

**KETILEPT Retard** (kwetiapina) 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu **Skład i postać:** tabletki o przedłużonym uwalnianiu, każda tabletki zawiera 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg lub 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: tabletki zawierają, odpowiednio: 14 mg, 42 mg, 56 mg, 85 mg lub 113 mg laktozy bezwodnej.

**Wskazania do stosowania:** Ketilept Retard jest wskazany: \* w leczeniu schizofrenii \* w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego: w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym i dużym nasileniu w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych i depresji u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, u których uzyskano wcześniej reakcję na leczenie kwetiapiną \* w leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, jako terapia wspomagająca, jeśli odpowiedź na monoterapię przeciwdepresyjną była niewystarczająca. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Dla każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjenci otrzymali dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla ich choroby. Dorośli Leczenie schizofrenii i epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do dużego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego: Ketilept Retard należy podawać przynajmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Dawka dobowa początkowa to 300 mg dnia 1. i 600 mg dnia 2. Zalecana dobową dawkę do 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawka powinna być dostosowana, w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas terapii podtrzymującej w schizofrenii. Leczenie epizodów ciężkiej depresji związanych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym: Ketilept Retard należy stosować przed snem. Przez pierwsze 4 dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (pierwszy dzień), 100 mg (drugi dzień), 200 mg (trzeci dzień) i 300 mg (czwarty dzień). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w grupie przyjmującej dawkę 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą 300 mg. W pojedynczych przypadkach korzystne jest stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. U niektórych pacjentów, w przypadku tolerancji, w badaniach klinicznych wykazano możliwość rozważenia zmniejszenia dawki do dawki minimalnej 200 mg. Zapobieganie nawrotom u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym: Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie Ketilept Retard zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, powinni kontynuować przyjmowanie Ketilept Retard w tej samej dawce przed snem, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych i depresyjnych. Dawka może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne jest, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkiej depresji u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym: Ketilept Retard powinien być stosowany przed snem. Dawka dobową początkową wynosi 50 mg dnia 1. i 2. oraz 150 mg dnia 3. i 4. W krótkotrwałych badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 mg i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escytalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralinią i wenlafaksyną) i 50 mg na dobę w monoterapii w krótkoterminowych badaniach. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po stosowaniu produktu w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. Decyzja o zwiększeniu dawki ze 150 mg do 300 mg na dobę powinna być oparta na indywidualnej ocenie stanu pacjenta. Zmiana terapii z kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu: W celu ułatwienia dawkowania pacjentom stosującym kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych możliwa jest zmiana terapii na produkt Ketilept Retard podając równoważność całkowitej dawki dobowej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki. Osoby w podeszłym wieku: Podobnie jak inne produkty przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, Ketilept Retard należy stosować z zachowaniem ostrożności, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki i stosowanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów. Średni klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. Leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Następnie dawkę można zwiększyć o 50 mg na dobę do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. U pacjentów w podeszłym wieku z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu ciężkiego zaburzenia depresyjnego leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę w dniach od 1. do 3., zwiększając do 100 mg na dobę dnia 4. i do 150 mg na dobę dnia 8. Należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną, zaczynając od 50 mg na dobę. Jeśli w oparciu o indywidualną ocenę stanu pacjenta konieczne jest zwiększenie dawki do 300 mg na dobę, nie powinno to nastąpić przed 22. dniem leczenia. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Dzieci i młodzież: Ketilept Retard nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dane uzyskane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo zostały przedstawione w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL.

**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 Ketilept Retard należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowej fazie leczenia. Leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Dawkę można zwiększyć o 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Sposób stosowania: Do stosowania doustnego. Ketilept Retard należy stosować raz na dobę, bez jedzenia. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którykolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ponieważ Ketilept Retard stosowany jest w różnych wskazaniach, profil bezpieczeństwa powinien być określany w oparciu o indywidualne rozpoznanie u pacjenta i podawaną dawkę. Nie ustalono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, określono natomiast skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych pacjentów, u których zastosowano monoterapię. Dzieci i młodzież: Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych przemawiających za stosowaniem leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u osób dorosłych, niektóre zdarzenia niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenia) lub mogą mieć różne następstwa u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość), stwierdzono też jeden objaw uprzednio nie obserwowany w badaniach u osób dorosłych (zwiększenie ciśnienia krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany w badaniach czynności tarczycy. Ponadto, długotrwałe bezpieczeństwo terapii kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie badano nie dłużej niż przez 26 tygodni. Nie są znane długotrwałe skutki leczenia w odniesieniu do rozwoju poznawczego i behawioralnego. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych w porównaniu z otrzymującymi placebo pacjentami ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. **Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:** Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania

