

Bonogren **SR**

**MATERIAŁY
EDUKACYJNE
DLA LEKARZY**

Vipharm

Ver.1 z dn. 20.09.2024

Niniejszy materiał edukacyjny, podobnie jak Charakterystyka Produktu Leczniczego, przeznaczony jest dla fachowych pracowników ochrony zdrowia. Materiał zawiera informacje o wskazaniach do stosowania leku Bonogren SR, o istotnych zagrożeniach, związanych ze stosowaniem tego leku oraz metodach postępowania w celu ich złagodzenia.

Czym jest lek Bonogren SR

Bonogren SR 200mg, 300 mg, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest produktem leczniczym zawierającym kwetiapinę (w postaci fumaranu kwetiapiny).

Kwetiapina należy do leków przeciwpsychotycznych. Lek Bonogren SR można stosować w leczeniu niektórych chorób, takich jak zaburzenia afektywne dwubiegunowe, ciężkie epizody depresyjne, mania i schizofrenia.

Jakie są istotne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Bonogren SR

Stosowanie kwetiapiny wiąże się z ryzykiem objawów pozapiramidowych, senności, zaburzeń metabolicznych (zwiększenia masy ciała, zmian profilu lipidowego, hiperglikemii i cukrzycy), a także ze stosowaniem niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniami (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 Bonogren SR;
- Pacjentowi należy zalecić uważne przeczytanie ulotki dołączonej do leku;
- Należy pomóc zrozumieć treść ulotki;
- 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, sztywność „koła zębatego”, nadmierne wydzielanie śliny, dyskinezy, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe, hipertonia, zaburzenie ruchowe, sztywność mięśni, rotacja gałek ocznych, parkinsonizm, chód parkinsonowski, nadpobudliwość psychoruchowa, późna dyskineza, niepokój i drżenie.

- 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 objawów dyskinez.
- Należy pamiętać, że u noworodków, które były narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży, istnieje ryzyko działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i/lub objawów odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania po urodzeniu. Istnieją doniesienia o występowaniu pobudzenia, nadmiernego napięcia mięśni, hipotonii, drżenia, senności, zaburzeń oddechowych lub zaburzeń żywienia. Dlatego stan noworodków należy uważnie monitorować.

Senność

Leczenie kwetiapiną wiąże się z występowaniem senności i objawami pokrewnymi, takimi jak uspokojenie. Senność jest częstym działaniem niepożądanym zgłaszanym przez pacjentów, zwykle w ciągu 3-dniowego początkowego okresu zwiększania dawki. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i ciężkiego zaburzenia depresyjnego senność o nasileniu głównie lekkim do umiarkowanego występowała zwykle w ciągu pierwszych 3 dni leczenia. Wyjaśnieniem senności może być oddziaływanie na receptory histaminowe H₁.

Należy uprzedzić pacjentów o ryzyku senności lub uspokojenia (które mogą spowodować upadki, zwłaszcza osób w podeszłym wieku), szczególnie w okresie początkowego zwiększania dawki. Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas wykonywania czynności wymagających uwagi, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych (w tym samochodów) lub obsługiwanie maszyn, do czasu upewnienia się, że kwetiapina nie działa niekorzystnie na ich organizm.

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).

U osób leczonych kwetiapiną odnotowano zwiększenie masy ciała. 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.
- 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)].
- Należy rutynowo kontrolować masę ciała pacjenta i wskaźniki zachorowalności sercowo-naczyniowej oraz metabolicznej.
- 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;
- Pacjentów należy poinformować, że w trakcie leczenia kwetiapiną może wystąpić:
 - zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL;
 - zwiększenie masy ciała;
 - hiperglikemia (duże stężenie cukru we krwi) oraz cukrzyca.
- Należy poinformować pacjentów, członków rodziny i opiekunów, że powinni zwracać uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy cukrzycy, zwłaszcza związane z ostrą dekompensacją 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.

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;

- zwiększone ryzyko:
- cukrzycy;
- dyslipidemii;

Niektóre leki przeciwpsychotyczne zwiększają apetyt, a to prowadzi do otyłości. Powinowactwo leków przeciwpsychotycznych do receptorów H_1 ściśle koreluje z ich zdolnością do zwiększania masy ciała i wydaje się związane z aktywacją kinazy AMP w podwzgórzu za pośrednictwem receptora H_1 . Na zwiększenie masy ciała może również mieć wpływ antagonizm wobec receptora $5-HT_2C$.

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.

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		
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 stan 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 ≥ 30), stan przedcukrzycowy (glikemia na czczo 100-125 mg/dl) lub cukrzycę (glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl), nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg) lub dyslipidemię. W razie stwierdzenia któregokolwiek 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.

Należy powiedzieć pacjentowi, że lek Bonogren SR powinien być przyjmowany raz na dobę, bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

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:

Vipharm S.A.

ul. A i F Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

mail: pharmacovigilance@vipfarm.com.pl

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
tel.: (+4822) 679 5135 fax: (+4822) 678 92 87
e-mail: vipharm@vipharm.com.pl.