

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ketilept Retard przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Schizofrenia jest ciężką chorobą mózgu. U wielu osób jej objawy są przyczyną inwalidztwa. Osoby ze schizofrenią mogą słyszeć głosy, których inni ludzie nie słyszą. Mogą myśleć, że inni ludzie próbują im zrobić krzywdę. Czasami to co mówią, nie ma żadnego sensu. Choroba sprawia, że trudno im utrzymać pracę lub zadbać o siebie.

Schizofrenia może wystąpić u każdego. Dotyka na równi mężczyzn i kobiety ze wszystkich grup etnicznych. Schizofrenia może występować również u nastolatków. W rzadkich przypadkach może występować u dzieci.

Do rozwoju schizofrenii może przyczyniać się kilka czynników, między innymi:

- Geny, ponieważ choroba występuje rodzinnie
- Środowisko, w tym wirusy i zaburzenia odżywiania przed urodzeniem (w życiu płodowym)
- Charakterystyczna budowa mózgu i reakcje chemiczne w mózgu

Objawy schizofrenii mogą mieć różne nasilenie, od łagodnych po ciężkie. Do objawów schizofrenii należą: halucynacje, urojenia, zaburzenia myślenia, zaburzenia ruchowe, trudności w okazywaniu emocji i normalnym funkcjonowaniu, problemy z wykorzystywaniem informacji do podejmowania decyzji, problemy z wykorzystywaniem informacji bezpośrednio po ich zdobyciu, problemy ze skupieniem uwagi.

Zaburzenie dwubiegunowe jest ciężką chorobą mózgu. Nazywane jest również chorobą maniako-depresyjną. U osób z zaburzeniem dwubiegunowym występują niezwykle zmiany nastroju. Czasami osoby te czują się bardzo szczęśliwe, w świetnym nastroju i są dużo bardziej aktywne niż zwykle. Stan ten nazywa się **manią**. Czasami natomiast osoby z chorobą dwubiegunową czują się bardzo smutne i przygnębione i są dużo mniej aktywne. Ten stan nazywa się **depresją**. Choroba dwubiegunowa może też powodować zmiany energii i zachowania. Choroba dwubiegunowa to nie jest to samo co zwykłe zmiany nastroju, przez które przechodzi każdy człowiek. Objawy dwubiegunowe są dużo bardziej nasilone. Mogą niszczyć związki między ludźmi i utrudniać chodzenie do szkoły lub utrzymanie pracy. Mogą też być niebezpieczne. Niektóre osoby z chorobą dwubiegunową próbują dokonywać samouszkodzeń ciała lub podejmują próby samobójcze. Osoby z chorobą dwubiegunową mogą być leczone. Po otrzymaniu pomocy ich stan może się poprawić i mogą one prowadzić udane życie.

Zaburzenie dwubiegunowe może wystąpić u każdego. Choroba trwa zwykle całe życie.

Duże zaburzenie depresyjne (major depressive disorder; MDD) jest to choroba psychiczna cechująca się wszechogarniającym i trwałym obniżeniem nastroju, któremu

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

towarzyszy niska samoocena oraz utrata zainteresowania i odczuwania przyjemności z aktywności, które normalnie sprawiają przyjemność. Choroba ma niekorzystny wpływ na życie rodzinne pacjenta, jego pracę lub szkołę, sen, odżywianie się i ogólny stan zdrowia. W Stanach Zjednoczonych około 3,4% osób z dużą depresją popełnia samobójstwo a nawet 60% osób popełniających samobójstwo miało depresję lub inne zaburzenia nastroju. Zaburzenia depresyjne są częściej obserwowane wśród mieszkańców miast niż wsi.

Do 2030 roku MDD będzie drugą wiodącą przyczyną chorób na świecie. Roczny wskaźnik występowania (liczba nowych przypadków w zagrożonej populacji) MDD wynosi około 1-8%. Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego epizodu depresyjnego jest największe między 30. a 40. rokiem życia, natomiast drugi, mniejszy szczyt zachorowań przypada na wiek między 50. a 60. rokiem życia.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym zarejestrowanym do leczenia schizofrenii. Obecnie jest zarejestrowana do stosowania tylko u dorosłych.

W badaniach klinicznych u osób przyjmujących ten lek z powodu schizofrenii następowała poprawa w zakresie objawów schizofrenii (w tym halucynacji i podejrzliwości) w porównaniu z osobami nieotrzymującymi leku. Kwetiapina ma minimalny wpływ na masę ciała w perspektywie krótkoterminowej i wykazuje korzystny profil masy ciała w perspektywie długoterminowej. Kwetiapina wykazuje skuteczność zarówno w odniesieniu do pozytywnych jak i negatywnych objawów schizofrenii i przynosi korzyści w postaci łagodzenia takich objawów jak deficyty intelektualne, objawy afektywne i agresja/wrogość.

Kwetiapina jest też zarejestrowana do leczenia zaburzenia dwubiegunowego u dorosłych. Objawy zaburzenia dwubiegunowego mogą prowadzić do zniszczenia związku, do słabych wyników w pracy lub szkole a nawet do samobójstwa. Zaburzenie dwubiegunowe może być jednak leczone a osoby z tą chorobą mogą prowadzić normalne życie. Zdarzenia niepożądane typowe dla kwetiapiny obejmują suchość w ustach, sedację, senność, zawroty głowy i zaparcia. W badaniach klinicznych częstość występowania manii lub hipomanii pojawiającej się w czasie leczenia była mniejsza przy leczeniu kwetiapiną w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi tego leku.

Około połowa pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym (MDD) odpowiada w sposób niezadowolający na obecnie dostępne leki przeciwdepresyjne, co skutkuje zwiększonym ryzykiem nasilenia lub utrzymywania się objawów. Kwetiapina jest stosowana również jako leczenie wspomagające monoterapię lekiem przeciwdepresyjnym.

Skuteczność i tolerancję kwetiapiny stosowanej dodatkowo do stosowanej już wcześniej terapii przeciwdepresyjnej u chorych z dużym zaburzeniem depresyjnym oceniano w różnych badaniach.

Kwetiapina istotnie łagodziła objawy depresji w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi tego leku. Istotną poprawę jakości życia w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi leku

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

potwierdzono u pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym w starszym wieku. Tolerancja leczenia była zgodna ze znanym profilem farmakologicznym kwetiapiny: najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: suchość w ustach, senność, sedacja, zawroty głowy i zmęczenie.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Szereg opublikowanych badań wskazuje na korzyści ze stosowania kwetiapiny w niezarejestrowanych wskazaniach.

