



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Neuroleptyki w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.1.38.2023

Data ukończenia: 15.12.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
DDD	ang. Daily Drug Dose; dzienna dawka terapeutyczna
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
komunikat/baza LEK	<p>prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne</p> <p>https://www.nfz.gov.pl/dla-swiazczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-lek/</p>
komunikat/baza SWIAD	<p>prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.</p> <p>https://www.nfz.gov.pl/dla-swiazczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiaad/</p>
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	ang. Network Meta-Analysis; metaanaliza sieciowa
RWD	ang. Real World Data; dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SD / ±	ang. standard deviation odchylenie standardowe, klasyczna miara zmienności, obok średniej arytmetycznej
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	14
2.1. Korespondencja w sprawie	14
2.2. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie	15
2.3. Korespondencja MZ	15
2.3.1. Opinia Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	15
2.3.2. Opinia KK w dz. psychiatrii	15
3. Problem zdrowotny – zaburzenia psychotyczne F21-F29	16
4. Charakterystyka technologii ocenianych	17
4.1. amisulpryd (p.o.)	17
4.2. aripiprazol	19
4.3. kwetiapina (p.o.)	24
4.4. olanzapina (p.o.)	30
4.5. paliperidon (i.m.)	35
4.6. rysperydon	39
4.7. sertyndol (p.o.)	43
4.8. zyprazydon (p.o.)	46
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	49
6. Dowody naukowe	53
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	53
6.2. Opis badań włączonych do analizy	54
6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	56
6.3.1. Huang 2022	56
6.3.2. Yee 2022	56
6.3.3. Lian 2022	58
6.3.4. Miola 2020	59
6.3.5. Munoz-Negro 2020	59
6.3.6. RCT – ATLAS	60
6.3.7. RCT – BeSt InTro	60
6.3.8. RCT – Fu 2018 (NCT01193153)	61
6.3.9. RCT – OPTiMiSE	62
6.3.10. RCT – TEOSS	62
6.3.11. PAFIP	63
6.3.12. Kyle 2020 (dane dodatkowe)	65
6.4. Podsumowanie materiału klinicznego	68
7. Rzeczywista praktyka leczenia	69
7.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	69
7.2. Liczebność populacji	69

7.3. Wykorzystanie neuroleptyków w oparciu o DDD	72
8. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego	75
8.1. Założenia	75
8.1.1. Populacja	75
8.1.2. Koszty	76
8.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	77
9. Źródła	79
10. Załączniki	81
10.1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 12.12.2023 r.)	81
10.2. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 12.12.2023 r.)	83

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

20.11.2023 r.

i znak pisma zlecającego

PLR2.4506.4.2.2023.KK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Leki z grupy neuroleptyków (amisulpryd, aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon, sertyndol, paliperydon) w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych, które obejmują następujące kody ICD-10 F21-F29

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna i podmiot odpowiedzialny:

Nazwa	Postać	Moc	Podmiot Odpowiedzialny	Czy refund.?
AMISULPRYD (w postaci do podania doustnego)				
AMIPRYD	tabletki	100 mg 200 mg 400 mg	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej Hasco-Lek S.A.	TAK
AMISAN	tabletki	50 mg 200 mg	Pro.Med.Cs Praha A.S.	TAK
	tabletki powlekane	400 mg		TAK
AMISULPRYD APOTEX	tabletki	200 mg 400 mg	Apotex Europe B.V.	NIE
AMSULGEN	tabletki	200 mg 400 mg	Mylan Ireland Limited	NIE
APOSUPRID	tabletki	200 mg	Aurovitas Pharma Polska Sp. Z O.O.	TAK
	tabletki powlekane	400 mg		TAK
MASULTAB	tabletki	100 mg 200 mg 400 mg 50 mg	G.L. Pharma GmbH	
SOLIAN	tabletki	100 mg 200 mg	Delfarma Sp. Z O.O. Inpharm Sp. Z O.O. Sanofi-Aventis France	TAK
	tabletki powlekane	400 mg		TAK
SYMAMIS	tabletki	100 mg 200 mg 400 mg 50 mg	Symphar Sp. Z O.O.	TAK
ARYPIPAZOL (w postaci do podania doustnego)				
ABILIFY	roztwór doustny	1 mg/ml	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	NIE
	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg 5 mg		TAK

	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 30 mg		NIE
ABILIUM	kapsułki twarde	10 mg 15 mg 5 mg	Pharma2pharma Sp. Z O.O.	NIE
APIPRAX	tabletki	15 mg	Aristo Pharma Sp. Z O.O.	TAK
APRA	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg 5 mg	Adamed Pharma S.A.	TAK
APRA-SWIFT	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 30 mg		TAK
ARIBIT	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg 5 mg	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	TAK
ARIBIT ODT	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 30 mg		TAK
ARICOGAN	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg 5 mg	G.L. Pharma GmbH	TAK
ARIPILEK	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg 5 mg	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Lek-Am Sp. Z O.O.	TAK
ARIPIPRAZOLE +PHARMA	tabletki	15 mg	'+Pharma Arzneimittel GmbH	TAK
ARIPIPRAZOLE ACCORD	tabletki	10 mg 15 mg	Accord Healthcare S.L.U.	NIE
ARIPIPRAZOLE ACCORD HEALTHCARE	tabletki	10 mg 15 mg	Accord Healthcare Polska Sp. Z O.O.	NIE
	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg		NIE
ARIPIPRAZOLE AUROVITAS	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg 5 mg		TAK
	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	15 mg	TAK	
ARIPIPRAZOLE MEDICAL VALLEY	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg 5 mg	Medical Valley Invest Ab	NIE
ARIPIPRAZOLE MYLAN PHARMA	tabletki	15 mg	Mylan Pharmaceuticals Ltd	NIE
ARIPIPRAZOLE NEUROPHARMA	tabletki	10 mg 15 mg	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	NIE
ARIPIPRAZOLE ORION	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg 5 mg	Orion Corporation	TAK
ARIPIPRAZOLE SANDOZ	tabletki	10 mg 15 mg 20 mg 30 mg 5 mg	Sandoz GmbH	TAK
	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 30 mg		NIE
ARIPIPRAZOLE STADA	tabletki	15 mg	Stada Arzneimittel Ag	NIE
ARIPIPRAZOLE SYMPHAR	tabletki	15 mg	Symphar Sp. Z O.O.	NIE
ARIPIPRAZOLE ZENTIVA	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg 5 mg	Zentiva, K.S.	NIE
	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 30 mg		NIE

ARIPSAN	tabletki	10 mg 15 mg 5 mg	Pro.Med.Cs Praha A.S.	NIE
ARPIXOR	tabletki	10 mg 15 mg 20 mg 30 mg 5 mg	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	TAK
ARYFRENIX	tabletki	15 mg 30 mg	Aurovitas Pharma Polska Sp. Z O.O.	NIE
ARYPIPAZOL GLENMARK	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg 5 mg	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	TAK
ARYZALERA	tabletki	10 mg 15 mg 20 mg 30 mg 5 mg	Inpharm Sp. Z O.O. Krka, D.D., Novo Mesto Delfarma Sp. Z O.O.	TAK
ASDUTER	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg	Vipharm S.A.	TAK
EXPLEMED	tabletki	10 mg 15 mg 30 mg	Proterapia Sp. Z O.O.	TAK
EXPLEMED RAPID	tabl. ulegające rozp. w jamie ustnej	15 mg		NIE
ARYPIPAZOL (w postaci do podania domięśniowego)				
ABILIFY	roztwór do wstrzykiwań	7,5 mg/ml	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	NIE
ABILIFY MAINTENA	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu	400 mg	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	TAK
KWETIAPINA (w postaci do podawania doustnego)				
ALCRENO	tabletki powlekane	100 mg 150 mg 200 mg 25 mg 300 mg	Accord Healthcare Polska Sp. Z O.O.	NIE
APOTIAPINA	tabletki powlekane	100 mg 200 mg 25 mg	Aurovitas Pharma Polska Sp. Z O.O.	TAK
BONOGREN	tabletki powlekane	100 mg 200 mg 25 mg 300 mg	Vipharm S.A.	TAK
BONOGREN SR	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	200 mg 300 mg 400 mg		TAK
ETIAGEN	tabletki powlekane	100 mg 200 mg 25 mg	Mylan Ireland Limited	TAK
ETIAGEN XR	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	200 mg 300 mg 400 mg 50 mg		NIE
KEFRENEKX	tabletki powlekane	100 mg 200 mg 25 mg 300 mg	Aristo Pharma Sp. Z O.O.	TAK
KETILEPT	tabletki powlekane	200 mg	Delfarma Sp. Z O.O.	NIE
KETILEPT	tabletki powlekane	25 mg	Proterapia Sp. Z O.O.	TAK
KETILEPT	tabletki powlekane	100 mg		TAK
KETILEPT	tabletki powlekane	200 mg		TAK
KETILEPT	tabletki powlekane	300 mg		TAK
KETILEPT RETARD	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	150 mg 200 mg 300 mg 400 mg 50 mg	Egis Pharmaceuticals Plc	TAK

KETIPINOR	tabletki powlekane	100 mg 200 mg 25 mg 300 mg	Orion Corporation	TAK
KETREL	tabletki powlekane	100 mg 200 mg 25 mg	Celon Pharma S.A.	TAK
KETREL XR	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	150 mg 200 mg 300 mg 400 mg 50 mg		NIE
KVELUX SR	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	150 mg 200 mg 300 mg 400 mg 50 mg	Sandoz GmbH	TAK
KVENTIAX	tabletki powlekane	25 mg	Krka, D.D., Novo Mesto	TAK
KVENTIAX	tabletki powlekane	100 mg		TAK
KVENTIAX	tabletki powlekane	200 mg		TAK
KVENTIAX	tabletki powlekane	300 mg		TAK
KVENTIAX SR	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	150 mg 200 mg 300 mg 400 mg 50 mg		TAK
KWETAPLEX	tabletki powlekane	100 mg 150 mg 200 mg 25 mg 300 mg	Adamed Pharma S.A.	TAK
KWETAPLEX XR	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	150 mg 200 mg 300 mg 400 mg 50 mg		TAK
KWETINA	tabletki powlekane	100 mg 200 mg 25 mg 300 mg	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej Hasco-Lek S.A.	TAK
PINEXET 25 MG	tabletki powlekane	25 mg	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	TAK
PINEXET 100 MG	tabletki powlekane	100 mg		TAK
PINEXET 200 MG	tabletki powlekane	200 mg		TAK
PINEXET 300 MG	tabletki powlekane	300 mg		TAK
QUESTAX	tabletki powlekane	100 mg 150 mg 200 mg 25 mg 300 mg 400 mg 50 mg	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	NIE
QUESTAX XR	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	150 mg 200 mg 300 mg 400 mg 50 mg 600 mg		NIE
QUETIAPIN NEUROPHARMA	tabletki powlekane	100 mg 200 mg 25 mg 300 mg		NIE
QUETIAPINE FAIR-MED	tabletki powlekane	100 mg 150 mg 200 mg 25 mg 300 mg	Fairmed Healthcare GmbH	NIE
QUETIAPINE KRKA	tabletki powlekane	100 mg 200 mg 25 mg 300 mg	Krka, D.D., Novo Mesto D.O.O.	NIE
QUETIAPINE ORION	tabletki powlekane	100 mg 200 mg 25 mg 300 mg	Orion Corporation	NIE