istotnej remisji. W związku z tym, że w ciągu kilku lub kilkunastu pierwszych tygodni leczenia może nie być poprawy, pacjentów należy starannie obserwować do czasu, aż poprawa nastąpi. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnej fazie zdrowienia. Dodatkowo, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą. Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych, stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza. W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwami u młodych dorosłych pacjentów (poniżej 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z otrzymującymi placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25. roku życia) wynosiło 2,1% (3/144) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo. W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazano zwiększone ryzyko samookaleczenia i prób samobójczych u pacjentów w wieku 25 do 64 lat, u których w wywiadzie nie występowały zdarzenia związane z samookaleczeniami, podczas stosowania kwetiapiny z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi. **Ryzyko metaboliczne:** Ze względu na obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy (hiperglikemia) i lipidów we krwi, co stwierdzano w badaniach klinicznych, w momencie rozpoczynania leczenia należy sprawdzić parametry metaboliczne pacjentów i regularnie kontrolować zmiany tych parametrów w czasie trwania leczenia. W razie pogorszenia wartości tych parametrów należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne. **Objawy pozapiramidowe** W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. Extrapyramidal Syndrome EPS) w porównaniu do grupy placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i ciężkich zaburzeń depresyjnych. Stosowanie kwetiapiny wiązało się z rozwojem akatazji, charakteryzującej się subiektywnie odczuwanym, nieprzyjemnym lub przykrym uczuciem pobudzenia psychoruchowego, które często związane jest z niemożnością siedzenia lub stania w bezruchu. Objawy te są bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe. **Dyskinezy późne** Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub rozwinąć po przerwaniu terapii. **Senność i zawroty głowy** Leczenie kwetiapiną było związane z sennością oraz innymi objawami, takimi jak uspokojenie. W badaniach klinicznych, dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i ciężkich zaburzeniach depresyjnych objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały głównie łagodne do umiarkowanego nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz pacjenci z ciężkimi epizodami depresji w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich podczas pierwszych 2 tygodni od wystąpienia senności, lub do czasu poprawy, a rozważenie przerwania leczenia może być konieczne. **Niedociśnienie ortostatyczne** Leczeniu kwetiapiną towarzyszyło niedociśnienie ortostatyczne i związane z tym zawroty głowy, które podobnie jak senność występują zwykle w początkowej fazie zwiększania dawki. Może to zwiększyć częstość przypadkowych urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż czasu poznania reakcji organizmu na możliwe działania leku. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyniowymi mózgu lub innymi stanami mogącymi predysponować do niedociśnienia. W razie wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. **Zespół bezdechu śródennego** U pacjentów przyjmujących kwetiapinę obserwowano występowanie zespołu bezdechu śródennego (ZBS). Lek powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów otrzymujących równolegle inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy oraz u osób, u których w wywiadzie stwierdzano podwyższone ryzyko ZBS (zaliczamy tu mężczyzn oraz osoby z nadwagą/otyłe). **Napady drgawkowe** W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie stwierdzano różnicy w częstości występowania napadów drgawkowych u osób otrzymujących kwetiapinę lub placebo. Brak danych na temat takich napadów u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie. **Złośliwy zespół neuroleptyczny:** Złośliwy zespół neuroleptyczny związany jest ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym również kwetiapiny. Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, niestabilność układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyniny. W razie ich wystąpienia należy przerwać terapię kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie. **Ciężka neutropenia i agranulocytoza** W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Brak wyraźnej zależności od dawki. Z doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek (ang. White Blood Cell WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$ . Należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia oraz kontrolować liczbę neutrofilów (dopóki ich liczba nie przekroczy  $1,5 \times 10^9/l$ ). U pacjentów zgłaszających się z infekcją lub gorączką należy wziąć pod uwagę neutropenię, szczególnie przy braku ewidentnych czynników predysponujących, i wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne. Pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali występowanie objawów, które mogłyby świadczyć o agranulocytozie lub zakażeniu (np. gorączka, osłabienie, senność lub ból gardła) w jakimkolwiek momencie terapii kwetiapiną. U takich chorych należy bezzwłocznie zbadać liczbę białych krwinek i bezwzględnie liczbę neutrofilów (absolutne neutrophil count; ANC), szczególnie przy braku czynników predysponujących. **Działanie antycholinergiczne (na receptory muskarynowe):** Norkwetiapina, aktywny metabolit kwetiapiny, wykazuje średnie do wysokiego powinowactwo do wielu podtypów receptorów muskarynowych. Ma to swój udział w działaniach niepożądanych obserwowanych przy stosowaniu leku w zalecanych dawkach ale równolegle z innymi lekami o działaniu antycholinergicznym, jak również przy przedawkowaniu. Kwetiapina powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu antycholinergicznym (na receptory muskarynowe), jak również u tych z rozpoznaniem zatrzymania moczu, istotnego klinicznie przerostu stercza, niedrożności/podniedrożności jelit, podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym lub

jaskrą z wąskim kątem przesączania obecnie lub w wywiadzie. **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 terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe terapię kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakiegokolwiek zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywane były stopniowo, i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu). **Masa ciała** U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano zwiększenie masy ciała. Należy kontrolować masę ciała pacjentów i odpowiednio postępować, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. **Hiperglikemia** Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju bądź nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków zakończonych zgonem. Niekiedy donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie) a pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała. **Lipidy** W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL i całkowitego cholesterolu oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL. W przypadku zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną. **Wydłużenie odstępu QT** W badaniach klinicznych i podczas stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzano trwałego wydłużenia odstępu QT związanego z podawaniem kwetiapiny. Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano wydłużenie odcinka QT w przypadku stosowania dawek terapeutycznych i w przypadku przedawkowania. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina zalecana jest pacjentom z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność zalecana jest również, jeśli kwetiapina stosowana jest jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT, 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 serca** Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego opisywano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, jednak związek przyczynowo-skutkowy z kwetiapiną nie został ustalony. U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy zweryfikować zasadność leczenia kwetiapiną. **Ciężkie skórne reakcje niepożądane** Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczna nekroliza naskórka (TEN), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP), rumień wielopostaciowy (ang. Erythema Multiforme, EM) i reakcja na lek z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były bardzo rzadko zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną. Ciężkie skórne reakcje niepożądane często objawiają się jednym lub więcej z często występujących objawów: rozległa wysypka skórna, która może powodować świąd lub być związana z występowaniem krostek, lub złuszczone zapalenie skóry, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i możliwa eozynofilia lub neutrofilia. Większość z tych reakcji wystąpiła w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną, niektóre reakcje DRESS wystąpiły w ciągu 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Jeśli pojawią się oznaki i objawy wskazujące na te ciężkie reakcje skórne, należy natychmiast odstawić kwetiapinę i rozważyć alternatywne leczenie. **Objawy odstawienia** Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny obserwowano wystąpienie ostrych objawów odstawienia, takich jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni. **Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych** Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych. W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu. Mechanizm wpływający na zwiększenie ryzyka 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 wystąpienia udaru mózgu. Metaanaliza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednakże, w dwóch 10-tygodniowych badaniach dotyczących stosowania kwetiapiny kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie stosującej kwetiapinę wynosiła 5,5%, a w grupie otrzymującej placebo 3,2%. Przyczyny śmierci pacjentów w trakcie badań klinicznych były różne, zgodnie z oczekiwanymi dla tej populacji. **Osoby w wieku podeszłym z chorobą Parkinsona (PD) / parkinsonizmem** W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazano zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku > 65 lat. Nie obserwowano tego związku po wykluczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona z analizy. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana osobom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona (PD). **Zaburzenia połykania** Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano przypadki dysfagii. Kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystkowego zapalenia płuc. **Zaparcie i niedrożność jelit** Zaparcie stanowi czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas stosowania kwetiapiny opisywano występowanie zapać i niedrożności jelit (patrz punkt "Działania niepożądane"), w tym przypadki zakończone zgonem u chorych zagrożonych zwiększonym ryzykiem niedrożności jelit, między innymi u osób, które otrzymują wiele leków spowalniających perystaltykę jelit i (lub) mogą nie zgłaszać objawów związanych z zaparciami. Pacjenci z niedrożnością jelit wymagają ścisłego monitorowania i pilnego leczenia. **Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)** Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych raportowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne często występują czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ przed i podczas terapii kwetiapiną oraz podjąć działania zapobiegające wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. **Zapalenie trzustki** W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano zapalenie trzustki. Wśród zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu, (choć nie wszystkie przypadki były obciążone czynnikami ryzyka) u wielu pacjentów stwierdzano czynniki o znanym związku z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów, kamica żółciowa i spożywanie alkoholu. **Dodatkowe informacje** Dane dotyczące stosowanych jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym i dużym nasileniu są ograniczone. Jednakże skojarzona terapia była dobrze tolerowana. Dane wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu leczenia. **Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie** Zostały zgłoszone przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu kwetiapiny pacjentom z nadużywaniem alkoholu lub narkotyków w wywiadzie. **Laktoza** Tabletki o przedłużonym uwalnianiu Ketilept Retard zawierają laktozę. W związku z tym pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane** Najczęściej zgłaszanymi polekowymi reakcjami niepożądanymi (Adverse Drug Reactions; ADR) przy stosowaniu kwetiapiny (≥10%) są: senność, zawroty głowy, bóle głowy, suchość w ustach, objawy z odstawienia (po przerwaniu leczenia), zwiększone stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego

(głównie cholesterolu LDL), zmniejszone stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe. W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Częstość działań niepożądanych związanych z terapią kwetiapiną przedstawiono poniżej według formatu zalecanego przez Radę Międzynarodowych Towarzystw Medycznych (Council for International Organizations of Medical Sciences; CIOMS III) (Grupa Robocza CIOMS III 1995). *Reakcje niepożądane związane z terapią kwetiapiną* Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania kwetiapiny wymieniono następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1000 do <1/100); rzadko (>1/10000 do <1/10000); bardzo rzadko (<1/10000), nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Bardzo często: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny<sup>22</sup>. Często: leukopenia<sup>1,28</sup>, zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona eozynofilia<sup>27</sup>. Niezbyt często: Neutropenia<sup>3</sup>, trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek<sup>13</sup>. Rzadko: agranulocytoza<sup>26</sup>. *Zaburzenia układu immunologicznego:* Niezbyt często: nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne) Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna<sup>5</sup>. *Zaburzenia endokrynologiczne:* Często: Hiperprolaktynemia<sup>15</sup>, zmniejszenie stężenia całkowitej T4<sup>24</sup>, wolnej T4<sup>24</sup>, całkowitej T3<sup>24</sup>, zwiększenie stężenia TSH<sup>24</sup>. Niezbyt często: Zmniejszenie stężenia wolnej T3<sup>24</sup>, niedoczynność tarczycy<sup>21</sup>. Bardzo rzadko: Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Bardzo często: Zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu<sup>10,30</sup>, zwiększenie całkowitego cholesterolu (głównie cholesterolu LDL)<sup>11,30</sup>, zmniejszenie cholesterolu HDL<sup>17,30</sup>, przyrost masy ciała<sup>8,30</sup>. Często: Zwiększone łaknienie, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do wartości hiperglikemicznych<sup>6,30</sup>. Niezbyt często: Hiponatremia<sup>19</sup>, cukrzyca<sup>4,5</sup>, zaostrzenie wcześniej istniejącej cukrzycy. Rzadko: zespół metaboliczny<sup>29</sup>. *Zaburzenia psychiczne:* Często: dziwne sny i koszmary sennie, myśli i zachowania samobójcze<sup>20</sup>. Rzadko: Somnambulizm i powiązane z nim reakcje takie jak mówienie przez sen i zespół jedzenia nocnego. *Zaburzenia układu nerwowego:* Bardzo często: zawroty głowy<sup>4,16</sup>, senność<sup>2,16</sup>, bóle głowy, objawy pozapiramidowe<sup>1,21</sup>. Często: dyzartria. Niezbyt często: drgawki<sup>1</sup>, zespół niespokojnych nóg, późne dyskienezy<sup>1</sup>, omdlenie<sup>4,16</sup>, dezorientacja. *Zaburzenia oka:* Często: niewyraźne widzenie. *Zaburzenia serca:* Często: tachykardia<sup>3</sup>, kołatanie<sup>23</sup>. Niezbyt często: wydłużenie odstępu QT<sup>1,12,18</sup>, bradykardia<sup>32</sup>. Częstość nieznana: kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego. *Zaburzenia naczyniowe:* Często: niedociśnienie ortostatyczne<sup>4,16</sup>. Rzadko: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa<sup>1</sup>. Częstość nieznana: udar mózgu<sup>33</sup>. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* Często: duszność<sup>23</sup>. Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Bardzo często: suchość błony śluzowej jamy ustnej. Często: zaparcia, niestrawność, wymioty<sup>25</sup>. Niezbyt często: zaburzenia połykania<sup>7</sup>. Rzadko: zapalenie trzustki<sup>1</sup>, zaparcia, niedrożność jelit. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Często: Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)<sup>3</sup>, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy we krwi<sup>3</sup>. Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT)<sup>3</sup>. Rzadko: żółtaczką<sup>5</sup>, zapalenie wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy<sup>5</sup>, zespół Stevensa-Johnsona<sup>5</sup>. Nieznana: Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Bardzo rzadko: rhabdomyoliza. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* Niezbyt często: zatrzymanie moczu. *Ciąża, połóg i okres poporodowy:* Częstość nieznana: Zespół odstawienia leku u noworodka<sup>31</sup>. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Niezbyt często: zaburzenia seksualne. Rzadko: priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Bardzo często: objawy odstawienne<sup>19</sup>. Często: niewielkie osłabienie, obrzęki obwodowe, rozdrażnienie, gorączka. Rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny<sup>1</sup>, hipotermia. *Badania diagnostyczne:* Rzadko: zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi<sup>14</sup>.