Zaburzenie osobowości z pogranicza (borderline personality disorder; BPD)

Osoby z zaburzeniem osobowości z pogranicza (borderline personality disorder; BPD) cierpią na objawy obejmujące połączenie impulsywności, agresji, samouszkodzeń, dysregulacji behawioralnej, chwiejności nastrojów, agresywności, trudności poznawczo-perceptualnych, lęku i niestabilności związków. Ogólnie, stosowanie kwetiapiny w zaburzeniach osobowości prowadzi do istotnej poprawy w zakresie depresji i lęku.

Zespół stresu pourazowego (post-traumatic stress disorder; PTSD)

Kwetiapina generalnie okazuje się być bardzo skuteczna w stanach związanych z urazami, poprawiając stabilność autonomicznego układu nerwowego, zmniejszając odpowiedź stresową i lękową związaną ze specyficznymi obawami i czynnikami wyzwalającymi. Badania sugerują, że kwetiapina jest ważnym uzupełniającym narzędziem farmakologicznym w leczeniu PTSD, czy to w monoterapii, czy jako wzmocnienie podawanych wcześniej leków.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne (obsessive-compulsive disorder; OCD)

Niedawno stwierdzono, że kwetiapina jest skuteczna w łagodzeniu objawów u chorych z OCD, którzy nie reagują na inne interwencje farmakologiczne lub psychologiczne. Tolerancja leczenia również okazała się być bardzo dobra, z objawami niepożądanymi występującymi jedynie przejściowo.

Nadużywanie substancji

Udokumentowano skuteczność stosowania kwetiapiny w nadużywaniu substancji. Generalnie stwierdzano to w sytuacji istotnych współistniejących zaburzeń psychicznych, a więc nie wiadomo, czy terapeutyczny efekt kwetiapiny jest wynikiem normalizacji pierwotnych czy wtórnych zaburzeń psychicznych, czy może obu rodzajów objawów.

Depresja

Lek przeciwpsychotyczny jest zwykle zalecany jedynie u tych chorych z depresją, którzy mają objawy psychotyczne. Terapeutyczny efekt kwetiapiny w odniesieniu do objawów depresyjnych jest jednak obecnie dobrze udokumentowany w całym szeregu różnych chorób psychicznych, w tym w dużym zaburzeniu depresyjnym bez objawów psychotycznych.

Lęk

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

Kwetiapina stanowi potencjalną alternatywę dla pacjentów cierpiących na zaburzenia lękowe odporne na leczenie. Jej skuteczność i tolerancję udokumentowano już w bardziej specyficznych zaburzeniach lękowych, takich jak OCD i PTSD.

Inne niezarejestrowane wskazania obejmowały:

1. Stosowanie kwetiapiny w celu uzyskania korzystnego efektu u chorych z ciężkimi funkcjonalnymi objawami zespołu jelita drażliwego, u których aktualnie stosowane leczenie selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (selective norepinephrine reuptake inhibitor; SNRI) lub trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym (tricyclic antidepressant agent; TCA) nie zapewniało odpowiedniej poprawy objawowej.
2. Stosowanie kwetiapiny u pacjentów z majaczeniem.

VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Ważne zidentyfikowane ryzyko		
Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Problem bezpieczeństwa językiem potocznym <i>(termin medyczny)</i>	Zwięzłe podsumowanie językiem potocznym	Czy ryzyko można zminimalizować lub złagodzić, w jaki sposób
Niezdolność do zapoczątkowania ruchu, niezdolność pozostania w bezruchu <i>(objawy pozapiramidowe)</i>	Stosowanie kwetiapiny wiązało się z rozwojem niezdolności do pozostania w bezruchu i koniecznością poruszania się, której często towarzyszyła niezdolność do spokojnego siedzenia lub stania. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich zaburzeń jest największe w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Mogą również wystąpić nieprawidłowe ruchy mięśni, w tym trudności z rozpoczęciem ruchu mięśni, drżenie, niepokój ruchowy lub sztywność mięśni bez bólu.	To zdarzenie niepożądane może występować z częstością do 1 na 100 osób. W razie wystąpienia takich objawów należy poradzić się lekarza. U pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy unikać zwiększania dawki.
Mimowolne powtarzające się ruchy ciała <i>(późne dyskinezy)</i>	Późne dyskinezy jest to zaburzenie powodujące mimowolne, powtarzające się ruchy ciała, najczęściej występuje w następstwie	Jeśli wystąpią objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny. Objawy

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

	stosowania leków przeciwpсихотycznych, takich jak kwetiapina, przez długi okres czasu lub w dużych dawkach	późnych dyskinez mogą się nasilić lub nawet pojawić po raz pierwszy po odstawieniu leku.
Senność (senność)	Senność jest to, silne pragnienie snu lub sen trwający niezwykle długie okresy czasu. W badaniach klinicznych senność pojawiała się zwykle w ciągu pierwszych 3 dni leczenia i miała głównie łagodne lub umiarkowane nasilenie.	To zdarzenie niepożądane może występować z częstością do 1 na 10 osób. Pacjent powinien zachować dużą ostrożność w podejmowaniu aktywności (np. unikać prowadzenia pojazdów) i w razie wystąpienia takich objawów poradzić się lekarza.
Omdlenie i niskie ciśnienie tętnicze (omdlenie i hipotonia ortostatyczna)	Omdlenie jest to zasłabnięcie lub utrata świadomości, definiowane jako przemijająca utrata przytomności ze spadkiem napięcia mięśni utrzymujących postawę, cechująca się nagłym początkiem, krótkim czasem trwania i samoistnym powrotem do stanu normalnego, będąca następstwem hipoperfuzji mózgu (małego przepływu krwi w mózgu), najczęściej na skutek hipotonii (niskiego ciśnienia tętniczego). Hipotonia ortostatyczna, zwana też hipotonią przy zmianie pozycji ciała, jest to forma hipotonii, której ciśnienie tętnicze pacjenta nagle spada po wstaniu z pozycji leżącej lub siedzącej.	Leczenie kwetiapiną wiązało się z hipotonią ortostatyczną i powiązanymi z nią zawrotami głowy, które, podobnie jak senność, pojawiały się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Objawy te mogą zwiększać występowanie urazów związanych z wypadkiem (upadki), szczególnie w populacji w starszym wieku. W związku z tym pacjentom należy doradzać, aby zachowywali ostrożność do czasu poznania potencjalnych efektów działania leku.
Drgawki (napady padaczkowe)	Napad padaczkowy jest to nagłe zakłócenie prawidłowej czynności	To zdarzenie niepożądane może występować z częstością do 1 na 100