SETININ	tabletki powlekane	100 mg 200 mg 25 mg 300 mg	'+Pharma Arzneimittel Gmbh	TAK
SYMQUEL XR	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	200 mg 300 mg 400 mg 50 mg	Symphar Sp. Z O.O.	TAK
OLANZAPINA (w postaci do podawania doustnego)				
ANZORIN	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	5 mg 10 mg 15 mg 20 mg	Orion Corporation	TAK
EGOLANZA	tabletki powlekane	10 mg 5 mg	Delfarma Sp. Z O.O. Egis Pharmaceuticals Plc Inpharm Sp. Z O.O.	TAK
OLANZAPIN ACTAVIS	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg	Actavis Group Ptc Ehf.	NIE
OLANZAPIN KRKA	tabletki	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg	Krka, D.D., Novo Mesto	NIE
	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg 7,5 mg		NIE
OLANZAPINA AUROBINDO	tabletki	7,5 mg	Aurobindo Pharma (Malta) Limited	NIE
OLANZAPINA MYLAN	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg	Viatrix Ltd	TAK
OLANZAPINA STADA	tabletki powlekane	10 mg 5 mg	Stada Arzneimittel Ag	NIE
OLANZAPINE +PHARMA	tabletki	10 mg 5 mg	'+Pharma Arzneimittel Gmbh	TAK
OLANZAPINE APC	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg	Apc Instytut Sp. Z O.O.	NIE
OLANZAPINE APOTEX	tabletki powlekane	10 mg 2,5 mg 5 mg 7,5 mg	Apotex Europe B.V.	TAK
	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg		TAK
OLANZAPINE BLUEFISH	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 5 mg	Bluefish Pharmaceuticals Ab	TAK
OLANZAPINE LEKAM	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Lek-Am Sp. Z O.O.	TAK
OLANZAPINE MYLAN	tabletki powlekane	10 mg 15 mg 2,5 mg 20 mg 5 mg 7,5 mg	Mylan Pharmaceuticals Ltd	TAK
OLANZAPINE NEURAXPHARM	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg	Neuraxpharm Arzneimittel Gmbh	NIE
OLANZAPINE TEVA	tabletki powlekane	10 mg 15 mg 2,5 mg 20 mg 5 mg 7,5 mg	Teva B.V.	NIE

	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg		NIE
OLANZARAN	tabletki	10 mg 5 mg	Aristo Pharma Sp. Z O.O.	TAK
	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg		TAK
OLANZIN	tabletki powlekane	10 mg 5 mg	Actavis Group Ptc Ehf. Delfarma Sp. Z O.O. Inpharm Sp. Z O.O. Pretium Farm Sp. Z O.O.	TAK
OLAZAX	tabletki	10 mg 20 mg 5 mg	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	TAK
OLAZAX DISPERZI	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg		TAK
OLPINAT	tabletki powlekane	10 mg	Delfarma Sp. Z O.O. Vipharm S.A.	TAK
OLZAPIN	tabletki powlekane	10 mg 5 mg	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Lek-Am Sp. Z O.O.	TAK
RANOFREN	tabletki	10 mg 5 mg	Adamed Pharma S.A.	TAK
SYNZA 10 MG TABLETKA	tabletki	10 mg	'+Pharma Arzneimittel GmbH	NIE
SYNZA 5 MG TABLETKA	tabletki	5 mg		NIE
ZALASTA	tabletki	10 mg 15 mg 2,5 mg 20 mg 5 mg 7,5 mg	Krka, D.D., Novo Mesto	TAK
	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg 7,5 mg		TAK
ZOLAFREN	kapsułki twarde	10 mg 5 mg 7,5 mg	Adamed Pharma S.A.	TAK
	tabletki powlekane	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg		TAK
ZOLAFREN- SWIFT	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg	Delfarma Sp. Z O.O. Adamed Pharma S.A.	TAK
ZOLAXA	tabletki powlekane	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	TAK
ZOLAXA RAPID	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg		TAK
ZOPRIDOXIN	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg	Bausch Health Ireland Limited	TAK
ZYPREXA	tabletki powlekane	10 mg 15 mg 2,5 mg 20 mg 5 mg 7,5 mg	Eli Lilly Nederland B.V.	NIE
ZYPREXA VELOTAB	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	10 mg 15 mg 20 mg 5 mg		NIE

PALIPERYDON (w postaci do podania domięśniowego)				
PALIPERIDONE TEVA	zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu	100 mg 150 mg 75 mg	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. Z O.O.	TAK
EGOROPAL	zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu	100 mg 150 mg 25 mg 50 mg 75 mg	Egis Pharmaceuticals Plc	TAK
PALIFREN LONG	zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce	100 mg 150 mg 150 mg / 100 mg 25 mg 50 mg 75 mg	Adamed Pharma S.A.	TAK
TREVICTA	zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu	175 mg (200 mg/ml) 263 mg (200 mg/ml) 350 mg (200 mg/ml) 525 mg (200 mg/ml)	Janssen-Cilag International N.V.	TAK
XEPLION	zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu	100 mg 150 mg 25 mg 50 mg 75 mg zestaw do rozpoczęcia leczenia: 100 mg oraz 150 mg		TAK
RYSPERYDON (w postaci do podawania doustnego)				
ORIZON	roztwór doustny	1 mg/ml	Orion Corporation	TAK
	tabletki powlekane	0,5 mg 1 mg 2 mg 3 mg 4 mg		TAK
RANPERIDON	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	1 mg 2 mg 3 mg 4 mg	Ranbaxy (Poland) Sp. Z O.O.	NIE
RILEPTID 1 MG	tabletki powlekane	1 mg	Egis Pharmaceuticals Plc	NIE
RILEPTID 2 MG	tabletki powlekane	2 mg		NIE
RILEPTID 3 MG	tabletki powlekane	3 mg		NIE
RILEPTID 4 MG	tabletki powlekane	4 mg		NIE
RISPERIDON VIPHARM	tabletki powlekane	1 mg 2 mg 3 mg 4 mg	Vipharm S.A.	TAK
RISPERIDONE FARMAX	tabletki powlekane	4 mg	Svus Pharma A.S.	NIE
RISPERON	tabletki powlekane	1 mg 2 mg 3 mg 4 mg	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Lek-Am Sp. Z O.O.	TAK
RISPOLEPT	roztwór doustny	1 mg/ml	Janssen-Cilag International N.V.	TAK
	tabletki powlekane	1 mg 2 mg 3 mg 4 mg		TAK
RYSPOLIT	roztwór doustny	1 mg/ml	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	NIE
	tabletki powlekane	1 mg 2 mg 3 mg 4 mg		TAK
TORENDO QTB 1	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	1 mg	Krka, D.D., Novo Mesto	TAK
TORENDO QTB 2	tabl, ulegające rozp. w jamie ustnej	2 mg		TAK

RYSPEYDON (w postaci do podawania domięśniowego)				
OKEDI	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu	100 mg 75 mg	Laboratorios Farmaceuticos Rovi, S.A.	nie
RISPERIDONE TEVA		25 mg 37,5 mg 50 mg	Teva B.V.	TAK
RISPOLEPT CONSTA		25 mg 37,5 mg 50 mg	Janssen-Cilag International N.V.	TAK
SERTYNDOL (w postaci do podawania doustnego)				
SERDOLECT	tabletki powlekane	12 mg 16 mg 4 mg	H. Lundbeck A/S	TAK
ZYPRAZYDON (w postaci do podawania doustnego)				
ZYPSILA	kapsułki twarde	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg	Krka, D.D., Novo Mesto	TAK

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.), pismem z dnia 8 listopada 2023 r., znak PLR2.4506.4.2.2023.KK (data wpływu do AOTMiT 22.11.2023 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych - zgodnych z zasadami HTA, dotyczących oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków z grupy neuroleptyków zawierających:

- amisulpryd (p.o.),
- aripiprazol (p.o.),
- olanzapinę (p.o.),
- kwetiapinę (p.o.),
- rysperydon (p.o.),
- zyprazydon (p.o.),
- sertyndol (p.o.);

we wskazaniach, które obejmują następujące kody ICD – 10:

- F21 – Zaburzenie schizotypowe;
- F22 – Uporczywe zaburzenia urojeniowe;
- F23 – Ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne;
- F24 – Indukowane zaburzenie urojeniowe;
- F25 – Zaburzenia schizoafektywne;
- F28 – Inne nieorganiczne zaburzenia psychotyczne;
- F29 – Nieokreślona psychoza nieorganiczna;

oraz w przypadku poddawanych ocenie postaci do podawania domięśniowego doprecyzowano:

- aripiprazol i.m. do stosowania u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego;
- rysperydon i.m. do stosowania w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego;
- paliperydon i.m. - do podawania co miesiąc do stosowania u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

W zleceniu wskazano na uwzględnienie w przygotowywanych materiałach HTA poniższych kwestii :

- zasadności klinicznej zastosowania danej substancji czynnej oraz jej postaci farmaceutycznej w danej jednostce chorobowej;
- oceny wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o poszerzeniu aktualnych zakresów wskazań dla ww. substancji czynnych oraz ich postaci farmaceutycznych.

Dodatkowo Ministerstwo zwróciło się z prośbą o przygotowanie analizy do 20 grudnia 2023 r.