(1) Patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). (2) W ciągu pierwszych dwóch tygodni może wystąpić senność, która najczęściej ustępuje w ciągu dalszego leczenia kwetiapiną. (3) U niektórych pacjentów, którym podawano kwetiapinę, obserwowano zwiększenie (od wartości prawidłowych do  $\geq 3 \times$  górnej granicy normy [GGN] w dowolnym czasie) aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) lub gamma-GT w surowicy. Zmiany te zwykle ustępowały podczas dalszego leczenia kwetiapiną. (4) Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych o działaniu blokującym receptory alfa1-adrenergiczne, kwetiapina często wywołuje objawy niedociśnienia ortostatycznego, przebiegającego z uczuciem zawrotów głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniem, w szczególności w trakcie wstępnego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4 ChPL). (5) Częstości tych działań niepożądanych obliczono wyłącznie na podstawie danych z okresu po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu i dotyczących leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. (6) Przynajmniej jeden pomiar - stężenie glukozy na czczo  $\geq 126$  mg/dl ( $>7,0$  mmol/l) lub po posiłku  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l). (7) Nasilenie częstości zaburzeń połykania w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do grupy placebo obserwowano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących depresji związanej z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. (8) Na podstawie  $>7\%$  zwiększenia masy ciała od masy wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach terapii u dorosłych. (9) Poniższe objawy odstawienia obserwowano najczęściej w krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących monoterapii, które oceniały objawy z odstawienia: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość występowania tych działań niepożądanych w sposób znaczący zmniejszała się po 1 tygodniu od przerwania podawania leku. (10) Trójlicerydy  $>200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $>150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l (pacjenci  $<18$  lat) przynajmniej jeden raz. (11) Cholesterol  $>240$  mg/dl ( $\geq 2,064$  mmol/l (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l (pacjenci  $<18$  lat) co najmniej w jednym badaniu. Bardzo często obserwowano zwiększenie stężenia cholesterolu LDL  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). Średnia zmiana wśród pacjentów, którzy mieli takie zwiększenie wynosiła 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l). (12) Patrz tekst poniżej. (13) Płytki krwi  $\leq 100 \times 10^9/l$  co najmniej w jednym badaniu. (14) Na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi niezwiązany ze złośliwym zespołem neuroleptycznym. (15) Stężenia prolaktyny (pacjenci  $>18$  lat):  $>20$   $\mu\text{g/l}$  ( $>869,56$  pmol/l) mężczyźni;  $>30$   $\mu\text{g/l}$  ( $>1304,34$  pmol/l) kobiety, w każdym czasie. (16) Może prowadzić do upadków. (17) Cholesterol HDL:  $<40$  mg/dl (1,025 mmol/l) mężczyźni;  $<50$  mg/dl (1,282 mmol/l) kobiety, w każdym czasie. (18) Częstość występowania u pacjentów, u których następuje wydłużenie odstępu QT z  $<450$  milisekund do  $\geq 450$  milisekund z  $\geq 30$  milisekundowym wzrostem. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i częstość u pacjentów z klinicznie znaczącym przesunięciem odcinka QT były podobne w grupach przyjmujących kwetiapinę i placebo. (19) Co najmniej jeden epizod zmiany stężenia w zakresie od  $>132$  mmol/l do  $\leq 132$  mmol/l. (20) Podczas terapii kwetiapiną lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki wyobrażeń i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL). (21) Patrz punkt 5.1 ChPL. (22) U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich, włączając otwarte, badaniach nad kwetiapiną, zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmniejszenia stężenia hemoglobiny do  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny za każdym razem wynosiło  $-1,50$  g/dl. (23) Te doniesienia często dotyczą sytuacji, w których dochodzi do tachykardii, zawrotów głowy, ortostatycznych spadków ciśnienia i/lub w przypadku wcześniej istniejących chorób serca lub układu oddechowego. (24) W oparciu o odchylenie od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany w stężeniu całkowitej T4, wolnej T4, całkowitej T3 i wolnej T3 określane są jako  $<0,8 \times$  LLN (dolnej granicy normy w pmol/L) a zmiany w poziomie TSH jako  $>5$  mIU/L w dowolnym momencie. (25) W oparciu o zwiększoną częstość wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat). (26) Na podstawie zmiany liczby neutrofilów z  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  wyjściowo do  $<0,5 \times 10^9/l$  w dowolnym momencie w trakcie leczenia i na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) i

infekcją we wszystkich badaniach klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4 ChPL). (27) W oparciu o odchylenia od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofili określa się jako  $>1 \times 10^9$  komórek/L w dowolnym momencie. (28) W oparciu o odchylenia od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby białych krwinek określa się jako  $\leq 3 \times 10^9$  komórek/L w dowolnym momencie. (29) W oparciu o zgłoszenia działań niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego ze wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną. (30) W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów obserwowano pogorszenie więcej niż jednego z parametrów metabolicznych, takich jak masa ciała, stężenie glukozy i lipidów (patrz punkt 4.4 ChPL). (31) Patrz punkt 4.6 ChPL. (32) Może wystąpić w momencie lub wkrótce po włączeniu leczenia i wiązać się z hipotonią i/lub omdleniami. Częstość występowania określono na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych o charakterze bradykardii i zdarzeń pokrewnych we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną. (33) W oparciu o jedno retrospektywne, nierandomizowane badanie epidemiologiczne. Podczas stosowania leków neuroleptycznych obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca i *torsades de pointes*, które są uznane za charakterystyczne dla tej grupy leków. *Dzieci i młodzież* Te same działania niepożądane opisane powyżej dla pacjentów dorosłych należy uwzględnić u dzieci i młodzieży. Poniżej przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych występujących z większą częstością u dzieci i młodzieży (10-17 lat) niż u pacjentów dorosłych oraz działania niepożądane, które nie zostały zidentyfikowane u dorosłych. Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). *Zaburzenia endokrynologiczne*: Bardzo często: zwiększenie stężenia prolaktyny<sup>1</sup>. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: Bardzo często: zwiększone łaknienie. *Zaburzenia układu nerwowego*: Bardzo często: objawy pozapiramidowe<sup>3,4</sup>. Często: omdlenie. *Zaburzenia naczyniowe*: Bardzo często: zwiększone ciśnienie krwi<sup>2</sup>. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: Często: zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia żołądka i jelit*: Bardzo często: wymioty. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: Często: drażliwość<sup>3</sup>.

(1) Stężenia prolaktyny (pacjenci  $< 18$  lat):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) mężczyźni;  $> 26$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428$  pmol/l) kobiety; w każdym czasie. Zwiększenie stężenia prolaktyny  $> 100$   $\mu\text{g/l}$  występowało u mniej niż 1% pacjentów. (2) Na podstawie przesunięcia klinicznie istotnych wartości progowych (według kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia - National Institute of Health) lub wzrostu  $> 20$  mm Hg dla skurczowego lub  $> 10$  mm Hg rozkurczowego ciśnienia krwi w każdym czasie w dwóch krótkich (3-6 tygodni) badaniach z grupą kontrolną placebo u dzieci i młodzieży. (3) Uwaga: Częstość jest zgodna z obserwowaną wśród osób dorosłych, ale drażliwość może mieć odmienne implikacje kliniczne u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi pacjentami. (4) Patrz punkt 5.1 ChPL. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu 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>. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**: Nr 22482, 22483, 22484, 22485, 22486 wydane przez URPLWMIPIB; Kategoria dostępności leku: Rp. **Opłatność**: ChAD, schizofrenia - R. **Cena detaliczna**: Ketilept Retard 50 mg x 60 tabl., 150 mg x 60 tabl., 200 mg x 60 tabl., 300 mg x 60 tabl. i 400 mg x 60 tabl. wynosi odpowiednio: 25,11 zł, 69,42 zł, 91,07 zł, 132,45 zł i 173,77 zł. **Wysokość dopłaty dla pacjenta**: wynosi odpowiednio: 6,59 zł, 7,46 zł, 7,38 zł, 6,92 zł i 6,40 zł. Sporządzono 2022-02-09 na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z dnia 2022-01-21. **Podmiot odpowiedzialny**: EGIS Pharmaceuticals PLC, Keresztúri út 30-38, H-1106 Budapeszt, Węgry. Dodatkowych informacji o leku udziela: EGIS Polska Sp. z o. o., ul. Komitetu Obrony Robotników 45D, 02-146 Warszawa, tel. +48 22 41 79 200, fax: +48 22 41 79 292. [www.egis.pl](http://www.egis.pl) [ostatnia aktualizacja 09.2023].

Lek bezpłatny dla pacjentów do 18. roku życia i po ukończeniu 65. roku życia – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. i art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.).