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Rysikiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

	elektrycznej mózgu, któremu towarzyszą zaburzenia świadomości i/lub inne objawy neurologiczne i behawioralne.	osób. Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie.
Zaburzenia mowy i języka (dyzartria)	Dyzartria jest to nieprawidłowa artykulacja mowy na skutek zaburzeń kontroli mięśni wynikających z uszkodzenia ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego.	To zdarzenie niepożądane może występować z częstością do 1 na 10 osób. W razie wystąpienia takich objawów należy poradzić się lekarza.
Mała liczba białych krwinek we krwi (<i>neutropenia</i>)	Neutropenia jest to nieprawidłowo mała liczba neutrofile we krwi. Neutrofile są to białe krwinki produkowane w szpiku kostnym, które niszczą bakterie. Neutropenia jest ciężką chorobą, ponieważ zwiększa podatność organizmu na zakażenia bakteryjne i grzybicze.	Podczas leczenia kwetiapiną może dojść do zmniejszenia liczby niektórych rodzajów krwinek. Ten objaw niepożądany można rozpoznać po wykonaniu badania krwi. U pacjentów zgłaszających się z infekcją lub gorączką, szczególnie przy braku ewidentnych czynników predysponujących, należy brać pod uwagę neutropenię i należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne.
Współistnienie gorączki, objawów grypopodobnych, bólu gardła lub jakiegokolwiek innej infekcji z bardzo małą liczbą białych krwinek (<i>agranulocytoza</i>)	Neutropenia jest czasami nazywana agranulocytozą, ponieważ neutrofile stanowią około 60% białych krwinek i mają ziarnistości wewnątrz komórki.	Od czasu do czasu lekarze powinni zlecać badanie krwi.
Przybieranie na wadze (<i>zwiększenie masy ciała</i>)	Leczenie kwetiapiną wiązało się z umiarkowanym zwiększeniem masy ciała. Większość przyrostu masy ciała (ponad 60%) wydaje się mieć miejsce w ciągu pierwszych 12 tygodni terapii, natomiast po upływie 6 miesięcy zmiany są niewielkie. W 1 badaniu	To zdarzenie niepożądane może występować z częstością większą niż 1 na 10 osób. Wymaga monitorowania i wdrożenia odpowiedniego postępowania przez lekarza.

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

	<p>średni przyrost masy ciała po roku i po 2 latach leczenia kwetiapiną wyniósł odpowiednio 3,19 kg i 5,16 kg. Zwiększenie wagi ciała opisywane przy kwetiapie nie jest zależne od dawki.</p>	
<p>Zmiany ilości niektórych tłuszczów (trójglicerydów i cholesterolu) (zmiany stężeń lipidów (zwiększenie stężenia cholesterolu (w tym zwiększenie stężenia LDL), zwiększenie stężenia trójglicerydów i zmniejszenie stężenia HDL</p>	<p>Cholesterol jest to woskowata substancja stwierdzana w tłuszczach (lipidach) we krwi. O ile organizm potrzebuje cholesterolu do stale zachodzącej budowy nowych komórek, duże stężenie cholesterolu zwiększa ryzyko choroby serca (np. na skutek powstawania tłuszczowych złogów w naczyniach krwionośnych). Trójglicerydy stanowią główną postać tłuszczu magazynowanego w organizmie. Zwiększone stężenia trójglicerydów są uznawane za czynnik ryzyka miażdżycy (stwardnienia tętnic), ponieważ wiele lipoprotein transportujących trójglicerydy w krążeniu transportuje również cholesterol, znany czynnik przyczyniający się do miażdżycy.</p>	<p>To zdarzenie niepożądane może występować z częstością większą niż 1 na 10 leczonych osób. Objaw ten można rozpoznać dopiero po wykonaniu badania krwi. Dostępne dane wskazują, że stężenia cholesterolu i trójglicerydów zwiększają się podczas stosowania kwetiapiny co najmniej z jednego powodu. Konieczne jest więc odpowiednie monitorowanie przez lekarza.</p>
<p>Zwiększone stężenia cukru we krwi (hiperglikemia i cukrzyca)</p>	<p>W rzadkich przypadkach, przy czym niektóre z nich były śmiertelne, opisywano hiperglikemię i/lub rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, któremu w pojedynczych przypadkach towarzyszyła kwasica ketonowa (nagromadzenie ciał</p>	<p>To zdarzenie niepożądane może występować z częstością większą niż 1 na 10 osób. Pacjenci leczeni lekiem przeciwpsychotycznym, w tym kwetiapiną, powinni być obserwowani pod kątem podmiotowych i</p>

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

	ketonowych we krwi) lub śpiączka. W niektórych przypadkach opisywano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co mogło stanowić czynnik predysponujący. Zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne zgodnie z wytycznymi leczenia przeciwpsychotycznego.	przedmiotowych objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie) a pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod kątem ewentualnego pogorszenia kontroli glikemii. Regularnie należy kontrolować wagę ciała.
Zmiany masy ciała i stężeń glukozy i lipidów we krwi (<i>metaboliczne czynniki ryzyka</i>)	Zespół metaboliczny jest to zaburzenie utylizacji i magazynowania energii, rozpoznawane na podstawie współistnienia 3 z 5 następujących stanów: otyłość brzuszna (centralna), podwyższone ciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie glukozy w osoczu na czczo, duże stężenie trójglicerydów w surowicy i małe stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL). Zespół metaboliczny zwiększa ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, szczególnie niewydolności serca i cukrzycy.	Zważywszy na obserwowane zmiany wagi ciała i zmiany stężeń glukozy (patrz hiperglikemia) i lipidów we krwi, stwierdzone w badaniach klinicznych, pogorszeniu może ulec metaboliczny profil ryzyka pacjenta. Wymienione zdarzenia niepożądane powinny więc być odpowiednio leczone przez lekarza.
Małe stężenie jonów sodu w osoczu i nieprawidłowe wydzielanie hormonu, który reguluje objętość moczu (<i>hiponatremia i SIADH</i>)	Hiponatremia jest to zaburzenie elektrolitowe, w którym stężenie jonów sodu w osoczu jest mniejsze niż normalnie. Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego charakteryzuje się nadmiernym uwalnianiem hormonu antydiuretycznego z tylnego płata przysadki lub	To zdarzenie niepożądane może występować z częstością do 1 na 100 osób. Objaw ten rozpoznaje się dopiero po wykonaniu badania krwi. Od czasu do czasu lekarz może zlecić badanie krwi.