2.2. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie

Z uwagi na ograniczony w zleceniu czas na realizację niniejszego zlecenia wypracowano strategię realizacji podniesionych problemów. Opracowanie zawiera:

- Analizę dokumentów z wytycznymi praktyki klinicznej, stanowisk towarzystw naukowych i ekspertów w zakresie leczenia zaburzeń psychiatrycznych.
- Przegląd systematyczny danych z najwyższego poziomu wiarygodności dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa stosowania wybranych neuroleptyków.
- Wyniki analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych przeprowadzonego przez analityków Agencji w oparciu o surowe dane sprawozdawcze NFZ zebrane w komunikacie LEK¹. Badanie zawiera analizę wielkość populacji, dynamiki zmian, kwoty refundacji całkowitej, weryfikację ilości zrefundowanych dziennych dawek terapeutycznych, rozumianych jako compliance leczenia.

2.3. Korespondencja MZ

2.3.1. Opinia Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego

Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego jednoznacznie wskazuje na zasadność refundacji leków z grupy neuroleptyków stosowanych u pacjentów leczonych z powodu chorób z grupy schizofrenii (F2x wg ICD-10, 6A2x, 6A4x wg ICD-11). Zarówno schizofrenia, jaki i zaburzenia schizoafektywne oraz inne zaburzenia z tej grupy są chorobami, w przebiegu których najczęściej dochodzi do upośledzenia zdolności funkcjonowania społecznego, co wiąże się z pogorszeniem sytuacji socjoekonomicznej pacjentów. Każda z wymienionych jednostek chorobowych wiąże się z koniecznością stosowania leczenia farmakologicznego lekami z grupy neuroleptyków najczęściej przez wiele lat (nierzadko do końca życia), co stanowi znaczne obciążenie dla pacjentów i wymaga wsparcia systemowego. Regularne stosowanie farmakoterapii (w szczególności atypowych neuroleptyków) przyczynia się do poprawy funkcjonowania społecznego i zmniejsza koszty społeczne związane z chorobą. Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego **nie znajduje uzasadnienia merytorycznego dla wprowadzenia zróżnicowanych zasad refundacji leków z grupy neuroleptyków** dla pacjentów chorujących na schizofrenię, zaburzenia schizoafektywne, przewlekłe zespoły urojeniowe oraz inne zaburzenia z grupy schizofrenii (diagnozowanych w ramach rozpoznań F2x wg ICD-10 oraz 6A2x, 6A4x wg ICD-11). Wprowadzenie takiego rozróżnienia byłoby stygmatyzujące, wpływałoby niekorzystnie na zdrowie znacznej grupy pacjentów oraz utrudniałoby zbudowanie relacji terapeutycznej, w której lekarz kieruje się przede wszystkim wiedzą i doświadczeniem klinicznym. Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa psychiatrycznego jednogłośnie rekomenduje objęcie podobnymi zasadami refundacji leczenia lekami z grupy neuroleptyków wszystkich pacjentów z rozpoznaniem z grupy F2x wg ICD-10 (6A2x, 6A4x wg ICD-11).

2.3.2. Opinia KK w dz. psychiatrii

KK wskazuje, że (...) w praktyce pacjent z rozpoznaniem zaburzenia schizoafektywnego w nasileniu nie dającym się rozróżnić, **jednocześnie cierpi z powodów objawów schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej**. Dlatego w mojej opinii, z medycznego punktu widzenia, wskazane jest poszerzenie zakresu wskazań rejestracyjnych o wskazanie pozarejestracyjne w zaburzeniach schizoafektywnych wszystkich substancji czynnych, które refundowane są w schizofrenii lub w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

¹ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>

3. Problem zdrowotny – zaburzenia psychiatryczne F21-F29

F21 – Zaburzenie schizotypowe

Zaburzenie schizotypowe charakteryzuje się trwałym (tj. przez okres co najmniej kilku lat) charakterystycznym dla danej osoby wzorcem funkcjonowania, cechującym się ekscentrycznością w zachowaniu, wyglądzie i mowie, któremu towarzyszą zniekształcenia poznawcze i percepcyjne, niezwykle przekonania oraz deficyty w zakresie jakości i ilości relacji społecznych. Objawy mogą obejmować nieadekwatną modulację afektu, anhedonię. Okresowo mogą wystąpić urojenia paranoidalne, odnoszące lub inne objawy psychiatryczne, w tym halucynacje o dowolnej modalności, jednak o niewystarczającej intensywności lub czasie trwania, aby spełnić kryteria dla rozpoznania schizofrenii, zaburzenia schizoafektywnego lub zaburzenia urojeniowego. Doświadczane objawy są źródłem dyskomfortu, wpływają niekorzystnie na funkcjonowanie w życiu osobistym, rodzinnym, społecznym, edukacyjnym, zawodowym lub innym istotnym obszarze życia.

F22 – Zaburzenia urojeniowe; F24 – Indukowane zaburzenie urojeniowe

Zaburzenie urojeniowe charakteryzuje się występowaniem urojenia lub zespołu usystematyzowanych urojeń, utrzymujących się przez co najmniej 3 miesiące, a często znacznie dłużej. Tematyka urojeń może różnić się osobniczo, ale zazwyczaj jest stabilna, może też ewoluować w czasie. Nie występują charakterystyczne objawy schizofrenii (tj. wyraźne i uporczywe halucynacje, objawy negatywne, dezorganizacja myślenia, urojenia oddziaływania, kierowania), chociaż mogą wystąpić różne formy zaburzeń percepcyjnych (np. halucynacje, złudzenia, błędna identyfikacja osób) powiązane tematycznie z urojeniami. Nie współwystępują również objawy epizodu depresyjnego, maniakalnego lub mieszanego. Oprócz obszarów aktywności związanych z tematyką urojeń, pozostałe obszary funkcjonowania pozostają niezaburzone. Objawy nie są przejawem innego stanu chorobowego i nie są spowodowane wpływem substancji lub leku na ośrodkowy układ nerwowy, w tym objawów zespołu abstynencyjnego. Występowanie zaburzeń urojeniowych dotyczy głównie populacji osób dorosłych.

F23 – Ostre i przemijające zaburzenia psychiatryczne

Ostre i przemijające zaburzenie psychiatryczne charakteryzuje się gwałtownym początkiem objawów psychiatrycznych, które pojawiają się bez zwiastunów i osiągają maksymalne nasilenie w ciągu dwóch tygodni. Objawy mogą obejmować urojenia, halucynacje, dezorganizację myślenia, dezorientację oraz zaburzenia nastroju. Mogą współwystępować zaburzenia psychoruchowe podobne do katatonii. Objawy zwykle zmieniają się szybko, pod względem zarówno charakteru, jak i intensywności, z dnia na dzień, a nawet w ciągu jednego dnia. Czas trwania epizodu nie przekracza 3 miesięcy, a najczęściej trwa od kilku dni do 1 miesiąca (jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 3 miesiące, należy rozważyć inną diagnozę). Objawy nie są przejawem innego stanu chorobowego i nie wynikają z wpływu substancji lub leku na ośrodkowy układ nerwowy, w tym nie są objawami zespołu abstynencyjnego. W przypadkach, które spełniają zarówno wymagania diagnostyczne dla ostrych i przemijających zaburzeń psychiatrycznych (tj. zmienne objawy, ostry początek, czas trwania krótszy niż 3 miesiące), jak i schizofrenii (np. urojenia i omamy trwające dłużej niż 1 miesiąc) przy braku wcześniejszej historii schizofrenii, należy postawić diagnozę ostrego i przemijającego zaburzenia psychiatrycznego, a nie schizofrenii.

F25 – Zaburzenia schizoafektywne

Kryteria rozpoznania zaburzenia schizoafektywnego zakładają występowanie objawów schizofrenii i objawów zaburzenia afektywnego jednocześnie lub w odstępie kilku dni w ramach tego samego epizodu. Osnową objawom schizofrenii (np. urojeniom, halucynacjom, dezorganizacji myślenia, bierności) towarzyszą objawy umiarkowanego lub ciężkiego epizodu depresyjnego, lub epizodu maniakalnego, lub epizodu mieszanego. Mogą występować zaburzenia psychoruchowe, w tym katatonia. Objawy muszą utrzymywać się przez co najmniej miesiąc. Opiswane objawy nie mogą być przejawem schorzenia somatycznego lub wynikać z działania substancji psychoaktywnych/leków na ośrodkowy układ nerwowy, w tym również nie są przejawem zespołu abstynencyjnego. Dla rozpoznania przebiegu ciągłego wymagany jest co najmniej roczny okres utrzymywania się objawów. Zgodnie z klasyfikacją rozróżnia się aktualne nasilenie objawów – epizod objawowy, w częściowej remisji oraz pełnej remisji oraz można doprecyzować dominujące w danym epizodzie objawy psychopatologiczne – pozytywne, negatywne, afektywne, motoryczne lub poznawcze.

F28 – Inne nieorganiczne zaburzenia psychiatryczne; F29 – Nieokreślona psychoza nieorganiczna

Zaburzenia urojeniowe lub halucynacyjne, które nie uzasadniają rozpoznania schizofrenii (F20.-), uporczywych zaburzeń urojeniowych (F22.-), ostrych i przemijających zaburzeń psychiatrycznych (F23.-), psychiatrycznych typów epizodu maniakalnego (F30.2) lub ciężkiego epizodu depresyjnego (F32.3). Obejmuje stan kliniczny określony jako przewlekła psychoza halucynacyjna.

Standardy i rekomendacje merytoryczne dla ośrodków II i III poziomu ref. (...) Redakcja: Bryńska, Wolańczyk, Stopeń, Warszawa 2023

4. Charakterystyka technologii ocenianych

4.1. amisulpryd (p.o.)

AMISAN; AMSULGEN; APOSUPRID; SYMAMIS; SOLIAN; AMISULPRYD APOTEX; MASULTAB; AMIPRYD

Amisulpryd stosowany jest w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia, wrogość i nieufność) i (lub) objawami negatywnymi (takimi jak: stępienie uczuć, wycofanie emocjonalne i społeczne), w tym także u chorych z przewagą objawów negatywnych.