**KETILEPT** (kwetiapina) **Skład i postać**: tabletki powlekane, każda tabletkę zawiera 25 mg, 100 mg, 200 mg lub 300 mg kwetiapiny (w postaci 28.78 mg, 115.13 mg, 230.26 mg lub 345.4 mg hemifumaranu kwetiapiny) Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna, Ketilept 25 mg – 4.42 mg, Ketilept 100 mg – 17.05 mg, Ketilept 200 mg – 34.1 mg, Ketilept 300 mg – 50.94 mg. **Wskazania do stosowania**: Ketilept jest wskazany: w leczeniu schizofrenii; w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych: - w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej, - w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, - w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych i depresji u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, którzy odpowiadali na leczenie kwetiapiną. **Przeciwwskazania**: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne podawanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe produkty przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane. **Dawkowanie i sposób podawania**: Dla każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjenci otrzymali dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla ich choroby. **Dawkowanie Dorosli**: *Leczenie schizofrenii*: Ketilept powinien być podawany dwa razy dziennie. 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.). Począwszy od dnia 4. skuteczna dawka kwetiapiny wynosi zwykle 300 mg do 450 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie od 150 do 750 mg na dobę. *Leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby dwubiegunowej*: Ketilept powinien być podawany dwa razy dziennie. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.) i 400 mg (dzień 4.). Można dalej zwiększać dawkę do osiągnięcia dawki 800 mg na dobę w 6. dniu leczenia, przy czym zwiększać dawkę należy o nie więcej niż o 200 mg na dobę. Dawkę można modyfikować w zakresie od 200 do 800 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta. Zalecana, skuteczna dawka mieści się zazwyczaj w przedziale między 400 a 800 mg na dobę. *Leczenie epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej*: Podawać jeden raz dziennie przed snem. Całkowita dawka dobową na pierwsze cztery dni terapii wynosi odpowiednio: 50 mg (1 dzień), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3) i 300 mg (dzień 4). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania w grupie przyjmującej dawki 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą 300 mg. W pojedynczych przypadkach korzystne jest stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku tolerancji, w badaniach klinicznych wykazano możliwość rozważenia

zmniejszenia dawki do minimum 200 mg. **Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej:** Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie kwetiapiną w ostrym przebiegu zaburzeń dwubiegunowych, powinni kontynuować leczenie stosując taką samą dawkę. Dawkę można dostosować w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę podawanych dwa razy dziennie. Ważne, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. **Osoby w podeszłym wieku:** Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, u osób w podeszłym wieku stosować z dużą ostrożnością, szczególnie w początkowym okresie ustalania dawki. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji, zwiększanie dawki może być wolniejsze a dawka terapeutyczna mniejsza niż u młodszych pacjentów. Klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o 30-50% u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z młodszymi pacjentami. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. **Dzieci i młodzież:** Ketiept nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dane uzyskane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo zostały przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). **Zaburzenia czynności nerek:** Nie ma potrzeby modyfikowania dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. **Zaburzenia czynności wątroby:** Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. W związku z tym u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeniem czynności wątroby, kwetiapinę należy stosować z ostrożnością, szczególnie w początkowej fazie leczenia. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 25 mg na dobę. Dawkę tę należy zwiększać o 25 do 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta. **Sposób podawania:** Podanie doustne. Ketiept może być podawany z pokarmem lub bez pokarmu. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Ponieważ Ketiept ma kilka wskazań, profil bezpieczeństwa powinien być określany w oparciu o indywidualne rozpoznanie u pacjenta i podawaną dawkę. **Dzieci i młodzież** Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych przemawiających za stosowaniem leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u osób dorosłych, niektóre zdarzenia niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenia) lub mogą mieć różne implikacje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość), stwierdzono też jeden objaw uprzednio nie obserwowany w badaniach u osób dorosłych (wzrost ciśnienia krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany w badaniach czynnościowych tarczycy. Ponadto, długotrwałe bezpieczeństwo oddziaływania terapii kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie badano nie dłużej niż przez 26 tygodni. Długotrwałe implikacje na rozwój poznawczy i zachowawczy nie są znane. W badaniach klinicznych dzieci i młodzieży z grupą kontrolną placebo, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią, epizodami maniakalnymi i depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej. **Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie kliniczne** Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleceń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej remisji. W związku z tym, że w ciągu kilku lub kilkunastu pierwszych tygodni leczenia może nie być poprawy, pacjentów należy starannie obserwować do czasu, aż taka poprawa nastąpi. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może wzrastać w pierwszym okresie zdrowienia. Dodatkowo, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą. Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza. W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z dużymi epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwami u młodych dorosłych pacjentów (poniżej 25 lat), których leczono kwetiapiną w porównaniu z otrzymującymi placebo (odpowiednio 3,0% i 0%). W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazano zwiększone ryzyko samookaleczenia i prób samobójczych u pacjentów w wieku 25 do 64 lat, u których w wywiadzie nie występowały zdarzenia związane z samookaleczeniami, podczas stosowania kwetiapiny z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi. **Ryzyko metaboliczne** Ze względu na obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian wagi ciała, stężeń glukozy (hiperglikemia) i lipidów we krwi, co stwierdzano w badaniach klinicznych, w momencie rozpoczęcia leczenia należy sprawdzić metaboliczne parametry pacjentów i regularnie kontrolować zmiany tych parametrów w czasie trwania leczenia. W razie pogorszenia wartości tych parametrów należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne **Objawy pozapiramidowe** W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. Extrapiramidał Syndrome EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Stosowaniu kwetiapiny towarzyszy rozwój akatyzzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub przykrym niepokojem i potrzebą ruchu, które często związane są z niemożliwością siedzenia lub stania w miejscu. Objawy te są bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe. **Dyskinezy późne** Jeśli wystąpią oznaki i objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub rozwinąć po przerwaniu terapii. **Senność i zawroty głowy** Leczenie kwetiapiną było związane z sennością oraz innymi objawami, takimi jak sedacja. W badaniach klinicznych, dotyczących terapii pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi w chorobie dwubiegunowej, początek objawów występował zazwyczaj w pierwszych 3 dniach terapii, a ich nasilenie było zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Pacjenci cierpiący z powodu nasilonej senności mogą wymagać częstszych wizyt kontrolnych przez minimum 2 tygodnie od momentu pojawienia się senności lub do chwili złagodzenia objawów i może być konieczne rozważenie przerwania terapii. **Niedociśnienie ortostatyczne** Leczeniu kwetiapiną towarzyszyło niedociśnienie ortostatyczne i związane z tym zawroty głowy, które podobnie jak senność występują zwykle w początkowej fazie zwiększania dawki. Może to zwiększyć częstość przypadkowych urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż zapoznają się z potencjalnym wpływem produktu. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu lub innymi stanami mogącymi predysponować do niedociśnienia. W razie wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, zwłaszcza u pacjentów z pierwotnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. **Zespół bezdechu śródennego** U