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

	z innego źródła.	
Ciężka reakcja alergiczna, która może powodować trudności z oddychaniem lub wstrząs (reakcja anafilaktyczna)	Anafilaksja jest to ciężka reakcja alergiczna, cechująca się nagłym początkiem i mogąca prowadzić do zgonu. Zwykle powoduje cały szereg objawów, takich jak swędząca wysypka, obrzęk gardła i niskie ciśnienie tętnicze. Częstymi przyczynami tej reakcji są ugryzienia/ukąszenia owadów, pokarmy i leki.	To zdarzenie niepożądane może występować z częstością do 1 na 10000 osób. Pacjent powinien jednak natychmiast zgłosić się do lekarza, ponieważ reakcja anafilaktyczna może być stanem zagrożenia życia.
Zażółcenie skóry i oczu, zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (żółtaczką, zapalenie wątroby, zwiększona aktywność transaminaz i GGTP)	U niektórych pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności transaminaz (ALAT, ASPAT) lub gamma-glutamylotransferazy w surowicy. Zwiększenie to jest zwykle odwracalne po zaprzestaniu leczenia kwetiapiną.	Bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych może występować z częstością do 1 na 10 osób. Ten objaw niepożądany można monitorować wykonując badania krwi. Żółtaczką i zapalenie wątroby występują rzadko (mogą występować z częstością do 1 na 1000 osób), jednak w razie pojawienia się jakichkolwiek objawów należy poradzić się lekarza.
Ciężka wysypka, pęcherze lub czerwone plamy na skórze (zespół Stevensa-Johnsona)	Zespół Stevensa-Johnsona jest to rzadka, ciężka choroba skóry i błon śluzowych. Zwykle jest to reakcja na leki lub zakażenie. Często zespół Stevensa-Johnsona zaczyna się objawami grypopodobnymi, do których dołącza bolesna czerwona lub fioletowawa wysypka, która się rozprzestrzenia i przekształca w pęcherzyki. Następnie najwyższa	Zespół Stevensa-Johnsona jest to stan nagły, który zwykle wymaga hospitalizacji. W związku z tym natychmiast po pojawieniu się objawów pacjent powinien zgłosić się do lekarza.

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

	warstwa zmienionej chorobo skóry obumiera i złuszcza się.	
Współistnienie gorączki, nasilonej sztywności mięśni, potów i zaburzeń świadomości (złośliwy zespół neuroleptyczny)	Ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny, wiąże się złośliwy zespół neuroleptyczny. Objawami tego zespołu jest współistnienie wysokiej temperatury (gorączki), potów, sztywności mięśni, dużej senności lub uczucia omdlenia, zaburzeń świadomości.	Złośliwy zespół neuroleptyczny (neuroleptic malignant syndrome; NMS) jest to zaburzenie neurologiczne zagrażające życiu. W związku z tym, w razie wystąpienia takich objawów należy odstawić kwetiapinę i zastosować odpowiednie leczenie.
Objawy, które występują wtedy kiedy pacjent przerwie przyjmowanie leku (objawy odstawienne i zespół odstawienny u noworodków)	Po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną opisywano ostre objawy odstawienne, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Ponadto u noworodków poddanych ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży opisywano pobudzenie, hipertonię, hipotonię, drżenie, senność, niewydolność oddechową lub zaburzenia karmienia.	Zaleca się stopniowe odstawianie leku przez okres co najmniej 1 do 2 tygodni.
Rozpad włókien mięśniowych i ból mięśni (rabdomioliza)	Rabdomioliza jest to stan, w przebiegu którego dochodzi do szybkiego rozpadu uszkodzonych mięśni szkieletowych. Produkty rozpadu uszkodzonych komórek mięśniowych są uwalniane do krążenia; niektóre z nich, jak białko mioglobina, są szkodliwe dla	To zdarzenie niepożądane może występować z częstością do 1 na 10000 osób. Jeśli jednak wystąpi ból mięśni, pacjent powinien natychmiast zgłosić się do lekarza, ponieważ rabdomioliza może prowadzić do niewydolności nerek.

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

	nerek i mogą prowadzić do niewydolności nerek.	
Trudności w połykaniu (dysfagia)	Trudności w połykaniu (dysfagia) oznaczają, że pacjent potrzebuje więcej czasu i wysiłku, aby przesunąć pokarm lub płyn z jamy ustnej do żołądka. Mogą też wiązać się z bólem.	Trudności w połykaniu były opisywane podczas stosowania kwetiapiny (szczególnie w przypadkach depresji w chorobie dwubiegunowej). W związku z tym jeśli wystąpią trudności w połykaniu, pacjent powinien natychmiast zgłosić się do lekarza.
Zapalenie trzustki (zapalenie trzustki)	Podczas leczenia kwetiapiną opisywano zapalenie trzustki. Trzustka jest to długi, płaski gruczoł położony za żołądkiem w górnej części brzucha. Trzustka produkuje enzymy, które pomagają w trawieniu i hormony, które regulują gospodarkę cukru (glukozy) w organizmie. Zapalenie trzustki może mieć postać ostrego zapalenia trzustki – co oznacza, że pojawia się nagle i trwa kilka dni. Może też mieć postać przewlekłego zapalenia trzustki, które ciągnie się przez wiele lat. Objawami są: bóle w nadbrzuszu, nudności, wymioty, tkliwość przy dotykaniu brzucha itd.	W porejestracyjnych doniesieniach dotyczących stosowania kwetiapiny, w których opisywano zapalenie trzustki, wielu pacjentów miało czynniki, o których wiadomo, że mają związek z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększone stężenie trójglicerydów, kamienie żółciowe i nadużywanie alkoholu. Łagodne przypadki zapalenia trzustki mogą ustąpić bez leczenia, jednak ciężkie przypadki mogą prowadzić do zagrażających życiu powikłań. W razie wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych należy poradzić się lekarza.
Niedrożność jelit (niedrożność jelit)	Niedrożność jelit jest to częściowe lub całkowite zablokowanie jelita, uniemożliwiające przesuwanie się treści	Z uwagi na ciężkie powikłania, jakie mogą rozwinąć się z niedrożności jelit (takie jak zażółcenie skóry i oczu), jeśli u

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Rysikiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