Właściwości farmakologiczne:

- Amisulpryd jest lekiem przeciwpsychotycznym należącym do klasy podstawionych benzamidów. Amisulpryd wiąże się wybiórczo z receptorami dopaminergicznymi podtypu D2 i D3, do których wykazuje duże powinowactwo. Nie wykazuje natomiast powinowactwa do receptorów podtypów D1, D4 i D5. W przeciwieństwie do klasycznych, jak i atypowych neuroleptyków, amisulpryd nie wykazuje powinowactwa do receptorów serotoninowych, α -adrenergicznych, histaminergicznych H1 ani cholinergicznych. Jak wykazano u zwierząt, amisulpryd w dużych dawkach silniej blokuje postsynaptyczne receptory D2 w strukturach układu limbicznego niż w prążkowie.
- Lek stosowany w małych dawkach preferencyjnie blokuje presynaptyczne receptory D2 i D3, czego skutkiem jest uwalnianie dopaminy i zjawisko „odhamowania”.
- W przeciwieństwie do klasycznych neuroleptyków amisulpryd nie powoduje katalepsji.
- W czasie dłuższego leczenia amisulprydem nie występuje także nadwrażliwość receptorów dopaminergicznych D2.
- Wymienione powyżej nietypowe własności farmakologiczne mogą tłumaczyć przeciwpsychotyczne działanie amisulprydu w większych dawkach poprzez blokowanie postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych i jego skuteczność w mniejszych dawkach, w przypadku negatywnych objawów, poprzez blokowanie presynaptycznych receptorów dopaminergicznych.
- Lek wywołuje niepożądane objawy pozapiramidowe, co może być związane z jego preferencyjną aktywnością w układzie limbicznym.
- W badaniach klinicznych prowadzonych u chorych na schizofrenię z ciężkimi zaostrzeniami choroby, amisulpryd znacząco łagodził wtórne objawy negatywne, jak również objawy afektywne, takie jak obniżenie nastroju i spowolnienie.

Dane o bezpieczeństwie:

- Bardzo częstym działaniem niepożądanym są objawy pozapiramidowe: drżenia, wzmożone napięcie mięśniowe hipokineza, nadmierne ślinienie się, akatyzja, dyskineza. Objawy te po stosowaniu podtrzymujących dawek leku mają zazwyczaj umiarkowane nasilenie i częściowo ustępują po podaniu leku przeciw parkinsonizmowi, bez konieczności przerywania podawania amisulprydu. Częstość występowania objawów pozapiramidowych jest zależna od dawki i jest bardzo mała u pacjentów z przeważającymi negatywnymi objawami leczonych dawkami 50 do 300 mg na dobę.
- Często zdarza się wzrost stężenia prolaktyny w surowicy, ustępujący po odstawieniu leku. Hiperprolaktynemia może powodować mlekotok, zatrzymanie miesiączki, ginekomastię, ból piersi i zaburzenia erekcji. Ponadto: bezsenność, lęk, pobudzenie, zaburzenia orgazmu, ostra dystonia (kurczowy kręć szyi, napady wejrzeniowe, szczękocisk – objawy te ustępują bez przerwania leczenia amisulprydem po podaniu leku przeciwparkinsonowskiego), senność, niewyraźne widzenie, niedociśnienie, zaparcia, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej oraz zwiększenie masy ciała.

Przedawkowanie

- Istnieje niewiele danych dotyczących przedawkowania amisulprydu. Opisano nasilenie znanych działań farmakologicznych leku, tzn. zawroty głowy, nadmierne uspokojenie, spadek ciśnienia krwi oraz objawy pozapiramidowe, w cięższych zatruciach - śpiączkę. Donoszono o przypadkach zgonów, głównie po stosowaniu łącznie z innymi lekami psychotropowymi. W razie ostrego przedawkowania należy zawsze brać pod uwagę zażycie wielu leków.

- Amisulpryd nie jest eliminowany z organizmu drogą hemodializy. Dlatego ta metoda leczenia nie powinna być stosowana.
- Nie istnieje swoista odtrutka na amisulpryd. Leczenie polega zatem na postępowaniu podtrzymującym podstawowe czynności życiowe i ścisłym monitorowaniu najważniejszych ich parametrów, w tym czynności serca (ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG) przez odpowiednio długi czas.
- W razie gdy dołączą się ciężkie objawy pozapiramidowe, należy zastosować leki przeciwcholinergiczne.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Podczas stosowania amisulprydu zgłaszano ciężkie uszkodzenia wątroby. Należy poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowego zgłaszania objawów, takich jak astenia, jadłowstręt, nudności, wymioty, ból brzucha lub żółtaczkę. W takim przypadku, należy niezwłocznie przeprowadzić badania, w tym badania kliniczne, i biologiczną ocenę czynności wątroby.
- Podobnie jak w przypadku stosowania innych neuroleptyków, możliwe jest wystąpienie potencjalnie śmiertelnego złośliwego zespołu neuroleptycznego z takimi objawami jak hipertermia, sztywność mięśni, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy. W razie wystąpienia hipertermii, szczególnie jeśli stosowano duże dawki dobowe, należy przerwać podawanie jakichkolwiek leków przeciwpsychotycznych, w tym amisulprydu.
- Podobnie jak w przypadku innych produktów o działaniu antydopaminergicznym należy zachować szczególną ostrożność w razie stosowania amisulprydu u pacjentów z chorobą Parkinsona, gdyż lek ten może nasilać objawy choroby. Amisulpryd może być stosowany tylko wówczas, gdy leczenie neuroleptykiem jest niezbędne.
- Amisulpryd jest wydalany z organizmu przez nerki. W razie niewydolności nerek, należy zmniejszyć dawkę lub rozważyć przerwanie leczenia.
- Podczas leczenia niektórymi atypowymi środkami przeciwpsychotycznymi, w tym amisulprydem, obserwowano przypadki hiperglikemii. Pacjenci z cukrzycą, lub u których występuje ryzyko cukrzycy, i przyjmujący amisulpryd, powinni regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.
- Amisulpryd może obniżać próg drgawkowy, w związku z czym pacjenci z padaczką w wywiadzie powinni być uważnie obserwowani podczas stosowania amisulprydu.
- U pacjentów w podeszłym wieku, amisulpryd, podobnie jak inne neuroleptyki, należy stosować ze szczególną ostrożnością ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia i sedacji. Zmniejszenie dawki może być również konieczne z powodu niewydolności nerek.
- Po nagłym odstawieniu środków przeciwpsychotycznych stosowanych w dużych dawkach rzadko odnotowywano ostre objawy odstawienia, takie jak nudności, wymioty i bezsenność. Może również nastąpić nawrót objawów psychotycznych, a także pojawianie się ruchów mimowolnych (takich jak akatyzja, dystonia i dyskineza). Z tego względu zaleca się stopniowe odstawianie amisulprydu.
- **Wydłużenie odstępu QT**
Amisulpryd powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. Działanie to może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak torsade de pointes. Jeśli stan kliniczny pacjenta na to pozwala, przed zastosowaniem amisulprydu zaleca się wykluczenie następujących czynników, które mogą sprzyjać wystąpieniu tego typu zaburzeń rytmu serca. Są to: – bradykardia (poniżej 55 uderzeń na minutę), – choroba serca lub nagła śmierć w wywiadzie rodzinnym, lub wydłużenie odstępu QT, – zaburzenia elektrolitowe, w szczególności hipokaliemia, – wrodzone wydłużenie odstępu QT, – stosowane obecnie leki, które mogą powodować znaczną bradykardię (500ms. Okresowa kontrola elektrolitów jest szczególnie zalecana, jeżeli pacjent przyjmuje leki moczopędne lub choruje jednocześnie na inną chorobę. Należy unikać jednoczesnego stosowania z lekami przeciwpsychotycznymi.
- **Udar mózgu**
W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo prowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, zaobserwowano trzykrotny wzrost ryzyka wystąpienia incydentów naczyniowo-mózgowych. Mechanizm prowadzący do zwiększenia tego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć takiego zagrożenia podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych oraz w innych grupach pacjentów. W związku z tym amisulpryd

należy stosować z ostrożnością u pacjentów, u których występuje ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych.

- Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją, leczeni lekami przeciwpsychotycznymi są narażeni na zwiększone ryzyko zgonu. Analizy siedemnastu badań kontrolowanych placebo (średni czas trwania 10 tygodni), głównie u pacjentów przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne, ujawniły od 1,6 do 1,7 razy większe ryzyko zgonu u pacjentów leczonych lekami niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. W trakcie typowego trwającego 10 tygodni kontrolowanego badania, współczynnik zgonów u pacjentów leczonych badanymi lekami wynosił około 4,5% i około 2,6% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów w badaniach klinicznych ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych były zróżnicowane, większość wydawała się spowodowana przyczynami ze strony układu krążenia (np. niewydolność serca, nagła śmierć sercowa) lub chorobami infekcyjnymi (np. zapalenie płuc). Wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że podobnie jak stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, leczenie konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi może zwiększać śmiertelność. Nie wiadomo, w jakim stopniu obserwowaną zwiększoną śmiertelność można przypisać lekom przeciwpsychotycznym, a w jakim niektórym cechom pacjentów.

- Amisulpryd nie jest przeznaczony do leczenia otępienia związanego z zaburzeniami zachowania.
- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia amisulprydem należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

- Rak piersi

Amisulpryd może zwiększać stężenie prolaktyny. W związku z tym należy zachować ostrożność, a pacjenci z rakiem piersi w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym podczas terapii amisulprydem powinni być ściśle monitorowani. 5

- Łagodny nowotwór przysadki

Amisulpryd może zwiększać stężenie prolaktyny. Podczas leczenia amisulprydem zaobserwowano przypadki łagodnych guzów przysadki, typu prolaktynoma. W przypadku bardzo wysokiego stężenia prolaktyny lub klinicznych objawów guza przysadki (takich jak ubytki pola widzenia i bóle głowy), należy wykonać badania obrazowe przysadki. Jeśli potwierdzi się rozpoznanie guza przysadki, leczenie amisulprydem musi zostać przerwane.

- Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym amisulprydu, występowała leukopenia, neutropenia i agranulocytoza. Niewyjaśnione infekcje lub gorączka mogą wskazywać na nieprawidłowy skład krwi i wymagają natychmiastowego dochodzenia hematologicznego.
- Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.2. aripiprazol

W postaciach doustnych: ABILIFY; ABILIUM; APIPRAX; APRA; APRA-SWIFT; ARIBIT; ARIBIT ODT; ARICOGAN; ARIPILEK; ARIPIPAZOLE +PHARMA; ARIPIPAZOLE ACCORD; ARIPIPAZOLE ACCORD HEALTHCARE; ARIPIPAZOLE AUROVITAS; ARIPIPAZOLE MEDICAL VALLEY; ARIPIPAZOLE MYLAN PHARMA; ARIPIPAZOLE NEUROPHARMA; ARIPIPAZOLE ORION; ARIPIPAZOLE SANDOZ; ARIPIPAZOLE STADA; ARIPIPAZOLE SYMPHAR; ARIPIPAZOLE ZENTIVA; ARIPSAN; ARPIXOR; ARYFRENIX; ARIPIPAZOL GLENMARK; ARYZALERA; ASDUTER; EXPLEMED; EXPLEMED RAPID

W postaci domięśniowej: ABILIFY; ABILIFY MAINTENA

W postaciach doustnych: jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej; w leczeniu epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przebiegu zaburzenia

afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem; w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni.