pacjentów przyjmujących kwetiapinę obserwowano występowanie zespołu bezdechu śródsmennego (ZBS). Lek powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów otrzymujących równolegle inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy oraz u osób, u których w wywiadzie stwierdzano podwyższone ryzyko ZBS (zaliczamy tu mężczyzn oraz osoby z nadwagą/otyłe). *Napady drgawkowe* W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzano różnicy w częstości występowania napadów padaczkowych u osób otrzymujących kwetiapinę lub placebo. Brak dostępnych danych na temat incydentów padaczkowych u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie. *Złośliwy zespół neuroleptyczny* Złośliwy zespół neuroleptyczny związany jest z leczeniem przeciwpsychotycznym, w tym kwetiapiną. Do klinicznych objawów tego zespołu należą: hipertermia, zmiany stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej. W takich przypadkach należy przerwać terapię kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie. *Ciężka neutropenia i agranulocytoza* W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny opisywano przypadki ciężkiej neutropenii (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii występowała w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia terapii kwetiapiną. Nie wykazano wyraźnego związku z dawką leku. Z doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że parę przypadków było śmiertelnych. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek (ang. White Blood Cells - WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie. Wystąpiło jednak kilka przypadków bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilii wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$ . Należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia oznak i objawów infekcji oraz kontrolować liczbę granulocytów obojętnochłonnych (dopóki ich liczba nie przekracza  $1,5 \times 10^9/l$ ). U pacjentów zgłaszających się z infekcją lub gorączką należy wziąć pod uwagę neutropenię, szczególnie przy braku ewidentnych czynników predysponujących, i wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne. Pacjentom należy poradzić, aby natychmiast zgłaszali występowanie objawów, które mogłyby świadczyć o agranulocytozie lub infekcji (np. gorączka, osłabienie, senność lub ból gardła) w jakimkolwiek momencie terapii kwetiapiną. U takich chorych należy bezwzględnie zbadać liczbę białych krwinek i bezwzględnie liczbę neutrofilii (absolute neutrophil count; ANC), szczególnie przy braku czynników predysponujących. *Działanie antycholinergiczne (na receptory muskarynowe)*: Norkwetiapina, aktywny metabolit kwetiapiny, wykazuje średnie do wysokiego powinowactwo do wielu podtypów receptorów muskarynowych. Ma to swój udział w działaniach niepożądanych obserwowanych przy stosowaniu leku w zalecanych dawkach ale równolegle z innymi lekami o działaniu antycholinergicznym, jak również przy przedawkowaniu. Kwetiapina powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu antycholinergicznym (na receptory muskarynowe), jak również u tych z rozpoznaniem zatrzymania moczu, istotnego klinicznie przerostu stercza, niedrożności/podniedrożności jelit, podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania obecnie lub w wywiadzie. *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 terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe terapię kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakiegokolwiek zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywane były stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu). *Masa ciała* U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano zwiększenie masy ciała. Należy monitorować tę zmianę i odpowiednio postępować, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. *Hiperglikemia* Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków śmiertelnych. Niekiedy donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem sprzyjającym. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną, zgodną z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod względem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod względem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała. *Lipidy* W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny obserwowano podwyższenie stężenia trójglicerydów oraz cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego, jak też obniżenie cholesterolu HDL. Zmiany poziomu lipidów powinny być leczone, jeżeli są istotne klinicznie. *Wydłużenie odstępu QT* W badaniach klinicznych i podczas stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzano trwałego wydłużenia odstępu QT związanego z podawaniem kwetiapiny. Po wprowadzeniu leku do sprzedaży obserwowano wydłużenie odcinka QT w przypadku stosowania dawek terapeutycznych i w przypadku przedawkowania. Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwpsychotycznych należy zachować ostrożność przepisując kwetiapinę pacjentom z chorobami krążenia lub długim odcinkiem QT w wywiadzie. Podobnie, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami o znanym działaniu wydłużającym odstępek QT, z neuroleptykami (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku), u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią i hipomagnezemią. *Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia serca* Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego opisywano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną. *Ciężkie skórne reakcje niepożądane* Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczna nekroliza naskórka (TEN), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP), rumień wielopostaciowy (ang. Erythema Multiforme, EM) i reakcja na lek z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były bardzo rzadko zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną. Ciężkie skórne reakcje niepożądane często objawiają się jednym lub więcej z następujących objawów: rozległa wysypka skórna, która może powodować świąd lub być związana z występowaniem krostek, złuszczone zapalenie skóry, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i możliwa eozynofilia lub neutrofilia. Większość z tych reakcji wystąpiła w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną, niektóre reakcje DRESS wystąpiły w ciągu 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Jeśli pojawią się oznaki i objawy wskazujące na te ciężkie reakcje skórne, należy natychmiast odstawić kwetiapinę i rozważyć alternatywne leczenie. *Objawy odstawienia* Po nagłym przerwaniu terapii kwetiapiną opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy oraz nadpobudliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie leku przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni. *Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychicznymi w przebiegu chorób otepiennych* Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychicznymi w przebiegu chorób otepiennych. W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otepieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu. Mechanizm wpływający na zwiększenie ryzyka 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 wystąpienia udaru. Metaanaliza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychicznymi w przebiegu choroby otepiennej występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach dotyczących stosowania kwetiapiny kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie stosującej kwetiapinę wynosiła 5.5%, a w grupie otrzymującej placebo 3.2%.