	<p>jelitowej. Do objawów niedrożności jelit należą: kurczowe bóle brzucha, która pojawiają się i ustępują, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, niemożność oddania stolca lub oddania gazów, obrzmienie brzucha (wzdęcie).</p> <p>Zaparcie stanowi czynnik ryzyka niedrożności jelit. Opisywano też przypadki śmiertelne u pacjentów zagrożonych zwiększonym ryzykiem niedrożności jelit, między innymi u pacjentów przyjmujących wiele leków zmniejszających perystaltykę jelit i/lub niezgłaszających objawów zaparcia.</p>	<p>pacjenta wystąpi siny ból brzucha lub inne objawy niedrożności jelit, należy natychmiast poradzić się lekarza.</p>
<p>Zmiana aktywności elektrycznej serca widoczna w EKG</p>	<p>Odstęp QT jest to fragment krzywej elektrokardiogramu (EKG) odzwierciedlający czas, jaki układ elektryczny serca potrzebuje, aby przewieść impuls elektryczny przez komory i ponownie się naładować. Odpowiada to odstępowi czasu, w jakim mięsień serca kurczy się a następnie wraca do stanu podstawowego.</p> <p>W okresie rejestracyjnym (po dopuszczeniu leku do leczenia) opisywano wydłużenie odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych.</p>	<p>Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT. Ostrożność należy zachować również w przypadku zapisywania kwetiapiny jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT lub jednocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u osób w starszym wieku, u osób z wrodzonym zespołem wydłużonego QT,</p>

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

		<p>zastoinową niewydolnością serca, przerostem serca, hipokalemią lub hipomagnezemią.</p> <p>W związku z tym pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli ma chorobę sercowo-naczyniową lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku wydłużenia QT i jeśli przyjmuje jednocześnie inne leki.</p>
<p>Zakrzep krwi w żyłach, szczególnie w nogach, przemieszczający się z krwią (<i>żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</i>)</p>	<p>Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych opisywano przypadki żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (venous thromboembolism; VTE). Jej objawami są: obrzęk, ból i zaczerwienienie nogi oraz ból w klatce piersiowej i problemy z oddychaniem.</p>	<p>Przed i w czasie leczenia kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej i zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze. Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek objawy VTE, powinien natychmiast zgłosić się do lekarza.</p>
<p>Zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego w populacji pediatrycznej (<i>Podwyższone ciśnienie tętnicze w populacji pediatrycznej</i>)</p>	<p>U dzieci i młodzieży leczonych kwetiapiną opisywano zwiększenie ciśnienia tętniczego, choć u dorosłych nie obserwowano tego zdarzenia niepożądanego.</p>	<p>To zdarzenie niepożądane może występować z częstością do 1 na 10 osób. Jeśli dojdzie do zwiększenia rozkurczowego ciśnienia tętniczego, należy natychmiast poradzić się lekarza.</p>

Ważne potencjalne ryzyko	
Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego uznano takie potencjalne ryzyko)
<p>Mózgowo-naczyniowe objawy niepożądane u osób w starszym wieku</p>	<p>W kontrolowanych placebo badaniach z rysperydonem, aripiprazolem i olanzapiną u osób w starszym wieku z demencją stwierdzano zwiększoną częstość występowania mózgowo-naczyniowych reakcji niepożądanych (incydenty mózgowo-naczyniowe i przejściowe ataki niedokrwienne), w</p>

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

	<p>tym śmiertelnych, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Kwetiapina nie jest zarejestrowana do leczenia osób z psychozą związaną z demencją.</p>
<p>Mózgowo-naczyniowe objawy niepożądane u osób w młodszym wieku</p>	<p>Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, chorobą mózgowo-naczyniową lub innymi stanami predysponującymi do hipotonii. Kwetiapina może indukować hipotonię ortostatyczną, szczególnie w pierwszym okresie zwiększania dawki, i dlatego w razie wystąpienia hipotonii ortostatycznej należy rozważyć redukcję dawki lub wolniejsze zwiększanie dawki. Wolniejsze zwiększanie dawki można rozważyć u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową.</p>
<p>Zespół serotoninowy</p>	<p>Kwetiapina wpływa na cały szereg neurotransmiterów, w tym na dopaminę i serotoninę. Zespół serotoninowy może wystąpić w przypadku stosowania dużych dawek jednego leku serotoninergicznego, po dodaniu drugiego leku serotoninergicznego, w czasie zmiany leków przeciwdepresyjnych lub wtedy, gdy jednocześnie stosowane są leki o różnych mechanizmach zwiększania stężenia serotoniny. Do objawów zespołu serotoninowego należą: splątanie i pobudzenie, wzmożenie odruchów i klonus, uderzenia gorąca, dreszcze, poty i hipertermia. Profil objawów zespołu serotoninowego pokrywa się ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.</p>
<p>Torsades de pointes Nagły zgon</p>	<p>Wydłużenie odstępu QT wiąże się z większym ryzykiem arytmii i nagłego zgonu sercowego. Badania, których przedmiotem była identyfikacja czynników mających wpływ na nagłe zgonów u pacjentów ze schizofrenią sugerują, że możliwą przyczyną mogło być związane z lekiem przeciwpsychotycznym wydłużenie QT i będące jego następstwem torsade de pointes (TdP).</p>
<p>Zapalenie mięśnia sercowego</p>	<p>Nie opublikowano jeszcze żadnego opisu przypadku wiążącego leczenie kwetiapiną z zapaleniem mięśnia serca, ale w bazie danych światowej Organizacji Zdrowia zarejestrowano dwa przypadki kardiomiopatii przy stosowaniu kwetiapiny.</p>
<p>Choroba niedokrwienności serca</p>	<p>Osoby ze schizofrenią umierają wcześniej niż osoby z populacji ogólnej, w dużej mierze z powodu choroby sercowo-naczyniowej. Celem badania było zbadanie wpływu różnych leków przeciwpsychotycznych na rozwój w okresie 10-letnim choroby wieńcowej obliczanego przy pomocy</p>