W postaci domięśniowej: jest wskazany do szybkiego opanowania niepokoju i zaburzeń zachowania u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub u pacjentów z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, kiedy leczenie doustne nie jest właściwe; w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu.

Właściwości farmakologiczne:

- Uważa się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D2 i serotoniny 5-HT1A oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoniny 5-HT2A. Antagonistyczne właściwości aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 i D3, serotoniny 5-HT1A i 5-HT2A oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D4, serotoniny 5-HT2C i 5-HT7, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H1. Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoniny pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych aripiprazolu.
- Aripiprazol w dawkach od 0,5 mg do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego ¹¹C, ligandu receptora D2/D3, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej..

Dane o bezpieczeństwie:

- Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo były akatyzya i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych aripiprazolem podawanym doustnie.
- Objawy pozapiramidowe (ang. EPS) Schizofrenia: w długookresowym 52-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną, u pacjentów leczonych aripiprazolem ogólnie rzadziej występowały EPS (25,8%), w tym parkinsonizm, akatyzya, dystonia i dyskineza, w porównaniu do pacjentów leczonych haloperydolem (57,3%). W długookresowym 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, częstość występowania EPS wynosiła 19% w przypadku pacjentów leczonych aripiprazolem i 13,1% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. W innym długookresowym 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną częstość występowania EPS wynosiła 14,8% w przypadku pacjentów leczonych aripiprazolem i 15,1% w przypadku pacjentów otrzymujących olanzapinę. W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (od 13 do 17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania i rodzaj reakcji niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u nastolatków otrzymujących aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż placebo): Senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe były zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$), oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne były zgłaszane często ($\geq 1/100$). W zebranej populacji nastolatków (od 13 do 17 lat) chorych na schizofrenię, leczonych do 2 lat, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 29,5% dziewcząt (<3 ng/ml) i 48,3% chłopców (<2 ng/ml). W grupie młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej dawki aripiprazolu od 5 mg do 30 mg przez okres maksymalnie do 72 miesięcy, częstość występowania niskich stężeń prolaktyny w surowicy u kobiet (<3 ng/ml) i u mężczyzn (<2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 25,6% i 45,0%. Podczas dwóch długoterminowych badań z udziałem młodzieży (od 13 do 17 lat) ze schizofrenią i pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych aripiprazolem, częstość występowania małych stężeń prolaktyny w surowicy u kobiet (<3 ng/ml) i mężczyzn (<2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 37,0% i 59,4%.
- Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I: w 12-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną przypadki EPS stwierdzano u 23,5% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 53,3% pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu

przypadki EPS stwierdzano u 26,6% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 13 17,6% pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo podczas fazy leczenia podtrzymującego przypadki EPS wystąpiły u 18,2% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 15,7% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania i rodzaj reakcji niepożądanych u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych: senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowe (18,4%), akatyzyja (16,0%) i zmęczenie (11,8%) były zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$); natomiast ból w górnej części brzucha, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, drżenie mięśni oraz dyskineza były zgłaszane często ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Następujące reakcje niepożądane miały prawdopodobnie związek z zastosowaną dawką: zaburzenia pozapiramidowe (częstość występowania w przypadku dawki 10 mg wynosiła 9,1%; w przypadku dawki 30 mg 28,8%; w przypadku placebo 1,7%); i akatyzyja (częstość występowania w przypadku dawki 10 mg wynosiła 12,1%; w przypadku dawki 30 mg 20,3%; w przypadku placebo 1,7%). Średnie zmiany masy ciała u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I po 12. oraz 30. tygodniu wynosiły odpowiednio w przypadku aripiprazolu 2,4 kg oraz 5,8 kg, a w przypadku placebo 0,2 kg oraz 2,3 kg. W populacji dzieci i młodzieży senność oraz zmęczenie obserwowano częściej u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, w porównaniu do pacjentów ze schizofrenią. W populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym (od 10 do 17 lat), leczonych do 30 tygodni, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 28,0% dziewcząt (< 3 ng/ml) i 53,3% chłopców (< 2 ng/ml).

- W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo przypadki akatyzyji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występowały u 12,1% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią liczba przypadków akatyzyji wynosiła 6,2% w grupie aripiprazolu i 3,0% w grupie placebo.
- Efekt klasy terapeutycznej: objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą występować u wrażliwych pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka. Chociaż objawy te mogą występować po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i o większym nasileniu podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji o dużych mocach i w większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.
- Podczas badań klinicznych w zakresie zarejestrowanych wskazań i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów otrzymujących aripiprazol obserwowano zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do pomiarów początkowych.
- Porównania pomiędzy aripiprazolem i placebo dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły potencjalnie istotne zmiany rutynowych parametrów laboratoryjnych i lipidowych, nie wykazały medycznie istotnych różnic. Ogólnie przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK (fosfokinazy kreatynowej) obserwowano u 3,5% pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo.
- Patologiczne uzależnienie od hazardu, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy i obżarstwo lub kompulsywne objadanie się mogą wystąpić u pacjentów leczonych aripiprazolem

Przedawkowanie

- Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego aripiprazolu stwierdzono u dorosłych pacjentów po oszacowanej dawce do 1260 mg niezakończone zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunka. Ponadto zgłaszano przypadkowe przedawkowanie samego aripiprazolu (do 195 mg) u dzieci, bez zgonów. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe.

- Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania leku stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod uwagę

możliwość wpływu wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. W przypadku potwierdzonego lub podejrzanego przedawkowania aripiprazolu należy objąć pacjenta ścisłą kontrolą i obserwować go do czasu poprawy jego stanu. Aktywowany węgiel (50 g), podany w godzinę po zażyciu aripiprazolu, obniża wartość C_{max} leku o około 41%, a wartość AUC o około 51%, co wskazuje na jego skuteczność w leczeniu przedawkowania..

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Podczas leczenia przeciwpsychotycznego kliniczna poprawa stanu pacjenta może nastąpić w ciągu od kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

- Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

Występowanie zachowań samobójczych jest związane z chorobami psychicznymi oraz zaburzeniami nastroju i w niektórych przypadkach było zgłaszane wkrótce po rozpoczęciu lub zmianie leczenia przeciwpsychotycznego, w tym leczenia aripiprazolem. Leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem.

- Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia w wywiadzie), chorobą naczyń mózgu, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi) lub z nadciśnieniem tętniczym, w tym postępującym lub złośliwym. Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE - ang. venous thromboembolism). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia aripiprazolem i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.

- Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych aripiprazolu częstość występowania wydłużenia odstępu QT była porównywalna z placebo. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym.

- Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, w trakcie leczenia aripiprazolem zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez związane z leczeniem. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych aripiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

- Inne objawy pozapiramidowe

W pediatrycznych badaniach klinicznych z zastosowaniem aripiprazolu obserwowano akatyzię oraz parkinsonizm. Jeśli u pacjenta przyjmującego aripiprazol wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe innych zaburzeń pozapiramidowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki oraz wprowadzenie ścisłej kontroli klinicznej.

- Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (NMS)

NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych, odnotowano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia aripiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu 6 nerwowego (nieregularne tętno lub wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jednakże, obserwowano także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli wystąpiły wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, bądź niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka, bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym także aripiprazolem.

- Drgawki

W badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia aripiprazolem. Z tego powodu aripiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów.

- Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

- Zwiększona śmiertelność

W trzech badaniach kontrolowanych placebo (n = 938, średnia wieku: 82,4; zakres: od 56 do 99 lat), u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera, leczonych aripiprazolem, występowało zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość zgonów u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 3,5% w porównaniu do 1,7% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów były zróżnicowane to większość zgonów wydawała się być związana albo z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagłe zgony) albo z chorobami zakaźnymi (np. zapalenie płuc).

- Działania niepożądane

dotyczące krążenia mózgowego U pacjentów w tych samych badaniach odnotowano działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego (np. udar, przejściowe napady niedokrwienia) w tym o przebiegu zakończonym zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres od 78 do 88 lat). Ogólnie w tych badaniach 1,3% wszystkich pacjentów leczonych aripiprazolem zgłaszało działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego w porównaniu do 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Jednakże w jednym z tych badań z zastosowaniem ustalonego dawkowania u pacjentów leczonych aripiprazolem występowała istotna zależność odpowiedzi od dawki dla działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego.

- Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

- Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z aripiprazolem nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzycy) lub nieprawidłowych wartości laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do placebo. Nie jest dostępna dokładna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, która pozwalałaby na dokonanie bezpośredniego porównania leczenia aripiprazolem i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, włącznie z aripiprazolem, powinni być obserwowani, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z hiperglikemią (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod względem pogorszenia kontroli glikemii.

- Nadwrażliwość 7

Podczas przyjmowania aripiprazolu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się objawami reakcji uczuleniowych.

- Zwiększenie masy ciała

Obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym zwiększenie masy ciała jest zwykle spowodowane współistniejącymi chorobami, stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, o których wiadomo, że powodują zwiększenie masy ciała, niewłaściwym stylem życia i może prowadzić do ciężkich powikłań. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących aripiprazol. Jeśli występowało, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczołak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych aripiprazol nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała u dorosłych. W badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym wykazano, że stosowanie aripiprazolu ma związek ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. U młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym należy

kontrolować przyrost masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący klinicznie, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

- **Dysfagia**

Ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym arypiprazolu, wiąże się spowolnienie motoryki przełyku i ryzyko aspiracji. Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc. Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów. Podczas przyjmowania arypiprazolu u pacjentów mogą występować zwiększone popędy, w szczególności popęd do hazardu i niezdolność do kontrolowania tych popędów. Inne zgłaszane popędy obejmują: zwiększenie popędów seksualnych, kompulsywną potrzebę wydawania pieniędzy, obżarstwo lub kompulsywne objadanie się oraz inne impulsywne i kompulsywne zachowania. Ważne jest, aby lekarze przepisujący lek pytali pacjentów lub opiekunów w szczególności o pojawienie się nowego lub zwiększonego popędu do hazardu, popędów seksualnych, kompulsywnej potrzeby wydawania pieniędzy, obżarstwa lub kompulsywnego objadania się, lub innych popędów podczas leczenia arypiprazolem. Należy pamiętać, że objawy zaburzenia kontroli impulsów mogą być związane z chorobą podstawową; jednak w niektórych przypadkach zgłaszano ustąpienie popędów po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. Zaburzenia kontroli impulsów mogą zaszkodzić pacjentowi lub innym, jeśli nie zostaną rozpoznane. Lekarz rozważy zmianę dawki lub odstawienie leku, jeśli u pacjenta wystąpią takie popędy podczas przyjmowania arypiprazolu.