Przyczyny śmierci pacjentów w trakcie badań klinicznych były różne, zgodne z oczekiwanymi dla tej populacji. *Osoby w wieku podeszłym z chorobą Parkinsona (PD) / parkinsonizmem* W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazano zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku >65 lat. Nie obserwowano tego związku po wykluczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona z analizy. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana osobom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona (PD). *Dysfagia* Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano przypadki dysfagii. Kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc. *Zaparcie i niedrożność jelit* Zaparcie stanowi czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas stosowania kwetiapiny opisywano występowanie zapań i niedrożności jelit, w tym przypadki śmiertelne u chorych zagrożonych zwiększonym ryzykiem niedrożności jelit, między innymi u osób, które otrzymują wiele leków spowalniających perystaltykę jelit i (lub) mogą nie zgłaszać objawów związanych z zaparciami. Pacjenci z niedrożnością jelit wymagają ścisłego monitorowania i pilnego leczenia. *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)* Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych opisywano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne często występują czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed i podczas terapii kwetiapiną oraz podjąć działania zapobiegające wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Zapalenie trzustki* W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano zapalenie trzustki. Wśród zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu, chociaż nie wszystkie przypadki zostały poparte czynnikami ryzyka, u wielu pacjentów występowały czynniki, o których wiadomo, że są powiązane z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększone stężenie trójglicerydów, kamienie żółciowe i spożywanie alkoholu. *Dodatkowe informacje* Dane dotyczące stosowania kwetiapiny jednocześnie z walproinianem lub litem w średnio nasilonych lub ciężkich epizodach manii są ograniczone; jednakże taka skojarzona terapia była dobrze tolerowana. Z danych tych wynika, że w trzecim tygodniu terapia wykazuje efekt addytywny. *Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie* Opisywano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Kwetiapinę należy przepisywać ostrożnie pacjentom ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem alkoholu lub leków. *Laktoza* Tabletki Ketiept zawierają laktozę. W związku z tym pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku. *Sód* Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane** Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny ( $\geq 10\%$ ) należą: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienne (po przerwaniu leczenia), zwiększone stężenia trójglicerydów w surowicy, zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL), zmniejszone stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie wagi ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe. W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Częstość występowania ADR związanych z terapią kwetiapiną przedstawiono poniżej według formatu zalecanego przez Radę Międzynarodowych Towarzystw Medycznych (Council for International Organizations of Medical Sciences; CIOMS III) (Grupa Robocza CIOMS III 1995). *Polekowe reakcje niepożądane związane z terapią kwetiapiną* Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującym: bardzo często ( $>1/10$ ); często ( $>1/100$  do  $<1/10$ ); niezbyt często ( $>1/1000$  do  $<1/100$ ); rzadko ( $>1/10000$  do  $<1/1000$ ); bardzo rzadko ( $<1/10000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Bardzo często: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny<sup>23</sup>. Często: leukopenia<sup>1,29</sup>, zmniejszona liczba neutrofilii, zwiększona eozynofilia<sup>27</sup> Niezbyt często: Neutropenia<sup>1</sup>, trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek<sup>13</sup>. Rzadko: agranulocytoza<sup>26</sup>. *Zaburzenia układu immunologicznego:* Niezbyt często: nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne) Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna<sup>7</sup>. *Zaburzenia endokrynologiczne:* Często: Hiperprolaktynemia<sup>15</sup>, zmniejszenie stężenia całkowitej T4<sup>24</sup>, wolnej T4<sup>24</sup>, całkowitej T3<sup>24</sup>, zwiększenie stężenia TSH<sup>24</sup>. Niezbyt często: Zmniejszenie stężenia wolnej T3<sup>24</sup>, niedoczynność tarczycy<sup>21</sup>. Bardzo rzadko: Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Bardzo często: Zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu<sup>10,30</sup>, zwiększenie całkowitego cholesterolu (głównie cholesterolu LDL)<sup>11,30</sup>, zmniejszenie cholesterolu HDL<sup>17,30</sup>, przyrost masy ciała<sup>8,30</sup>. Często: Wzmoczony apetyt, zwiększenie stężenia cukru we krwi do poziomu hiperglikemicznego<sup>6,30</sup>. Niezbyt często: Hiponatremia<sup>19</sup>, cukrzyca<sup>1,5</sup>, zaostrenie wcześniej istniejącej cukrzycy. Rzadko: zespół metaboliczny<sup>29</sup>. *Zaburzenia psychiczne:* Często: dziwne sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze<sup>28</sup>. Rzadko: Somnambulizm i powiązane z nim reakcje takie jak mówienie przez sen i zaburzenie jedzenia związane ze snem. *Zaburzenia układu nerwowego:* Bardzo często: zawroty głowy<sup>4,16</sup>, senność<sup>2,16</sup>, bóle głowy, objawy pozapiramidowe<sup>1,21</sup>. Często: dyzartria. Niezbyt często: drgawki<sup>1</sup>, zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy<sup>1</sup>, omdlenie<sup>4,16</sup>, dezorientacja. *Zaburzenia oka:* Często: nieostre widzenie. *Zaburzenia serca:* Często: tachykardia<sup>4</sup>, kołatanie<sup>23</sup>. Niezbyt często: wydłużenie odcinka QT<sup>1,12,18</sup>, bradykardia<sup>32</sup>. Nieznana: kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego. *Zaburzenia naczyniowe:* Często: niedociśnienie ortostatyczne<sup>4,16</sup>. Rzadko: zakrzepica żylna<sup>1</sup>. Częstość nieznana: udar mózgu<sup>33</sup>. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* Często: duszność<sup>23</sup>. Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Bardzo często: suchość błony śluzowej jamy ustnej. Często: zaparcia, niestrawność, wymioty<sup>25</sup>. Niezbyt często: zaburzenia połykania<sup>7</sup>. Rzadko: zapalenie trzustki<sup>1</sup>, zaparcia, niedrożność jelit. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Często: Podwyższenie stężenia poziomu transaminazy (AlAT)<sup>3</sup>, podwyższony poziom gamma glutamylotransferazy we krwi<sup>3</sup>. Niezbyt często: zwiększone stężenie aminotransferazy (AspAT)<sup>3</sup> Rzadko: żółtaczką<sup>5</sup>, zapalenie wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy<sup>5</sup>, zespół Stevensa-Johnsona<sup>5</sup>. Nieznana: Toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Bardzo rzadko: rabdomioliza. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* Niezbyt często: zatrzymanie moczu. *Ciąża, połóg i okres poporodowy:* Częstość nieznana: Zespół odstawienia leku u noworodka<sup>31</sup>. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Niezbyt często: zaburzenia seksualne. Rzadko: priapizm, mlekok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Bardzo często: objawy odstawienne<sup>1,9</sup>. Często: łagodna postać astenii, obrzęk obwodowy, rozdrażnienie, gorączka. Rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny<sup>1</sup>, hipotermia. *Badania diagnostyczne:* Rzadko: wzrost aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi<sup>14</sup>.

(1) Patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). (2) W ciągu pierwszych dwóch tygodni może wystąpić senność, która najczęściej ustępuje w ciągu dalszego leczenia kwetiapiną. (3) U niektórych pacjentów, którym podawano kwetiapinę, obserwowano bezobjawowe podwyższenie stężenia poziomu transaminaz (AlAT, AspAT) z prawidłowych do  $>3 \times \text{ULN}$  u każdej porze lub gamma-glutamylotransferazy w osoczu. Zwiększenie było zwykle odwracalne w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną. (4) Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych o działaniu blokującym receptory alfa1-adrenergiczne, kwetiapina często wywołuje objawy niedociśnienia ortostatycznego, przebiegającego z uczuciem zawrotów głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniem, w szczególności w trakcie wstępnego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4 ChPL). (5) Obliczenia dotyczące częstości tych działań niepożądanych zostały zaczerpnięte wyłącznie z danych postmarketingowych. (6) Przynajmniej jeden pomiar - stężenie glukozy na czczo  $\geq 126 \text{ mg/dl}$  ( $>7,0 \text{ mmol/l}$ ) lub po posiłku  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ ). (7) Nasilenie częstości zaburzeń połykania w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do grupy placebo obserwowano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących zaburzeń depresyjnych dwubiegunowych. (8) Na podstawie  $>7\%$  zwiększenia masy ciała od masy wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach terapii u dorosłych. (9) Poniższe objawy odstawienia obserwowano najczęściej krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących monoterapii, które



