

Nazwa produktu leczniczego: KETREL, 25 mg, 100 mg, 200 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletki Ketrel 25 mg zawiera 25 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu, oraz substancje pomocnicze o znanym działaniu: 7,5 mg laktozy jednowodnej i lak żółcieni pomarańczowej. Każda tabletki Ketrel 100 mg zawiera 100 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu oraz substancja pomocnicza o znanym działaniu: 30 mg laktozy jednowodnej. Każda tabletki Ketrel 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu oraz substancja pomocnicza o znanym działaniu: 60 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. Charakterystyki Produktu Leczniczego. **Postać farmaceutyczna:** tabletki powlekane. **Wskazania do stosowania:** Ketrel jest wskazany w leczeniu schizofrenii, w leczeniu choroby dwubiegunowej, w tym: epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej, epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dla każdego ze wskazań schemat dawkowania leku jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego choroby. Ketrel można przyjmować z pokarmem lub bez. **Dorośli: Leczenie schizofrenii:** Ketrel należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg - dzień 1., 100 mg - dzień 2., 200 mg - dzień 3. i 300 mg dzień 4. Od 4 dnia dawka powinna wynosić od 300 do 450 mg na dobę (dawka zwykle skuteczna). Dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. **Leczenie ciężkich epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej:** w leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej Ketrel należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg – dzień 1., 200 mg – dzień 2., 300 mg – dzień 3., 400 mg – dzień 4. Następnie dawka może być zwiększana maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej 800 mg w szóstym dniu leczenia. Zależnie od reakcji pacjenta i tolerancji dawka dobową w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 do 800 mg na dobę. **Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych związanych z chorobą dwubiegunową:** Ketrel powinien być stosowany raz dziennie, przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3), 300 mg (dzień 4). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w dawce 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg. W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku problemów wynikających z gorszej tolerancji leczenia, w badaniach klinicznych wykazano, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg. **Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej:** pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie kwetiapiną w ostrym leczeniu choroby dwubiegunowej, powinni kontynuować przyjmowanie produktu Ketrel w tej samej dawce, w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych lub depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Dawka produktu Ketrel może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 do 800 mg na dobę. Ważne, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki leku. **Osoby w podeszłym wieku:** Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, Ketrel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki i stosowanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. **Dzieci i młodzież:** Ketrel nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. **Zaburzenia czynności nerek:** Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. **Zaburzenia czynności wątroby:** Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy Ketrel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności

wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 25 mg. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg, aż do dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Charakterystyki Produktu Leczniczego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy wirusa HIV, leki przeciwwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon, jest przeciwwskazane. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Dzieci i młodzież: Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentów dorosłych, niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Wystąpiło też jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego. Ponadto, długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na bezpieczeństwo, w tym na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży, nie był badany przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie jest również znany długoterminowy wpływ leczenia na rozwój poznawczy i behawioralny. Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wykazały, że ze stosowaniem kwetiapiny było związane częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, a także z powodu zaburzeń maniakałnych oraz depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego: depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. W związku z tym, że poprawa może wystąpić dopiero po kilku pierwszych lub więcej tygodniach 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 prowadzący powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia prób samobójczych po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą. Innym chorobom i zaburzeniom psychicznym, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina również może towarzyszyć zwiększone ryzyko podejmowania prób samobójczych. Ponadto, z zaburzeniami tymi mogą współistnieć epizody ciężkiej depresji. Z tego względu podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy stosować te same środki ostrożności, jakie stosuje się w toku leczenia pacjentów z ciężką depresją. Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi w wywiadzie lub ci przejawiający znacznego stopnia wyobrażenia samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej zagrożeni występowaniem myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podlegać ścisłemu monitorowaniu w toku leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych wśród przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat. W krótszych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). *Ryzyko zaburzeń metabolicznych:* uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz lipidów, które stwierdzano w toku badań klinicznych, podczas rozpoczynania leczenia powinny być oceniane parametry metaboliczne pacjentów, a podczas leczenia powinny być regularnie wykonywane badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych parametrów. W razie pogorszenia tych parametrów należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta. *Objawy pozapiramidowe:* w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych ze stosowaniem kwetiapiny była związana zwiększona częstość występowania objawów pozapiramidowych (ang. Extrapiramidal Syndrome, (EPS) w porównaniu z placebo, u pacjentów dorosłych leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji

w przebiegu choroby dwubiegunowej. Ze stosowaniem kwetiapiny związane było występowanie akatyzzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym niepokojem ruchowym i przymusem poruszania się, czemu często towarzyszyła niemożność siedzenia lub stania w spokojnym bezruchu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawią się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe. *Dyskinezy późne:* W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia kwetiapiną. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub nawet dopiero pojawić się po zakończeniu leczenia. *Senność i zawroty głowy:* z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przynajmniej przez pierwsze 2 tygodnie od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia. *Niedociśnienie ortostatyczne:* z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszące mu zawroty głowy, które – podobnie jak senność – pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki do poziomu podtrzymującego. Może to zwiększać częstość urazów związanych z upadkami, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo- naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą w tle chorobą układu krążenia. *Napady padaczki:* w kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania 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 przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie. *Złośliwy zespół neuroleptyczny:* Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną. Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie. *Ciężka neutropenia i agranulocytoza:* w badaniach klinicznych kwetiapiny zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność zjawiska od dawki. W praktyce klinicznej w okresie porejestacyjnym w niektórych przypadkach nastąpił zgon. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych oznak i objawów infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba zwiększy się do ponad $1,5 \times 10^9/l$). Neutropenię należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie, gdy brak oczywistych czynników predysponujących; w takich przypadkach należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta. Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia oznak/objawów mogących odpowiadać agranulocytozie lub zakażeniu (tj. gorączki, osłabienia, senności lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia produktem Ketrel. U takich pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych (WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ANC), szczególnie, gdy nie ma czynników predysponujących. *Interakcje* Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

Masa ciała: u pacjentów leczonych kwetiapiną zgłaszano zwiększenie masy ciała. Należy kontrolować masę ciała pacjenta i stosować odpowiednie postępowanie klinicznie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. *Hiperglikemia:* Hiperglikemia i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką były zgłaszane rzadko. W niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta. Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest monitorowanie kliniczne, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci leczeni dowolnym lekiem przeciwpsychotycznym, także kwetiapiną, powinni być obserwowani pod kątem występowania oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy prowadzić regularne pomiary masy ciała. *Lipidy:* w badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia frakcji HDL. W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną. *Wydłużenie odstępu QT:* Podczas badań klinicznych oraz stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzono związku między stosowaniem kwetiapiny a występowaniem przetrwałego wydłużenia odstępu QT. W praktyce porejestacyjnej zgłaszano występowanie wydłużenia odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych oraz po przedawkowaniu. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub jednocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią. Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego. Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w praktyce porejestacyjnej. U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapią. *Ostre objawy odstawienia:* 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. Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych. Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych. W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo u pacjentów w przebiegu choroby otępiennej, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano w przybliżeniu 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru. Meta-analiza danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu niż w grupie otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w tej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej produktem zawierającym kwetiapinę wynosiła 5,5% i 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku przyczynowego pomiędzy zgonami pacjentów w podeszłym wieku z zespołami otępiennymi, a stosowaniem kwetiapiny. *Zaburzenia połykania:* Podczas leczenia kwetiapią zgłaszano występowanie zaburzeń połykania. Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachyłstowego zapalenia płuc. *Zaparcie stolca i niedrożność jelit:* zaparcie stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. Podczas leczenia kwetiapią zgłaszano występowanie zaparcia i niedrożności jelit, w tym również przypadki śmiertelne u pacjentów bardziej narażonych na wystąpienie niedrożności jelit, między innymi u tych, którzy przyjmują równolegle liczne leki, które zmniejszają motorykę jelit i (lub) którzy nie są w stanie zgłosić objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne. *Żylna choroba zakrzepowozatorowa:* podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnych chorób

zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często zgłaszają się z nabytymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, dlatego wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ należy zidentyfikować przed i podczas leczenia kwetiapiną i podjąć odpowiednie kroki zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki: przypadki zapalenia trzustki zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w porejstracyjnej praktyce klinicznej. Wśród doniesień z praktyki porejstracyjnej, choć nie we wszystkich przypadkach występowały czynniki ryzyka, u wielu pacjentów wykazano czynniki, o których wiadomo, że sprzyjają rozwojowi zapalenia trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów, kamica żółciowa oraz spożywanie alkoholu. **Dodatkowe informacje:** dane dotyczące stosowania jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub soli litu w ostrych epizodach manii u umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone, jednakże terapia skojarzona była dobrze tolerowana. Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne. Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych **Laktoza jednowodna:** Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Lak żółcieni pomarańczowej:** Produkt leczniczy Ketrel 25 mg zawiera lak żółcieni pomarańczowej. Produkt może powodować reakcje alergiczne. **Sód:** produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane: **BARDZO CZĘSTO:** Zmniejszona zawartość hemoglobiny, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, zwiększenie masy ciała, Zawroty głów, senność, ból głowy, objawy pozapiramidowe, objawy odstawienia, Suchość w jamie ustnej **CZĘSTO:** leukopenia, zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofiliów, hiperprolaktynemia, zmniejszenie stężenia całkowitej T4, zmniejszenie stężenia wolnej T4, zmniejszenie stężenia całkowitej T3, zwiększenie stężenia TSH, zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii, dziwaczne sny i koszmary senne, wyobrażenia samobójcze i zachowania samobójcze, dyzartria częstoskurcz, kołatanie serca, niewyraźne widzenie, niedociśnienie ortostatyczne, duszność, zaparcie, niestrawność, wymioty, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, zwiększenie stężenia gamma-GT w surowicy, łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka. **NIEZBYT CZĘSTO:** małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne) Zmniejszenie stężenia wolnej T3, niedoczynność tarczycy, hiponatremia, cukrzyca, padaczka (napady drgawkowe), zespół niespokojnych nóg, dyskinezje późne omdlenie, wydłużenie odstępu QT, rzadkoskurcz, zapalenie błony śluzowej nosa, zaburzenia połykania, zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy, zatrzymanie moczu, zaburzenie sprawności seksualnej, **RZADKO:** agranulocytoza, zespół metaboliczny, somnambulizm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zapalenie trzustki, niedrożność jelit, żółtaczkę, zapalenie wątroby, priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesięczkowego, złośliwy zespół neuroleptyczny, hipotermia, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi. **BARDZO RZADKO:** reakcja analifilatyczna, nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego, zaostrzenie istniejącej cukrzycy, obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, rądomioliza, **CZĘSTOŚĆ NIEZNANA:** neutropenia, kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego, toksyczna rozplywna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry, noworodkowy zespół odstawienia.

Dzieci i młodzież U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej u dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych. **Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z leczeniem kwetiapiną, które występują częściej niż u dorosłych lub nie były obserwowane w populacji pacjentów dorosłych:** **BARDZO CZĘSTO:** Zwiększenie stężenia prolaktyny, zwiększenie łaknienia, objawy pozapiramidowe, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, wymioty. **CZĘSTO:** omdlenie, zapalenie błony śluzowej nosa drażliwość. **Przedawkowanie:** zgłaszane oznaki i objawy związane z przedawkowaniem kwetiapiny wynikały z nadmiernego nasilenia znanych efektów farmakologicznych substancji czynnej i były to senność i uspokojenie, częstoskurcz i niedociśnienie tętnicze. Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prądkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu

majaczeniowego oraz (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania. **Postępowanie w przypadku przedawkowania:** Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo- naczyniowego. Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostyginą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, dowolnego stopnia bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS. Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania jednak, gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywnego. W przypadkach przedawkowania kwetiapiny odporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur takich jak podawanie dożylnie płynów oraz (lub) leków sympatomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może pogorszyć niedociśnienie w warunkach wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa-adrenergicznych. Pacjent powinien pozostawać pod dokładną kontrolą lekarską aż do powrotu do zdrowia. **Podmiot odpowiedzialny:** Celon Pharma S.A. ul. Ogrodowa 2A, Kielpin 05-092 Łomianki. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie. **Informacja medyczna:** Celon Pharma S.A.ul. Ogrodowa 2A, Kielpin 05-092 Łomianki tel.: (22) 75-15-933, e-mail: info@celonpharma.com. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Ketrel 25 mg: Pozwolenie nr 11979; Ketrel 100 mg: Pozwolenie nr 11980; Ketrel 200 mg: Pozwolenie nr 11981 wydane przez Ministra Zdrowia. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany na receptę. **Lek refundowany. Cena urzędowa detaliczna:** Ketrel 25 mg/30 tabl. 8,58 PLN; Ketrel 100 mg/60 tabl. 54,46 PLN; Ketrel 200 mg/60 tabl. 102,65 PLN. **Maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta:** Ketrel 25 mg/30 tabl. 6,23 PLN; Ketrel 100 mg/60 tabl. 13,25 PLN; Ketrel 200 mg/60 tabl. 17,03 PLN. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.*