- Pacjenci ze współistniejącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej (ang. attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)
- Pomimo wysokiej częstości współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz zespołu ADHD, dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania arypiprazolu oraz stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego też należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów jednocześnie.
- Upadki

Arypiprazol może powodować senność, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i czuciową, co może prowadzić do upadków. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów 8 z grupy podwyższonego ryzyka i rozważyć zmniejszenie dawki początkowej (np. u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów osłabionych).

4.3. kwetiapina (p.o.)

ALCRENO; APOTIAPINA; BONOGREN; BONOGREN SR; ETIAGEN; ETIAGEN XR; KEFRENEX; KETILEPT; KETILEPT 100 MG; KETILEPT 200 MG; KETILEPT 25 MG; KETILEPT 300 MG; KETILEPT RETARD; KETIPINOR; KETREL; KETREL XR; KVELUX SR; KVENTIAX 100 MG TABLETKI POWLEKANE; KVENTIAX 200 MG TABLETKI POWLEKANE; KVENTIAX 25 MG TABLETKI POWLEKANE; KVENTIAX 300 MG TABLETKI POWLEKANE; KVENTIAX SR; KWETAPLEX; KWETAPLEX XR; KWETINA; PINEXET 100 MG; PINEXET 200 MG; PINEXET 25 MG; PINEXET 300 MG; QUESTAX; QUESTAX XR; QUETIAPIN NEUROPHARMA; QUETIAPINE FAIR-MED.; QUETIAPINE KRKA; QUETIAPINE ORION; SETININ; SYMQUEL XR

Jest wskazana do stosowania: w leczeniu schizofrenii, w leczeniu choroby dwubiegunowej, w tym: epizodów maniакаlnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej, epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej - zapobiegania nawrotom epizodów maniакаlnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

Właściwości farmakologiczne:

- Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotonergicznyc (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminergicznyc (D₁ i D₂). Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowyc działań niepożądanych produktu zawierającego kwetiapinę, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptorów 5HT₂ niż na receptory D₂. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowyc, lecz mają duże powinowactwo

do receptorów histaminergicznych oraz α 1-adrenergicznych, umiarkowane powinowactwo do receptorów α 2-adrenergicznych oraz umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu receptorów muskarynowych. Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT1A może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej produktu zawierającego kwetiapinę, jako leku przeciwdepresyjnego.

Dane o bezpieczeństwie:

- W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych były podobne do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją (MDD) oraz pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu produktu zawierającego kwetiapinę oraz 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją (MDD), skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej produkt zawierający kwetiapinę i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej jak i dużej depresji, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, hiperaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup. W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach (trwających od 3 do 8 tygodni) z zastosowaniem stałych dawek (w zakresie od 50 mg/dobę do 800 mg/dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg w przypadku dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 800 mg), w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów leczonych placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, których masa ciała zwiększyła się o $\geq 7\%$ wyniósł od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% w przypadku dawki dobowej 400 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% w przypadku pacjentów leczonych placebo. Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), w którym pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub do grupy przyjmujących placebo. U pacjentów stosujących kwetiapinę średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,56 kg, a do 48 tygodnia okresu leczenia zrandomizowanego średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 3,22 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym. Dla pacjentów zrandomizowanych do stosowania placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48 tygodnia okresu leczenia zrandomizowanego wynosiło 0,89 kg w porównaniu z wartością wyjściową dla okresu leczenia otwartego. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych w przeliczeniu na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo. We wszystkich krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu z 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmniejszenia liczby neutrofilów do przedziału $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z porównaniem względem innego leku) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość wystąpienia u pacjentów leczonych kwetiapiną przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9%, a $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21%. Z leczeniem kwetiapiną związane było występowanie zależnego od dawki zmniejszenia stężeń hormonów tarczycy. Częstość występowania tego zmniejszenia wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny versus 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmniejszeń stężeń zarówno T3 lub T4 oraz TSH w tych badaniach była mała, a obserwowane zmiany poziomów hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością tarczycy. Zmniejszenie całkowitej oraz wolnej T4 było maksymalne w pierwszych

sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania się ich w toku leczenia długoterminowego. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem efektu leku na poziom całkowitej i wolnej T4, niezależnie od czasu trwania leczenia. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę kataraktogennego wpływu produktu zawierającego kwetiapinę (w dawkach 200-800 mg/dobę) versus rysperydon (w dawkach 2-8 mg) u pacjentów z zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy u pacjentów przyjmujących kwetiapinę (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%), w odniesieniu do pacjentów z okresem ekspozycji na lek wynoszącym co najmniej 21 miesięcy.

- W krótkotrwałych badaniach klinicznych wśród pacjentów pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny opisanych powyżej częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie przyjmujących leczenie aktywne vs. placebo wynosiła 12,9% vs. 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% vs. 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Odsetki przypadków przyrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wyjściowej w grupie przyjmujących lek aktywny vs. placebo wynosiły 17% vs. 2,5% w badaniach dotyczących schizofrenii oraz manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 12,5% vs. 6% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Odsetki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie leczonych lekiem aktywnym versus placebo wynosiły 1,4% vs. 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% vs. 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Podczas przedłużonej fazy obserwacji kontrolnej po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów. Jeden z tych pacjentów w czasie zaistnienia zdarzenia przyjmował leczenie kwetiapiną.

Przedawkowanie

- Objawy

Ogólnie rzecz biorąc, zgłaszane oznaki i objawy związane z przedawkowaniem kwetiapiny wynikały z nadmiernego nasilenia znanych efektów farmakologicznych substancji czynnej i były to senność i uspokojenie, częstoskurcz i niedociśnienie tętnicze. Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prążkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego oraz (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

- Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostyginą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, dowolnego stopnia bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, jednak gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywnego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny odporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur takich jak podawanie dożylnie płynów oraz (lub) leków sympatomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może pogorszyć niedociśnienie w warunkach wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa-adrenergicznych.

Pacjent powinien pozostawać pod dokładną kontrolą lekarską aż do powrotu do zdrowia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Ze względu na to, że istnieje kilka wskazań do stosowania kwetiapiny, należy rozważyć profil bezpieczeństwa leku w odniesieniu do konkretnego rozpoznania u danego pacjenta oraz stosowanej u pacjenta dawki.

- Dzieci i młodzież

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentów, niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Wystąpiło też jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego. Ponadto, długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na bezpieczeństwo, w tym na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży, nie był badany przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie jest również znany długoterminowy wpływ leczenia na rozwój poznawczy i behawioralny. Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wykazały, że ze stosowaniem kwetiapiny było związane częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, a także z powodu zaburzeń maniakalnych oraz depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

- Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. W związku z tym, że poprawa może wystąpić dopiero po kilku pierwszych lub więcej tygodniach leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej. Dodatkowo lekarz prowadzący powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia prób samobójczych po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą. Innym chorobom i zaburzeniom psychicznym, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina również może towarzyszyć zwiększone ryzyko podejmowania prób samobójczych. Ponadto, z zaburzeniami tymi mogą współistnieć epizody ciężkiej depresji. Z tego względu podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy stosować te same środki ostrożności, jakie stosuje się w toku leczenia pacjentów z ciężką depresją. Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi w wywiadzie lub ci przejawiający znacznego stopnia wyobrażenia samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej zagrożeni występowaniem myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podlegać ścisłemu monitorowaniu w toku leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych wśród przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat. Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza we wczesnej fazie terapii oraz po zmianie dawki leku, powinien towarzyszyć ścisły nadzór i monitorowanie pacjentów, w szczególności tych bardziej zagrożonych. Należy zadbać o to, by pacjenci (a także osoby sprawujące opiekę nad pacjentami) zdawali sobie sprawę z potrzeby uważnego śledzenia zmian stanu zdrowia pod kątem wystąpienia jakiegokolwiek pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz niezwykłych zmian w zachowaniu, a także natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku ich wystąpienia. W krótszych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%).

- Ryzyko zaburzeń metabolicznych

Uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz lipidów, które stwierdzano w toku badań klinicznych, podczas rozpoczynania leczenia powinny być oceniane parametry metaboliczne pacjentów, a podczas leczenia powinny być regularnie wykonywane badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych parametrów. W razie pogorszenia tych parametrów należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta.

- Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych ze stosowaniem kwetiapiny była związana zwiększona częstość występowania objawów pozapiramidowych (ang. Extrapiramidal Syndrome, EPS) w porównaniu z placebo, u pacjentów dorosłych leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Ze stosowaniem kwetiapiny związane było występowanie akatyzi, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym niepokojem ruchowym i przymusem poruszania się, czemu często towarzyszyła niemożność siedzenia lub stania w spokojnym bezruchu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawią się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

- Dyskinezy późne

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia kwetiapiną. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub nawet dopiero pojawić się po zakończeniu leczenia.

- Senność i zawroty głowy

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przynajmniej przez pierwsze 2 tygodnie od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

- Niedociśnienie ortostatyczne

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszące mu zawroty głowy, które – podobnie jak senność – pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki do poziomu podtrzymującego. Może to zwiększać częstość urazów związanych z upadkami, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Z tego względu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania potencjalnych efektów działania tego produktu. Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą w tle chorobą układu krążenia.

- Napady padaczki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne żadne dane dotyczące częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie.

- Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną. Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

- Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych kwetiapiny zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność zjawiska od dawki. W praktyce klinicznej w okresie porejestracyjnym w niektórych przypadkach nastąpił zgon. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych oznak i objawów infekcji i kontrolować liczbę

neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba zwiększy się do ponad $1,5 \times 10^9/l$) Neutropenię należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie gdy brak oczywistych czynników predysponujących; w takich przypadkach należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta. Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia oznak/objawów mogących odpowiadać agranulocytozie lub zakażeniu (tj. gorączki, osłabienia, sennieści lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia produktem Ketrel. U takich pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych (WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ANC), szczególnie gdy nie ma czynników predysponujących.

- Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną zgłaszano zwiększenie masy ciała. Należy kontrolować masę ciała pacjenta i stosować odpowiednie postępowanie klinicznie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego.

- Hiperglikemia

Hiperglikemia i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką były zgłaszane rzadko. W niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta. Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest monitorowanie kliniczne, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci leczeni dowolnym lekiem przeciwpsychotycznym, także kwetiapiną, powinni być obserwowani pod kątem występowania oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy prowadzić regularne pomiary masy ciała.

- Lipidy

W badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia frakcji HDL. W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

- Wydłużenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych oraz stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzono związku między stosowaniem kwetiapiny a występowaniem przetrwałego wydłużenia odstępu QT. W praktyce porejestracyjnej zgłaszano występowanie wydłużenia odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych oraz po przedawkowaniu. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub jednocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią.

- Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w praktyce porejestracyjnej. U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

- Ostre objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni.

- Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych. W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo u pacjentów w przebiegu choroby otępiennej, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano w przybliżeniu 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Meta-analiza danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu niż w grupie otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w tej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej produktem zawierającym kwetiapinę wynosiła 5,5% i 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku przyczynowego pomiędzy zgonami pacjentów w podeszłym wieku z zespołami otępiennymi, a stosowaniem kwetiapiny.

- Zaburzenia połykania

Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń połykania. Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachyłstowego zapalenia płuc.

- Zaparcie stolca i niedrożność jelit

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaparcia i niedrożności jelit, w tym również przypadki śmiertelne u pacjentów bardziej narażonych na wystąpienie niedrożności jelit, między innymi u tych, którzy przyjmują równolegle liczne leki, które zmniejszają motorykę jelit i (lub) którzy nie są w stanie zgłosić objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne.

- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

- Zapalenie trzustki

Przypadki zapalenia trzustki zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w porejstracyjnej praktyce klinicznej. Wśród doniesień z praktyki porejstracyjnej, choć nie we wszystkich przypadkach występowały czynniki ryzyka, u wielu pacjentów wykazano czynniki, o których wiadomo, że sprzyjają rozwojowi zapalenia trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów, kamica żółciowa oraz spożywanie alkoholu.

- Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowania jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub soli litu w ostrych epizodach manii u umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone, jednakże terapia skojarzona była dobrze tolerowana. Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

4.4. olanzapina (p.o.)

ANZORIN; EGOLANZA; OLANZAPIN ACTAVIS; OLANZAPIN KRKA; OLANZAPINA AUROBINDO; OLANZAPINA MYLAN; OLANZAPINA STADA; OLANZAPINE +PHARMA; OLANZAPINE APC; OLANZAPINE APOTEX; OLANZAPINE BLUEFISH; OLANZAPINE LEKAM; OLANZAPINE MYLAN; OLANZAPINE NEURAXPHARM; OLANZAPINE TEVA; OLANZARAN; OLANZIN; OLAXAX; OLAXAX DISPERZI; OLPINAT; OLZAPIN; RANOFREN; SYNZA 10 MG TABLETKA; SYNZA 5 MG TABLETKA; ZALASTA; ZOLAFREN; ZOLAFREN-SWIFT; ZOLAXA; ZOLAXA RAPID; ZOPRIDOXIN; ZYPREXA; ZYPREXA VELOTAB

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii. Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii. Olanzapina jest wskazana w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii. U pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej.

Właściwości farmakologiczne:

- Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych.

- W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i ; <100 nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅, α_1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezo limbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.
- W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT_{2A} niż receptorów dopaminergicznym D₂. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie risperidonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

Dane o bezpieczeństwie:

- Najczęściej (u $\geq 1\%$ pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów, cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia, dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wysypka, astenia, zmęczenie gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.
- Odsetek pacjentów, u których występowały istotne klinicznie zmiany związane ze zwiększeniem masy ciała, stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL lub triglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów po 9-12 miesiącach leczenia, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.
- W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, obserwowano zwiększoną częstość występowania zgonów oraz niepożądanych zdarzeń naczyniomózgowych u pacjentów przyjmujących olanzapinę w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.4). Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były: nieprawidłowy chód i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, omamy wzrokowe i nietrzymanie moczu.
- W trakcie badań klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiła psychoza polekowa (agoniści dopaminy), bardzo często stwierdzano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy. Występowały one częściej w porównaniu z placebo.
- W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skojarzone stosowanie olanzapiny z walproinianem wywołało neutropenię u 4,1% osób; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano częstsze ($> 10\%$) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie podawania olanzapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem podczas aktywnej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwałe (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową było związane ze zwiększeniem masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

- Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ leku na młodzież i na dorosłych. Jednak porównano dane z badań z udziałem młodzieży z wynikami badań z udziałem dorosłych.
- Działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży niż u pacjentów dorosłych, podczas podobnej ekspozycji. Wielkość wzrostu masy ciała i odsetek pacjentów w wieku młodzieńczym, u których wystąpiło istotne klinicznie zwiększenie masy ciała, były większe podczas długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 24 tygodnie) w porównaniu z obserwowanymi podczas krótkotrwałego leczenia.

Przedawkowanie

- Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami przedawkowania (częstość występowania $> 10\%$) są między innymi: tachykardia, pobudzenie/agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe oraz obniżony poziom świadomości wahający się od sedacji do śpiączki.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są między innymi delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, arytmie ($< 2\%$ przypadków przedawkowania) oraz zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmiertelne ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 450 mg, ale odnotowano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu po przyjęciu dawki około 2 g olanzapiny.

- Postępowanie

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazana może być standardowe postępowanie w przypadku przedawkowania (tj. płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podawanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50 do 60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta, należy uwzględnić leczenie niedociśnienia i zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywności beta-agonistyczną, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska i monitorowanie powinno być kontynuowane do momentu powrotu pacjenta do zdrowia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, poprawa stanu klinicznego pacjenta może nastąpić po kilku dniach lub tygodniach. W tym czasie należy dokładnie monitorować stan pacjentów.
- Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (w okresie 6-12 tygodni) obejmujących pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 3,5% wobec 1,5%). Zwiększona śmiertelność nie była spowodowana dawkowaniem olanzapiny (średnia dobowo dawka 4,4 mg) lub czasem trwania leczenia. Czynnikiem ryzyka, predysponującymi populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności, był wiek > 65 lat, utrudnienie połykania, sedacja, niedożywienie i odwodnienie, choroby płuc (np. zapalenie płuc z aspiracją lub bez aspiracji) lub jednoczesne stosowanie benzodiazepin. Jednak śmiertelność była większa wśród pacjentów leczonych olanzapiną niż w grupie pacjentów leczonych placebo i pozbawionych czynnika ryzyka.

W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne. Odnotowano trzykrotne zwiększenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie

pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo (odpowiednio 1,3% wobec 0,4%). U wszystkich pacjentów leczonych olanzapiną i placebo, u których wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, stwierdzono czynniki zwiększające ryzyko. Wiek > 75 lat, otępienie naczyniowe lub mieszane były uznane za czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w związku z leczeniem olanzapiną. Skuteczność olanzapiny nie została ustalona w czasie prowadzenia tych badań.

- Choroba Parkinsona

Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące z większą częstością niż w przypadku stosowania placebo (patrz punkt 4.8), a olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów psychotycznych. W badaniach tych wymagane było, aby stan pacjentów był stabilny, kiedy przyjmowali oni najmniejszą skuteczną dawkę leków przeciw parkinsonizmowi (agonistów dopaminy), oraz aby przez cały czas badania przyjmowali oni te same leki przeciw parkinsonizmowi w stałych dawkach. Podawanie olanzapiny rozpoczęto od dawki 2,5 mg/dobę i następnie zwiększano – w zależności od decyzji badacza – maksymalnie do 15 mg/dobę.

- Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia związanym z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Podczas stosowania olanzapiny również zgłaszano rzadkie przypadki ZZN. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Ponadto, może wystąpić zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym olanzapinę.

- Hiperglikemia i cukrzyca

Niezbyt często zgłaszano hiperglikemię i(lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. wykonywać pomiar stężenia glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na rok. Pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt Zalasta, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała, np. przed rozpoczęciem leczenia, 4, 8 i 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na kwartał.

- Zmiany stężenia lipidów

W kontrolowanych placebo próbach klinicznych obserwowano zmiany niepożądane w lipidach u pacjentów leczonych olanzapiną (patrz część 4.8). W przypadku wystąpienia zmian w stężeniu lipidów należy zastosować odpowiednie leczenie, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami przemiany lipidów i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju takich zaburzeń. U pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt Zalasta, należy regularnie badać stężenie lipidów, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie co 5 lat.

- Aktywność antycholinergiczna

Choroby współistniejące: choć wykazano aktywność antycholinergiczną olanzapiny in vitro, doświadczenia z badań klinicznych ujawniły małą częstość występowania objawów z nią związanych. Jednakże, ponieważ doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem olanzapiny u pacjentów z chorobami współistniejącymi jest ograniczone, należy zachować ostrożność przepisując ten lek pacjentom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażoną jelit i podobnymi schorzeniami.

- Czynność wątroby

Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i(lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnością rezerwową wątroby, oraz u pacjentów leczonych lekami o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (łącznie z uszkodzeniem wątroby typu wątrobowokomórkowego, związanego z zastojem żółci, lub mieszanego), należy przerwać leczenie olanzapiną.

- Neutropenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się z jakiegokolwiek przyczyny małą liczbę leukocytów i(lub) granulocytów obojętnochłonnych, u pacjentów przyjmujących leki mogące wywołać neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności i(lub) toksycznym uszkodzeniem szpiku indukowanym przez leki w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego spowodowanym przez współistniejącą chorobę, radioterapię lub chemioterapię oraz u pacjentów z hipereozynofilią lub z chorobą mieloproliferacyjną. Często zgłaszano występowanie neutropenii u pacjentów leczonych jednocześnie olanzapiną i walproinianem (patrz punkt 4.8).

- Przerwanie leczenia

Rzadko ($\geq 0,01\%$ do $< 0,1\%$), w przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty.

- Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotnie klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną (skorygowane wg wzoru Fridericia $[QTcF] \geq 500$ milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem $QTcF < 500$ ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% do 1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Jednakże, należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie olanzapiny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu QTc, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, zmniejszonym stężeniem potasu lub magnezu we krwi.

