

# KETREL

---

Najważniejsze informacje dla przepisujących Ketrel  
(quetiapinum) dotyczące bezpiecznego  
i skutecznego stosowania leku

## Niniejszy materiał edukacyjny, podobnie jak Charakterystyka Produktu Leczniczego, przeznaczony jest dla fachowych pracowników ochrony zdrowia. Materiał zawiera informacje o wskazaniach do stosowania leku Ketrel, o istotnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem tego leku, a także ze stosowaniem niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniami (off-label) i nieprawidłowym dawkowaniem.

### Co zawiera i kiedy stosować Ketrel

Ketrel, tabletki powlekane, zawiera kwetiapinę (w postaci fumaranu kwetiapiny). Kwetiapina należy do leków przeciwpsychotycznych. Lek Ketrel jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- ▶ schizofrenii,
- ▶ choroby afektywnej dwubiegunowej:
  - ▶ z epizodami maniakalnymi o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego,
  - ▶ z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej,
  - ▶ zapobiegawczo w nawrotach choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi, którzy odpowiadali klinicznie na leczenie kwetiapiną,

### Istotne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ketrel

Stosowanie kwetiapiny wiąże się ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (z ang. *Extrapyramidal Symptoms*, EPS), senności, zaburzeń metabolicznych (zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, cukrzyca, zmiany profilu lipidowego), a także ze stosowaniem niezgodnym z przeznaczeniem (off-label) i nieprawidłowym dawkowaniem.

- ▶ Należy poinformować pacjenta, jego rodzinę i opiekunów o korzyściach płynących z leczenia kwetiapiną oraz o ryzyku z nim związanym, a także udzielić wskazówek, jak prawidłowo stosować produkt leczniczy Ketrel;
- ▶ Należy zapoznać pacjenta z treścią ulotki dołączonej do leku oraz pomóc zrozumieć jej treść;
- ▶ Należy umożliwić pacjentowi przedyskutowanie treści ulotki i udzielić odpowiedzi na ewentualne pytania;
- ▶ Należy zalecić pacjentowi zwrócenie się do lekarza prowadzącego w razie wystąpienia jakichkolwiek problemów podczas leczenia kwetiapiną.

### Objawy pozapiramidowe

Objawy pozapiramidowe (ang. *Extrapyramidal Symptoms*, EPS) obejmują terminy: akatyzyja, ruchy mimowolne o różnym charakterze (dystonie, mioklonie, drżenia, płaśawica, późne dyskinezy), parkinsonizm (spowolnienie psychoruchowe (hipokinezja, akinezja), drżenie, sztywność mięśni (objaw „koła zębatego”), nadmierne wydzielanie śliny. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów kwetiapina wiązała się ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. EPS jest klasyfikowany jako działanie niepożądane, które występuje bardzo często (tzn. u ponad 10% pacjentów)

- ▶ Należy wyjaśnić pacjentowi, czym są objawy pozapiramidowe i jakie są ich objawy kliniczne.
- ▶ Należy rozpocząć leczenie od małej dawki i zwiększać ją stopniowo do dawki skutecznej. Uważa się, że ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych i prawdopodobieństwo, że nie ustąpią, zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia i zwiększeniem całkowitej dawki skumulowanej leków przeciwpsychotycznych.
- ▶ Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji.

- ▶ Należy kontrolować stan pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne, zwłaszcza w dawkach z górnego zakresu.
- ▶ U pacjentów wymagających przewlekłego leczenia należy rozważyć przepisanie najmniejszej dawki i podawanie leku przez możliwie najkrótszy czas, który zapewni zadowalającą odpowiedź kliniczną.
- ▶ Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć odstawienie leku. Jednak u niektórych pacjentów leczenie kwetiapiną może być konieczne mimo wystąpienia dyskinez.

### **Senność**

Termin senność odnosi się do wszystkich działań niepożądanych potencjalnie związanych z sennością (są to senność, nadmierne uspokojenie, marazm i ospałość).

- ▶ Leczenie kwetiapiną jest związane z występowaniem senności i podobnych objawów, takich jak nadmierne uspokojenie.
- ▶ Senność zwykle występuje w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w miarę dalszego stosowania.
- ▶ W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.
- ▶ Pacjenci, u których występuje senność o dużym nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu zmniejszenia objawów; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.
- ▶ Senność jest bardzo często zgłaszanym działaniem niepożądanym, występującym u >10% pacjentów.

Senność może spowodować upadki. Pacjentów należy poinformować o tym możliwym działaniu niepożądanym oraz poradzić, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych lub nie obsługiwali maszyn, do czasu upewnienia się, jaka jest indywidualna odpowiedź organizmu na kwetiapinę

### **Zwiększenie masy ciała, zmiany stężenia lipidów, hiperglikemia i cukrzyca**

U osób ze schizofrenią lub zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi prawdopodobieństwo przedwczesnego zgonu z przyczyn naturalnych (głównie choroby sercowo-naczyniowej) jest większe niż u osób bez zaburzeń psychicznych. Wydaje się, że schizofrenia również wiąże się z możliwymi lub niemożliwymi do modyfikacji czynnikami ryzyka zachorowalności i śmiertelności sercowo naczyniowej (takimi jak palenie tytoniu, nieodpowiednia dieta, siedzący tryb życia i choroba układu krążenia w wywiadzie rodzinnym).

