki
Objawy pozapiramidowe obserwowano częściej u dorosłych pacjentów leczonych z powodu dużych epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnych

dwubiegunowych oraz depresji pełnoobjawowej. Bezsenność, występuje zazwyczaj podczas dwóch pierwszych tygodni leczenia i z reguły ustępuje podczas kontynuacji leczenia kwetiapiną.

List adresowany do lekarzy w celu zwiększenia świadomości dotyczącej ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych i senności oraz w celu uczulenia na specjalne ostrzeżenia przed wystąpieniem senności podczas leczenia choroby dwubiegunowej.

Na poziomie krajów członkowskich zostanie przeprowadzona analiza, czy taki list, dotyczący kwetiapiny, został już rozesłany do pracowników służby zdrowia. W oparciu o narodowe potrzeby oraz w uzgodnieniu z odpowiednią agencją narodową zostanie określona przydatność takiego środka.

Zmiana parametrów metabolicznych (zmiany profilu lipidowego, hiperglikemia i cukrzyca, metaboliczne czynniki ryzyka) oraz wzrost masy ciała

Bezpośredni komunikat adresowany do pracowników ochrony zdrowia (DHPC)

Cel i przesłanki

List adresowany do lekarzy w celu zwiększenia świadomości dotyczącej ryzyka wystąpienia zmian parametrów metabolicznych oraz zwiększenia masy ciała podczas leczenia kwetiapiną. Przedstawione są również zalecenia dotyczące monitorowania i leczenia tych zmian.

Na poziomie krajów członkowskich zostanie przeprowadzona analiza, czy taki list, dotyczący kwetiapiny, został już rozesłany do pracowników służby zdrowia. W oparciu o narodowe potrzeby oraz w uzgodnieniu z odpowiednią agencją narodową zostanie określona przydatność takiego środka.

Ryzyko stosowania poza wskazaniami (*off-label*) oraz nieprawidłowe dawkowanie

Bezpośredni komunikat adresowany do pracowników ochrony zdrowia (DHPC)

Cel i przesłanki

List adresowany do lekarzy w celu zwiększenia świadomości dotyczącej ryzyka wystąpienia różnych schematów dawkowania w poszczególnych wskazaniach. Należy zapewnić pacjentom otrzymywanie przejrzystych wskazówek dotyczących właściwego dawkowania w ich indywidualnym stanie.

Na poziomie krajów członkowskich zostanie przeprowadzona analiza, czy taki list, dotyczący kwetiapiny, został już rozesłany do pracowników służby zdrowia. W oparciu o narodowe potrzeby oraz w uzgodnieniu z odpowiednią agencją narodową zostanie określona przydatność takiego środka.

Uwaga

Należy uzgodnić konieczność rozesłania ww. komunikatów z odpowiednimi agencjami narodowymi, biorąc pod uwagę, iż kraje członkowskie mogą mieć różne doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu oraz wytyczne kliniczne. Proponowany wzór i treść komunikatu adresowany do pracowników ochrony zdrowia dostępne są w załączniku 10 do niniejszego

RMP. Dokładny format i zawartość oraz sposób dystrybucji muszą zostać jednak omówione lokalnie z poszczególnymi władzami przed rozpoczęciem procedury, a zatem mogą się różnić od tekstu opisanego w załączniku 10 do RMP.

Konieczność wysłania komunikatu skierowanego do pracowników ochrony zdrowia dotyczącego produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce, zawierających kwetiapinę, została omówiona z Dyrektorem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Uzgodniono, że Adamed Sp. z o.o. nie musi wdrażać ww. dodatkowych metod minimalizacji ryzyka, z uwagi na fakt, że zagrożenia, na które miały zwracać uwagę komunikaty skierowane do osób wykonujących zawód medyczny, są opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

VI.2.6 Zaproponowany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leku po jego dopuszczeniu do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy.

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

Wersja	Data	Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania	Komentarz
2.0	17.03.2016	<p>Dodanie dwóch zidentyfikowanych zagrożeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrożność jelit • Wydłużenie odcinka QT <p>Usunięcie z listy zagrożeń:</p> <p>Trzech zidentyfikowanych ryzyk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyzartria • Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego oraz hiponatremia • Rabdomioliza <p>Sześciu możliwych zagrożeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespół serotoninowy • Nagły zgon • Zapalenie mięśnia sercowego • Zaćma • Stosowanie kwetiapiny XR u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby • Wymagający pilnego leczenia epizod maniakalny u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi 	<p>Lista zagrożeń została uaktualniona zgodnie z ostatnimi zmianami do RMP dla leku referencyjnego (Seroquel XR)</p>

Wersja	Data	Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania	Komentarz
		Czterech brakujących informacji <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek • Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby • Pacjenci z innym lub określonym pochodzeniem etnicznym lub rasowym • Długotrwałe stosowanie 	
2.0	17.03.2016	Brak zmian listy zagrożeń	Niewielkie zmiany w części V i VI Planu Zarządzania Ryzykiem
2.0	17.03.2016	Brak zmian listy zagrożeń	<p>Dodanie metod minimalizacji ryzyka – komunikatu skierowanego do pracowników służby zdrowia w odniesieniu do potencjalnego ryzyka „Ryzyko stosowania poza wskazaniami (<i>off-label</i>) oraz nieprawidłowe dawkowanie”, aby uświadomić lekarzom różne schematy dawkowania w przypadku poszczególnych wskazań.</p> <p>Zmiany zapisów dotyczących nadużywania leku i nieprawidłowego stosowania zgodnie z poprawkami wprowadzonymi do ChPL – punkt 4.4.</p>

ⁱ Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2:413-33.

ⁱⁱ Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160(12):2222-7.

ⁱⁱⁱ Waraich P, Goldnes EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2004;49:124-38.

Senior RA Specialist
Suchocka Agnieszka
Agnieszka Suchocka