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

	<p>wzoru z badania Framingham Heart Study. Kwetiapina wiązała się ze zwiększeniem występowania zgonów o 0,3%. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę jednocześnie z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT lub jednocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u osób w starszym wieku, u pacjentów z zespołem wrodzonego wydłużenia QT, z zastoinową niewydolnością serca, przerostem serca, hipokalemią lub hipomagnezemią.</p>
Zaćma	<p>Podczas leczenia kwetiapiną przewlekłe chorych psów opisywano rozwój zaćmy. Zmiany w soczewkach obserwowano też u pacjentów podczas długoterminowego leczenia kwetiapiną, choć nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z kwetiapiną. Niemniej jednak na chwilę obecną nie można wykluczyć możliwości zmian w soczewkach. Dlatego zaleca się badanie soczewek metodami pozwalającymi wykryć tworzenie się zaćmy w momencie włączenia leczenia lub wkrótce po, a następnie co 6 miesięcy w czasie przewlekłego leczenia.</p>
Zwiększona śmiertelność u osób z demencją w starszym wieku	<p>W metaanalizie atypowych leków przeciwpsychotycznych opisywano, że osoby w starszym wieku z psychozą związaną z demencją są zagrożone większym ryzykiem zgonu w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo (5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie pacjentów nieotrzymujących kwetiapiny). Pacjenci w tych badaniach umierali z bardzo różnych przyczyn, zgodnych z oczekiwaniami dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między leczeniem kwetiapiną a zgonami u osób w starszym wieku z demencją.</p>
Agresja/pobudzenie	<p>Noworodki poddane ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży są zagrożone ryzykiem wystąpienia reakcji niepożądanych, takich jak objawy pozapiramidowe i/lub objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Opisywano pobudzenie, hipertonię, hipotonię, drżenie, senność, niewydolność oddechową lub problemy z karmieniem. W związku z tym noworodki powinny być starannie obserwowane.</p>
Nadużywanie i nieprawidłowe stosowanie	<p>W kilku niedawnych doniesieniach opisywano stosowanie kwetiapiny jako narkotyku, szczególnie w więzieniach, pod nazwą „baby heroin” i „quell”. Sposoby nieprawidłowego stosowania kwetiapiny obejmują połykanie tabletek, wdychanie rozkruszonych tabletek i wstrzykiwanie roztworu</p>

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

	<p>z rozkruszonych tabletek. W badaniach przypadków pacjenci podawali nadużywanie kwetiapiny z powodu jej właściwości sedatywnych, anksjolitycznych i uspokajających. Klinicyści muszą odróżnić współwzięniów, którzy mają prawdziwe objawy psychiczne wymagające leczenia przeciwpsychotycznego od tych, którzy symulują, aby zdobyć lek.</p>
Samobójstwo i skłonności samobójcze	<p>Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej remisji. Ponieważ poprawa może nastąpić dopiero po kilku lub kilkunastu pierwszych miesiącach leczenia, do czasu uzyskania poprawy pacjenci powinni być starannie monitorowani. Doświadczenie kliniczne pokazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się w pierwszym okresie zdrowienia.</p> <p>Ponadto lekarze powinni pamiętać o możliwym ryzyku zdarzeń związanych z samobójstwem po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną z uwagi na znane czynniki ryzyka choroby, z powodu której lek jest stosowany.</p> <p>Inne stany psychiczne, w których stosowana jest kwetiapina, również mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwem. Dodatkowo, stany te mogą współistnieć z epizodami dużej depresji.</p> <p>Takie same środki ostrożności jak podczas leczenia pacjentów z epizodami dużej depresji powinny być przestrzegane podczas leczenia pacjentów z innymi chorobami psychicznymi.</p> <p>Pacjenci z wywiadem zdarzeń związanych z samobójstwem lub pacjenci w istotnym stopniu prezentujący myśli samobójcze w momencie rozpoczynania leczenia są zagrożeni większym ryzykiem myśli samobójczych i prób samobójczych i powinni być starannie monitorowani w czasie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych oceniających leki przeciwdepresyjne u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych przy leku przeciwdepresyjnym w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.</p> <p>Leczeniu farmakologicznemu, szczególnie w pierwszym</p>

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

	<p>okresie leczenia i po zmianie dawki, powinien towarzyszyć staranny nadzór nad pacjentami, w szczególności nad pacjentami z grup zwiększonego ryzyka. Pacjentom (i ich opiekunom) należy zwrócić uwagę na konieczność obserwacji pod kątem pogorszenia klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych i nietypowych zmian w zachowaniu i na konieczność zgłoszenia się do lekarza w razie wystąpienia takich objawów.</p> <p>W krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem chorych z epizodami dużej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem u młodych dorosłych (poniżej 25. roku życia) leczonych kwetiapiną w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (substancja niewywierająca działania farmakologicznego). W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z dużą depresją częstość występowania (liczba określająca ile razy wystąpiło dane zdarzenie) zdarzeń związanych z samobójstwem u młodych dorosłych (poniżej 25. roku życia) wynosiła 2,1% (3/144) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo.</p>
Uraz związany z wypadkiem	Leczenie kwetiapiną wiązało się z hipotonią ortostatyczną i powiązanymi z nią zawrotami głowy, które, podobnie jak senność, pojawiały się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Objawy te mogą zwiększać występowanie urazów związanych z wypadkiem (upadki), szczególnie w populacji w starszym wieku. W związku z tym pacjentom należy doradzać, aby zachowywali ostrożność do czasu poznania potencjalnych efektów działania leku.
Zachłystowe zapalenie płuc	Zachłystowe zapalenie płuc jest to odoskrzelowe zapalenie płuc, rozwijające się na skutek wniknięcia ciała obcego, zwykle treści pochodzącej z jamy ustnej lub żołądka (jak pokarm, ślina, wydzielina z nosa) do drzewa oskrzelowego. Zachłystowe zapalenie płuc często jest spowodowane niewydolnym mechanizmem połykania, jaki spotyka się w niektórych urazach lub chorobach neurologicznych. Należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę u pacjentów zagrożonych ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc, gdyż podczas stosowania leku opisywano zaburzenia połykania (dysfagię).
Możliwość stosowania w niezarejestrowanych wskazaniach i w innych	Atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak kwetiapina były stosowane w następujących niezarejestrowanych wskazaniach: zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