W razie szybkiego lub nadmiernego zwiększenia masy ciała, nieprawidłowych parametrów lipidowych lub trudności w kontrolowaniu glikemii, należy zaproponować pacjentowi postępowanie zgodne z odpowiednimi wytycznymi NICE [patrz wytyczna postępowania w otyłości (nr 43), w modyfikacji profilu lipidowego (nr 67) i zapobieganiu cukrzycy typu 2 (nr 38)].

Pacjentów należy poinformować, że w trakcie leczenia kwetiapiną może wystąpić: zwiększenie masy ciała; Niektóre leki przeciwpsychotyczne zwiększają apetyt, a to prowadzi do otyłości. Powinowactwo leków przeciwpsychotycznych do receptorów H1 ściśle koreluje z ich zdolnością do zwiększania masy ciała i wydaje się związane z aktywacją kinazy AMP w podwzgórzu za pośrednictwem receptora H1. Na zwiększenie masy ciała może również mieć wpływ antagonizm wobec receptora 5-HT<sub>2C</sub>. Ze względu na obserwowane w trakcie badań klinicznych zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia) i lipidów, u niektórych pacjentów (również tych z prawidłowymi parametrami wyjściowymi) istnieje ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego. W takich wypadkach należy wdrożyć odpowiednie postępowanie. Należy rutynowo kontrolować masę ciała pacjenta i wskaźniki zachorowalności sercowo-naczyniowej oraz metabolicznej.

Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL; W razie nieprawidłowych parametrów lipidowych należy zaproponować pacjentowi postępowanie zgodne z odpowiednimi wytycznymi NICE.

Hiperglikemia i/lub rozwój lub zaostrzenie cukrzycy.

Sporadycznie zgłaszano przypadki związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne

W niektórych przypadkach stwierdzono wcześniejszy wzrost masy ciała

zgłoszono, że może to być czynnik predysponujący. Odpowiednie monitorowanie kliniczne jest

zalecane zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych.

▶ Należy poinformować pacjentów, członków rodziny i opiekunów, że powinni zwracać uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy cukrzycy, zwłaszcza związane z ostrą dekomensacją choroby, takie jak cukrzycowa kwasica ketonowa (nagły wielomocz, nadmierne pragnienie, zmniejszenie masy ciała, nudności, wymioty, odwodnienie, przyspieszony oddech i zaburzenia świadomości, a nawet śpiączka). Ta ostatnia jest stanem zagrażającym życiu i zawsze wymaga natychmiastowego leczenia.

▶ Przed przepisaniem kwetiapiny pacjentom z cukrzycą lub graniczną hiperglikemią należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

W celu uzyskania długotrwałej poprawy zdrowia psychicznego podczas stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych konieczne jest podjęcie następujących działań:

- ▶ wczesne rozpoznanie czynników ryzyka, które można zmodyfikować;
- ▶ monitorowanie dalszego rozwoju metabolicznych działań niepożądanych;
- ▶ odpowiednie postępowanie w przypadku metabolicznych działań niepożądanych;

Należy oceniać, kontrolować i leczyć stan fizyczny wszystkich pacjentów zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.

### **Wytyczne brytyjskiego instytutu NICE (National Institute for Health and Care Excellence)**

- ▶ Lekarz zajmujący się leczeniem chorób psychicznych powinien przedstawić pacjentom z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi lub schizofrenią, zwłaszcza przyjmującym leki przeciwpsychotyczne, program obejmujący zarówno zdrowe odżywianie, jak i aktywność fizyczną.
- ▶ Należy zadbać, aby kontrola stanu fizycznego pacjenta uwzględniała ocenę:
  - ▶ masy ciała lub BMI, diety, stanu odżywienia i poziomu aktywności fizycznej;
  - ▶ układu sercowo-naczyniowego, w tym tętna i ciśnienia tętniczego;
  - ▶ profilu metabolicznego, w tym glikemii na czczo, stężenia glikowanej hemoglobiny (HbA1c) i stężenia lipidów we krwi;
  - ▶ czynności wątroby;

### **Dalsze rady**

- ▶ Przy pierwszej sposobności należy zidentyfikować pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nieprawidłowymi stężeniami lipidów, z otyłością lub ryzykiem otyłości, z cukrzycą lub ryzykiem jej rozwoju (na co może wskazywać nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi) lub nieaktywnych fizycznie.
- ▶ Należy odpowiednio pouczyć i zachęcić pacjentów do przestrzegania zdrowej diety i regularnych ćwiczeń.
- ▶ W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa rozwoju u pacjenta choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy lub jej powikłań, przy przepisywaniu kwetiapiny zasadnicze znaczenie ma wstępny skrining oraz dalsza obserwacja stanu pacjenta.
- ▶ Każdą decyzję o zmianie leków przeciwpsychotycznych należy oprzeć o uważną ocenę możliwych korzyści i ryzyka destabilizacji stanu psychicznego pacjenta.