oceniały objawy z odstawienia: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i pobudliwość. Częstość występowania tych działań niepożądanych w sposób znaczący zmniejszała się po 1 tygodniu od przerwania podawania leku. (10) Trójglicerydy >200 mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l (pacjenci >18 lat) lub >150 mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l (pacjenci <18 lat) przynajmniej jeden raz. (11) Cholesterol >240 mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l (pacjenci <18 lat) co najmniej w jednym badaniu. Bardzo często obserwowano zwiększenie stężenia cholesterolu LDL >30 mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). Średnia zmiana wśród pacjentów, którzy mieli takie zwiększenie wynosiła 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l). (12) Patrz tekst poniżej. (13) Płytki krwi  $\leq 100 \times 10^9/l$  co najmniej w jednym badaniu. (14) Na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych, wzrost aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi niezwiązany ze złośliwym zespołem neuroleptycznym. (15) Stężenia prolaktyny (pacjenci >18 lat): >20  $\mu\text{g/l}$  (>869,56 pmol/l) mężczyźni; >30  $\mu\text{g/l}$  (>1304,34 pmol/l) kobiety, w każdym czasie. (16) Może prowadzić do wypadków. (17) Cholesterol HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) mężczyźni; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) kobiety, w każdym czasie. (18) Częstość występowania u pacjentów, u których następuje przesunięcie odcinka QT z <450 milisekund do  $\geq 450$  milisekund z  $\geq 30$  milisekundowym wzrostem. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i występowalność u pacjentów z klinicznie znaczącym przesunięciem odcinka QT były podobne w grupach przyjmujących kwetiapinę i placebo. (19) Co najmniej jeden epizod zmiany stężenia w zakresie od >132 mmol/l do <132 mmol/l. (20) Podczas terapii kwetiapiną lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki wyobrażeń i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL). (21) Patrz punkt 5.1 ChPL. (22) U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich, włączając otwarte, badaniach nad kwetiapiną, zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmniejszenia stężenia hemoglobiny do  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny za każdym razem wynosiło -1,50 g/dl. (23) Te doniesienia często dotyczą sytuacji, w których dochodzi do tachykardii, zawrotów głowy, ortostatycznych spadków ciśnienia i/lub w przypadku wcześniej istniejących chorób serca lub układu oddechowego. (24) W oparciu o odchylenia od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany w poziomie całkowitej T4, wolnej T4, całkowitej T3 i wolnej T3 określane są jako <0,8 x LLN (dolnej granicy normy w pmol/L) a zmiany w poziomie TSH jako >5 mIU/L w dowolnym momencie. (25) W oparciu o zwiększoną częstość wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat). (26) Przesunięcie liczby neutrofilów z  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  w punkcie wyjścia do <0,5  $\times 10^9/L$  w dowolnym momencie w trakcie leczenia i na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią (<0,5  $\times 10^9/L$ ) i infekcją we wszystkich badaniach klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4 ChPL). (27) W oparciu o odchylenia od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofiliów określa się jako >1  $\times 10^9$  komórek/L w dowolnym momencie. (28) W oparciu o odchylenia od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby białych krwinek określa się jako  $\leq 3 \times 10^9$  komórek/L w dowolnym momencie. (29) W oparciu o doniesienia nt. działań niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego ze wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną. (30) U części pacjentów w badaniach klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego z parametrów metabolicznych, takich jak masa ciała, stężenie glukozy i lipidów (patrz punkt 4.4 ChPL). (31) Patrz punkt 4.6 ChPL. (32) Może wystąpić na początku leczenia i wiązać się ze spadkami ciśnienia i/lub omdleniami. Częstość oparta na doniesieniach nt. działań niepożądanych w postaci bradykardii i powiązanych nieprawidłowości, zebranych ze wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną. (33) W oparciu o jedno retrospektywne, nierandomizowane badanie epidemiologiczne.

Podczas stosowania leków neuroleptycznych obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca i *torsades de pointes*, które są uznane za charakterystyczne dla tej grupy leków. *Dzieci i młodzież*: Te same reakcje niepożądane opisane powyżej u osób dorosłych należy uwzględnić u dzieci i młodzieży. Poniżej zestawiono reakcje niepożądane występujące z większą częstością u dzieci i młodzieży (10-17 lat) niż w populacji osób dorosłych oraz reakcje niepożądane, których nie stwierdzano u dorosłych. Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do <1/10), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do <1/100), rzadko ( $\geq 1/10000$  do <1/1,000), bardzo rzadko (<1/10000). *Zaburzenia endokrynologiczne*: Bardzo często: podwyższone stężenie prolaktyny<sup>1</sup>. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: Bardzo często: wzmoczone apetyt. *Zaburzenia układu nerwowego*: Bardzo często: objawy pozapiramidowe<sup>3,4</sup>. Często: omdlenie. *Zaburzenia naczyniowe*: Bardzo często: zwiększone ciśnienie krwi<sup>2</sup>. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: Często: zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia żołądka i jelit*: Bardzo często: wymioty. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: Często: drażliwość<sup>3</sup>.

(1) Stężenia prolaktyny (pacjenci <18 lat): >20  $\mu\text{g/l}$  (>869,56 pmol/l) mężczyźni; >26  $\mu\text{g/l}$  (>1130,428 pmol/l) kobiety, w każdym czasie. Wzrost stężenia prolaktyny >100  $\mu\text{g/l}$  występował u mniej niż 1% pacjentów. (2) Na podstawie przesunięcia klinicznie istotnych wartości progowych (według kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia - National Institute of Health) lub wzrostu >20 mmHg dla skurczowego lub >10 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi w każdym czasie w dwóch krótkich (3-6 tygodni) badaniach z grupą kontrolną placebo u dzieci i młodzieży. (3) Uwaga: Częstość jest zgodna z obserwowaną wśród osób dorosłych, natomiast rozdrażnienie może mieć odmienne implikacje kliniczne u dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi. (4) Patrz punkt 5.1 ChPL. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu 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>.

**Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**: Nr 12963, 12964, 12966 i 12967 wydane przez MZ; Kategoria dostępności leku: Rp. **Odpłatność**: ChAD, schizofrenia - R. **Cena detaliczna**: Ketilept 25 mg x 30 tabl., 100 mg x 60 tabl., 200 mg x 60 tabl. i 300 mg x 60 tabl. wynosi odpowiednio: 8,09 zł, 48,81 zł, 92,08 zł i 133,63 zł. **Wysokość dopłaty dla pacjenta**: wynosi odpowiednio: 5,86 zł, 8,57 zł, 8,39 zł i 8,10 zł. Sporządzono 2022-02-08 na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z dnia 2022-01-21. **Podmiot odpowiedzialny**: Proterapia Sp. z o.o., Polska. Dodatkowych informacji o leku udziela: EGIS Polska Sp. z o.o., ul. Komitetu Obrony Robotników 45D, 02-146 Warszawa, tel. +48 22 41 79 200, fax: +48 22 41 79 292. [www.egis.pl](http://www.egis.pl) [ostatnia aktualizacja: 09.2023]

Lek bezpłatny dla pacjentów do 18. roku życia i po ukończeniu 65. roku życia – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. i art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.).