dawkach	uwagi (attention-deficit hyperactivity disorder; ADHD), lęk, otępienie u osób w starszym wieku, duże zaburzenie depresyjne, zaburzenia odżywiania, bezsenność, zaburzenie obsesyjno-kompulsywne (obsessive compulsive disorder; OCD), zaburzenie osobowości, zespół stresu pourazowego (post-traumatic stress disorder; PTSD), nieprawidłowe stosowanie substancji i zespół Tourette'a.
Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby	Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Dlatego kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaniem upośledzeniem czynności wątroby, szczególnie w pierwszym okresie dawkowania. U chorych z upośledzoną czynnością wątroby leczenie należy zaczynać od dawki 50 mg dziennie. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji indywidualnego pacjenta dawkę tę można zwiększać o 50 mg dziennie aż do skutecznej dawki terapeutycznej.
Stosowanie u pacjentów w starszym wieku	<p>Kwetiapina nie jest zarejestrowana do leczenia psychozy związanej z otępieniem w starszym wieku.</p> <p>Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, kwetiapinę należy stosować ostrożnie w starszym wieku, szczególnie w pierwszym okresie dawkowania. Konieczne może być wolniejsze tempo zwiększania dawki kwetiapiny i mniejsza dobową dawką terapeutyczną niż u osób młodszych. Średni klirens osoczowy kwetiapiny zmniejszył się o 30% do 50% u osób w starszym wieku w porównaniu z osobami młodszymi. U osób starszych leczenie należy zaczynać od dawki 50 mg dziennie. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji indywidualnego pacjenta dawkę tę można zwiększać o 50 mg dziennie aż do skutecznej dawki terapeutycznej.</p> <p>U starszych pacjentów z epizodami dużej depresji w przebiegu dużego zaburzenia depresyjnego leczenie należy zaczynać od dawki 50 mg dziennie w dniach 1.-3., zwiększając tę dawkę do 100 mg dziennie w dniu 4. i do 150 mg dziennie w dniu 8. Rozpoczynając leczenie od dawki 50 mg dziennie, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Jeśli, na podstawie oceny indywidualnego pacjenta, potrzebne będzie zwiększenie dawki do 300 mg dziennie, powinno to nastąpić nie wcześniej niż w 22. dniu leczenia.</p> <p>Leczenie kwetiapiną wiązało się z hipotonią ortostatyczną z</p>

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

	<p>towarzyszącymi zawrotami głowy, które mogą zwiększać występowanie urazów wypadkowych (upadki), szczególnie w populacji w starszym wieku.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT. Ostrożność należy zachować również w przypadku zapisywania kwetiapiny jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT lub z jednocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u osób w starszym wieku, u osób z wrodzonym zespołem wydłużonego QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem serca, hipokalemią lub hipomagnezemią.</p>
Mania w chorobie dwubiegunowej występująca w czasie leczenia	Po skutecznym leczeniu ostrego epizodu depresyjnego pacjenci nie powinni rutynowo kontynuować przewlekłego przyjmowania leku przeciwdepresyjnego, ponieważ nie ma dowodów na to, aby takie postępowanie zmniejszało częstość nawrotów, natomiast może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem przejścia w manię.

Brakujące informacje	
Ryzyko	Co wiadomo
Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek	Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic, gdy porównano parametry farmakokinetyczne u osób z niewydolnością nerek lub wątroby z parametrami u osób zdrowych z grupy kontrolnej. Wyniki wskazują, że zmiana dawkowania kwetiapiny u pacjentów psychotycznych z pogorszeniem czynności nerek może nie być konieczna.
Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby	Leczenie kwetiapiną należy zaczynać od dawki 25 miligramów (mg) dziennie, a następnie dawkę tę zwiększać o 25 do 50 mg dziennie aż do dawki skutecznej; pacjenci z upośledzoną czynnością wątroby mają o 30% mniejszy średni klirens kwetiapiny po podaniu doustnym niż pacjenci z prawidłowym klirensiem wątrobowym.
Stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią	Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności kwetiapiny u kobiet w ciąży. Jak dotąd nie ma danych wskazujących na szkodliwość leku w badaniach na zwierzętach, ale nie badano ewentualnego wpływu leku na oko płodu. W związku z tym w czasie ciąży kwetiapinę można stosować tylko wtedy, gdy korzyści z leczenia usprawiedliwiają

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

	<p>potencjalne ryzyko. W przypadkach ciąży, w których stosowano kwetiapinę, u noworodków obserwowano objawy odstawienne.</p> <p>Istnieją opublikowane doniesienia mówiące o wydzielaniu kwetiapiny do mleka kobiecego, jednak nie ma zgodności co do stopnia tego wydzielania.</p> <p>Kobietom karmiącym piersią należy więc doradzać, aby zaprzestały karmienia piersią w czasie stosowania kwetiapiny.</p>
Stosowanie u pacjentów o różnym pochodzeniu rasowym lub etnicznym	<p>Optymalne leczenie pacjentów z chorobami psychicznymi zależy od dokładnego rozpoznania, indywidualizacji leczenia, regularności przyjmowania przez chorych skutecznych leków i prawidłowego wsparcia w rodzinie. Ponadto ograniczone dane dotyczące Afroamerykanów, Latynosów i Azjatów sugerują istnienie różnic rasowych, etnicznych i kulturowych w odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne, a także potencjalnych różnic dotyczących charakteru, częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych. Pacjenci innych ras niż biała częściej otrzymują starsze i tańsze leki, czasami w większych dawkach (Afroamerykanie), co prowadzi do potencjalnie nietolerowanych objawów niepożądanych i wczesnego odstawiania leków lub słabszej niż optymalna odpowiedzi terapeutycznej. Różnice w odpowiedzi mogą mieć podłoże biologiczne, farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne i mogą zależeć od czynników związanych ze stylem życia (np. dieta, palenie papierosów). Potrzebne są dalsze badania, ale rozpoznanie potencjalnych farmakogenetycznych różnic międzyrasowych/etnicznych może pomóc zmniejszyć nietolerowane objawy niepożądane i osiągnąć optymalne leczenie psychozy.</p> <p>Nie ma jednak odpowiednich danych w charakterystyce produktu leczniczego.</p>
Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki sercowo-naczyniowe	<p>Nie przeprowadzono badań interakcji z często stosowanymi lekami sercowo-naczyniowymi.</p> <p>Należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę jednocześnie z lekami, o których wiadomo, że powodują zaburzenia równowagi elektrolitowej lub wydłużają odstęp QT.</p>
Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie	Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniała się w istotnym klinicznie stopniu przy

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014

kwas walproinowy	jednoczesnym podawaniu tych leków. W retrospektywnym badaniu obejmującym dzieci i młodzież leczone walproinianem, kwetiapiną lub obydwoma tymi lekami stwierdzono większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupami monoterapii. Istnieją jednak badania sugerujące konieczność dalszych badań nad możliwością terapeutycznego monitorowania leków jako klinicznego narzędzia służącego poprawie farmakoterapii i zapobieganiu toksyczności.
Stosowanie u pacjentów z dłuższą trwającą ekspozycją	Nie oceniano długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leku jako terapii dołączanej do innego leku u pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym, choć długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u dorosłych pacjentów na monoterapii. Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia z uwagi na brak danych przemawiających za stosowaniem leku w tej grupie wiekowej. Ponadto długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie w aspekcie bezpieczeństwa leczenia w perspektywie dłuższej niż 26 tygodni nie był oceniany. Długoterminowy wpływ dla rozwój kognitywny i behawioralny nie są znane.