### **Czynniki ryzyka metabolicznego**

U pacjentów z ciężkimi chorobami psychicznymi zwiększa się stopień zaburzeń metabolicznych i ryzyko chorób, zwłaszcza choroby sercowo-naczyniowej. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych może wywoływać te zaburzenia lub spowodować ich zaostrzenie. Do czynników ryzyka metabolicznego związanych z podstawową chorobą psychiczną

u pacjentów leczonych kwetiapiną należą:

- ▶ Nadwaga/otyłość;
- ▶ Palenie tytoniu;
- ▶ Brak aktywności fizycznej;
- ▶ Złe nawyki żywieniowe;
- ▶ Hiperglikemia, dyslipidemia

### **Zalecenia dotyczące monitorowania stanu pacjenta**

Amerykańskie towarzystwa naukowe (The American Diabetes Association, the American Psychiatric Association, the American Association of Clinical Endocrinologists, and the North American Association for the Study of Obesity) zalecają następujące wskaźniki skriningowe do monitorowania stanu pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji:

	Wyjściowo	4 tygodnie	8 tygodni	12 tygodni	Co kwartał	Co rok	Co 5 lat
Wywiad osobisty/ rodzinny	X					X	
Masa ciała (BMI)	X	X	X	X	X	X	X
Obwód talii	X					X	
Ciśnienie tętnicze	X			X		X	
Glikemia na czczo	X			X		X	
Profil lipidowy na czczo	X			X			X

Jeśli wymaga tego status kliniczny, może być wskazana częstsza ocena powyższych parametrów.

Parametry wyjściowe należy określić przed rozpoczęciem leczenia przeciwpsychotycznego lub tak szybko, jak to jest możliwe.

Ocena wymienionych wskaźników pozwala na ustalenie, czy pacjent ma nadwagę (BMI 25,0-29,9) lub otyłość (BMI  $\geq 30$ ), stan przedcukrzycowy (glikemia na czczo 100-125 mg/dl) lub cukrzycę (glikemia na czczo  $\geq 126$  mg/dl), nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze  $\geq 140/90$  mmHg) lub dyslipidemię.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z tych stanów, należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Wszystkim pacjentom należy udzielić porady na temat właściwego odżywiania i aktywności fizycznej.

### **Stosowanie niezgodne z zarejestrowanymi wskazaniami:**

Leki psychiatryczne znajdują się w grupie najczęściej przepisywanych off-label, a ich stosowanie u dzieci stanowi szczególny problem.

- ▶ Należy dokładnie zaznajomić się z lekiem, jego oryginalnie zatwierdzonym zastosowaniem oraz nowym zastosowaniem off-label, z uwzględnieniem potencjalnych zagrożeń i powikłań, działań niepożądanych i przeciwwskazań do stosowania.
- ▶ Należy określić, czy proponowane zastosowanie leku jest zastosowaniem pozarejestacyjnym.
- ▶ Produkt leczniczy należy przepisywać zgodnie z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
- ▶ Należy przeprowadzić szczegółowy wywiad i ocenić stan fizyczny pacjenta.
- ▶ Pacjent powinien być dokładnie poinformowany o właściwościach leku, który będzie stosował.
- ▶ Szczegóły dotyczące leczenia należy wyjaśnić w języku potocznym lub języku zrozumiałym dla pacjenta.

- ▶ Należy kontrolować, czy w trakcie leczenia nie występują u pacjenta działania niepożądane.
- ▶ Przed przepisaniem pacjentowi kwetiapiny należy wziąć pod uwagę możliwe konsekwencje działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę wątpliwości związane z długotrwałym stosowaniem kwetiapiny (tj. dyskinezy późne, powikłania metaboliczne), sprzeczne obserwacje dotyczące jej działania w niezatwierdzonych wskazaniach oraz aktualny brak dostatecznych dowodów, należy rozważyć stosowanie kwetiapiny poza zarejestrowanymi wskazaniami.

### **Nieprawidłowe dawkowanie**

Dla każdego wskazania zlecony jest inny schemat dawkowania. Z tego względu należy zapewnić pacjentowi otrzymanie dokładnej informacji na temat właściwego dawkowania w leczeniu jego choroby.

Wszelkie przypadki działań niepożądanych prosimy zgłaszać do:

Organów krajowych:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów  
Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Podmiotu odpowiedzialnego:

Celon Pharma S.A.

ul. Ogrodowa 2A

05-092 Łomianki/Kielpin

tel.: +48 751 59 33

e-mail: [info@celonpharma.com](mailto:info@celonpharma.com)