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

Lek ten ma specjalne warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe środki ograniczania ryzyka). Opracowany został program edukacyjny dla pracowników opieki zdrowotnej, który ma pomóc ograniczyć występowanie następujących zagrożeń:

- Objawy pozapiramidowe
- Senność
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (przyrost wagi ciała)
- Zmiany stężeń lipidów (zwiększenie stężenia cholesterolu (w tym zwiększenie stężenia cholesterolu LDL), zwiększenie stężenia trójglicerydów i zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL)
- Hiperglikemia i cukrzyca
- Metaboliczne czynniki ryzyka
- Możliwości stosowania poza rejestracją i w innych dawkach

VI.2.6 Planowany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu do obrotu

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

Nie dotyczy

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

Wersja	Data	Kwestie bezpieczeństwa	Zmiana
1.0	06.06.2013	Nie dotyczy	Wersja początkowa
2.0	15.05.2014	Ważne zidentyfikowane ryzyko <ul style="list-style-type: none">• Objawy pozapiramidowe• Późne dyskinezy• Senność• Omdlenie i hipotonia ortostatyczna• Drgawki• Dyzartria• Neutropenia• Agranulocytoza• Zwiększenie masy ciała• Zmiany stężeń lipidów (zwiększenie stężenia cholesterolu (w tym zwiększenie stężenia cholesterolu LDL), zwiększenie stężenia trójglicerydów i zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL)• Hiperglikemia i cukrzyca• Metaboliczne czynniki ryzyka• Hiponatremia i SIADH• Niedoczynność tarczycy• Hiperprolaktynemia• Reakcja anafilaktyczna• Żółtaczkę, zapalenie wątroby, zwiększenie	Wprowadzenie uwag Oceniającego (dzień 70.+100) Wprowadzenie uaktualnionego europejskiego wzoru planu zarządzania ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla leku generycznego (EMA/465932/2013 Rev.1 z dnia 5 lipca 2013 roku)

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

		<p>aktywności transaminaz i Gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP)</p> <ul style="list-style-type: none">• Zespół Stevensa-Johnsona• Złośliwy zespół neuroleptyczny• Objawy odstawienne i zespół odstawienny u noworodków• Rabdomioliza• Dysfagia• Zapalenie trzustki• Niedrożność jelit• Wydłużenie QT• Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa• Podwyższone ciśnienie tętnicze w populacji pediatrycznej <p>Ważne potencjalne ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none">• Mózgowo-naczyniowe objawy niepożądane u osób w starszym wieku• Mózgowo-naczyniowe objawy niepożądane u osób młodszych• Zespół serotoninowy• Torsade de pointes• Nagły zgon• Zapalenie mięśnia sercowego• Choroba niedokrwienna serca• Zaćma• Zwiększona śmiertelność u starszych osób z demencją• Agresja/pobudzenie• Nadużywanie i	
--	--	--	--

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

		<p>niewłaściwe stosowanie</p> <ul style="list-style-type: none">• Samobójstwo i skłonności samobójcze• Uraz związany z wypadkiem• Zachłystowe zapalenie płuc• Możliwość stosowania w niezarejestrowanych wskazaniach i w innych dawkach• Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby• Stosowanie u pacjentów w starszym wieku• Mania w chorobie dwubiegunowej występująca w czasie leczenia <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none">• Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek• Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby• Stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią• Stosowanie u pacjentów o różnym pochodzeniu rasowym lub etnicznym• Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki sercowo-naczyniowe• Stosowanie u pacjentów	
--	--	--	--

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Rysykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

		<p>przyjmujących jednocześnie kwas walproinowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie u pacjentów z dłuższą trwającą ekspozycją 	
3.0	16.09.2014	<p>Ważne zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objawy pozapiramidowe • Późne dyskinezy • Senność • Omdlenie i hipotonia ortostatyczna • Drgawki • Dyzartria • Neutropenia • Agranulocytoza • Zwiększenie wagi ciała • Zmiany stężeń lipidów (zwiększenie stężenia cholesterolu (w tym zwiększenie stężenia cholesterolu LDL), zwiększenie stężenia trójglicerydów i zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL) • Hiperglikemia i cukrzyca • Metaboliczne czynniki ryzyka • Hiponatremia i SIADH • Niedoczynność tarczycy • Hiperprolaktynemia • Reakcja anafilaktyczna • Żółtaczkę, zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz i GGTP • Zespół Stevensa- 	Ocena RMS z dnia 120.

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

		<p>Johnsona</p> <ul style="list-style-type: none">• Złośliwy zespół neuroleptyczny• Objawy odstawiennie i zespół odstawienny u noworodków• Rabdomioliza• Dysfagia• Zapalenie trzustki• Niedrożność jelit• Wydłużenie QT• Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa• Podwyższone ciśnienie tętnicze w populacji pediatrycznej <p>Ważne potencjalne ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none">• Mózgowo-naczyniowe objawy niepożądane u osób w starszym wieku• Mózgowo-naczyniowe objawy niepożądane u osób młodszych• Zespół serotoninowy• Torsade de pointes• Nagły zgon• Zapalenie mięśnia sercowego• Choroba niedokrwienne serca• Zaćma• Zwiększona śmiertelność u starszych osób z demencją• Agresja/pobudzenie• Nadużywanie i niewłaściwe stosowanie• Samobójstwo i skłonności samobójcze• Uraz związany z wypadkiem	
--	--	--	--

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

**KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014**

		<ul style="list-style-type: none">• Zachłystowe zapalenie płuc• Możliwość stosowania w niezarejestrowanych wskazaniach i w innych dawkach• Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby• Stosowanie u pacjentów w starszym wieku• Mania w chorobie dwubiegunowej występująca w czasie leczenia <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none">• Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek• Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby• Stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią• Stosowanie u pacjentów o różnym pochodzeniu rasowym lub etnicznym• Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki sercowo-naczyniowe• Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie kwas walproinowy• Stosowanie u pacjentów z dłużej	
--	--	--	--

Data sprawdzenia:

Plan Zarządzania Ryzykiem

***KETILEPT RETARD, 50, 150, 200, 300 i 400 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM
UWALNIANIU WERSJA: QUETIA-V3-WRZESIEŃ-2014***

		trwającą ekspozycją	
--	--	---------------------	--

***Data sprawdzenia:
Plan Zarządzania Ryzykiem***