- Zakrzep z zatorami

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$) zgłaszano przejściowe występowanie zakrzepu z zatorami w układzie żylnym. Przyczyny pomiędzy pojawiającymi się zakrzepami z zatorami w układzie żylnym a leczeniem olanzapiną nie zostały ustalone. Jednakże ze względu na to, że u pacjentów ze schizofrenią często występują czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, np. unieruchomienie, należy rozpoznać wcześniej oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

- Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

Ze względu na to, że olanzapina działa przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność stosując ją jednocześnie z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem. Możliwe jest działanie antagonistyczne olanzapiny wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy, ponieważ wykazano in vitro antagonizm olanzapiny z dopaminą.

- Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych czynnikom, które mogą obniżyć próg drgawkowy. Niezbyt często zgłaszano napady drgawek u pacjentów leczonych olanzapiną. W większości tych przypadków, zgłaszano w wywiadzie napady drgawek lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia.

- Późne dyskinezy

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej, późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia dyskinezy późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia objawów dyskinezy późnej u pacjentów leczonych olanzapiną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie

podawanie leku. Objawy te mogą przejściowo ulec zaostrzeniu lub nawet dopiero wystąpić po odstawieniu leku.

- Niedociśnienie ortostatyczne

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano w trakcie badań klinicznych rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

- Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę. W retrospektywnym, obserwacyjnym, kohortowym badaniu ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów leczonych olanzapiną było około dwa razy większe niż u pacjentów nie stosujących leków przeciwpsychotycznych. W badaniu tym wykazano porównywalne ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku stosowania olanzapiny i innych atypowych leków przeciwpsychotycznych uwzględnionych w analizie zbiorczej.

- Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat występowały różne działania niepożądane, w tym zwiększenie masy ciała, zmiana parametrów metabolicznych i zwiększenie stężenia prolaktyny.

4.5. paliperydon (i.m.)

EGOROPAL; PALIFREN LONG; PALIPERIDONE TEVA; TREVICTA; XEPLION

Paliperydon we wstrzyknięciach podawanych co 3 miesiące jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc.

Właściwości farmakologiczne:

- Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości klasycznych neuroleptyków. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H₁-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+) - i (-) -paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.
- Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, to rzadziej powoduje stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoninowy może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

Dane o bezpieczeństwie:

- Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u $\geq 5\%$ pacjentów w dwóch podwójnie zaślepionych kontrolowanych badaniach klinicznych były: zwiększenie masy ciała, infekcje górnych dróg oddechowych, lęk, ból głowy, bezsenność, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Przedawkowanie

- Objawy

Na ogół spodziewane objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania są skutkiem nasilenia znanych działań farmakologicznych paliperydonu, tj. senność i sedacja, tachykardia i niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT oraz objawy pozapiramidowe. U pacjentów, którzy przedawkowali przyjmowany doustnie paliperydon zgłaszano przypadki częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes oraz migotanie komór. W razie ostrego stanu związanego z przedawkowaniem należy rozważyć możliwość jednoczesnego wpływu różnych leków.

- Postępowanie

Oceniając potrzeby terapeutyczne oraz powrót do zdrowia należy uwzględnić przedłużone działanie produktu leczniczego i długi okres półtrwania paliperydonu. Nie ma swoistego antidotum na paliperydon. Należy zastosować doraźne środki zaradcze. Należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Należy zapewnić i podtrzymywać drożność dróg oddechowych oraz właściwe natlenienie i wentylację. Należy natychmiast rozpocząć obserwację układu sercowo-naczyniowego, w tym stałe monitorowanie EKG w kierunku zaburzeń rytmu. W razie niedociśnienia i zapaści krążeniowej należy wdrożyć odpowiednie leczenie, takie jak dożylnie podawanie płynów i (lub) leków sympatykomimetycznych. W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy podać leki przeciwcholinergiczne. Należy kontynuować ścisły nadzór i obserwację, aż do ustąpienia objawów przedawkowania.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Zastosowanie u pacjentów w stanie ostrego pobudzenia lub w ciężkim stanie psychiatrycznym

Produktu leczniczego TREVICTA nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.

- Odstęp QT

Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon przepisywany jest pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT.

- Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podczas przyjmowania paliperydonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS – *Neuroleptic Malignant Syndrome*), charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Ponadto może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta rozwiną się objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zespół NMS, należy przerwać stosowanie paliperydonu. Należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu leczniczego TREVICTA.

- Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

Produkty lecznicze o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów dopaminy były kojarzone z pojawianiem się późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi ruchami mimowolnymi, głównie języka i (lub) mięśni twarzy. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu. Należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu leczniczego TREVICTA. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki psychostymulujące (np. metylofenidat) i paliperydon, gdyż mogą wystąpić objawy pozapiramidowe podczas dostosowywania dawki jednego lub obu produktów leczniczych. Zaleca się stopniowe wycofywanie terapii stymulantem.

- Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania paliperydonu stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego TREVICTA przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów $<1 \times 10^9/L$) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TREVICTA i badać liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy. Należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu leczniczego TREVICTA.

- Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić nawet u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustnie przyjmowany rysperydon lub paliperydon.

- **Hiperglikemia i cukrzyca**

Podczas leczenia paliperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenia przebiegu wcześniej występującej cukrzycy, w tym śpiączki cukrzycowej i kwasicy ketonowej. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej, zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. Pacjentów leczonych produktem leczniczym TREVICTA należy obserwować w kierunku wystąpienia objawów hiperglikemii (takich jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać w kierunku pogorszenia kontroli glikemii.

- **Zwiększenie masy ciała**

Podczas stosowania produktu TREVICTA zgłaszano znaczne zwiększenie masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

- **Stosowanie u pacjentów z nowotworami prolaktynozależnymi**

Jak wynika z badań hodowli tkankowych, prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworów piersi u ludzi. Chociaż w badaniach klinicznych i epidemiologicznych nie wykazano dotychczas wyraźnego związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z wywiadem medycznym w tym kierunku. Paliperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z nowotworami potencjalnie zależnymi od prolaktyny.

- **Hipotonia ortostatyczna**

Paliperydon ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne może wywoływać u niektórych pacjentów hipotonię ortostatyczną. W badaniach klinicznych produktu leczniczego TREVICTA 0,3% badanych zgłaszało działania niepożądane związane z niedociśnieniem ortostatycznym. Produkt leczniczy TREVICTA należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolnością serca, zawałem lub niedokrwieniem mięśnia sercowego albo zaburzeniami przewodnictwa), chorobą naczyń mózgowych lub stanami predysponującymi pacjenta do wystąpienia niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia).

- **Drgawki**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżyć próg drgawkowy.

- **Zaburzenia czynności nerek**

Stężenie paliperydonu w osoczu zwiększa się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od ≥ 50 do < 80 ml/min) należy dostosować dawkę i najpierw ustabilizować pacjenta z zastosowaniem palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, a następnie przestawić na produkt leczniczy TREVICTA. Stosowanie produktu TREVICTA nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min).

- **Zaburzenia czynności wątroby**

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh). Zaleca się ostrożność podczas stosowania paliperydonu u takich pacjentów.

- **Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem**

Nie badano stosowania produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem z powodu zwiększonego ryzyka śmiertelności ogólnej i naczyniowo-mózgowych działań niepożądanych. Prezentowane poniżej informacje uzyskano dla rysperydonu, ale przyjmuje się je jako wiążące również dla paliperydonu.

- **Śmiertelność ogólna**

W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną, w grupie pacjentów w podeszłym wieku leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną, stwierdzono większe ryzyko zgonu niż w grupie placebo. Wśród pacjentów leczonych rysperydonem śmiertelność wyniosła 4% w porównaniu do 3,1% u pacjentów przyjmujących placebo.

- **Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe**

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym rysperydon, aripiprazol i olanzapinę, wystąpiło około 3-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany.

- **Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego**

Lekarz przepisujący produkt leczniczy TREVICTA pacjentowi z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego (*DLB — Dementia with Lewy Bodies*) powinien rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, ze względu na podwyższone w tych grupach pacjentów ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (*NMS — Neuroleptic Malignant Syndrome*), jak również zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne może manifestować się dezorientacją, splątaniem, zaburzeniem świadomości, niestabilnością postawy z częstymi upadkami, co towarzyszy objawom pozapiramidowym.

- **Priapizm**

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (w tym paliperydon) o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne. Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 4 godzin.

- **Regulacja temperatury ciała**

Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w razie przypisywania produktu TREVICTA pacjentom, którzy mogą znaleźć się w sytuacjach sprzyjających podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np.: podejmujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie skrajnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

- **Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylnych chorób zakrzepowozatorowych (ang. *venous thromboembolism*, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowozatorowych, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym TREVICTA należy rozpoznać wszystkie potencjalne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia tej choroby oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

- **Działanie przeciwwymiotne**

W badaniach przedklinicznych z użyciem paliperydonu obserwowano działanie przeciwwymiotne. W razie stosowania leku u ludzi działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany, takie jak niedrożność jelit, zespół Reye'a i guz mózgu.

- **Sposób podawania**

Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu leczniczego TREVICTA do naczynia krwionośnego.

- **Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczęwki**

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu antagonistycznym na receptory alfa₁ adrenergiczne, takie jak TREVICTA, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczęwki (ang. *Intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS). Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem trzeba poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym na receptory alfa₁-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa₁ przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

4.6. rysperydon

W postaciach doustnych: ORIZON; RANPERIDON; RILEPTID 1 MG; RILEPTID 2 MG; RILEPTID 3 MG; RILEPTID 4 MG; RISPERIDON VIPHARM; RISPERIDONE FARMAX; RISPERON; RISPOLEPT; RYSPOLIT; TORENDO Q-TAB 1 MG; TORENDO Q-TAB 2 MG

W postaci domięśniowej: OKEDI; RISPERIDONE TEVA; RISPOLEPT CONSTA

W postaciach doustnych: jest wskazany w leczeniu schizofrenii; w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych; w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera, w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, niereagujących na metody nefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób; jest wskazany w krótkotrwałym objawowym (do 6 tygodni) leczeniu uporczywej agresji w przebiegu zaburzeń zachowania u dzieci w wieku od 5 lat i młodzieży ze sprawnością intelektualną poniżej przeciętnej bądź upośledzonych umysłowo, zdiagnozowanych według kryteriów DSM – IV, u których nasilenie agresji i innych zachowań destrukcyjnych wymaga leczenia farmakologicznego. Farmakoterapia powinna stanowić integralną część wszechstronnego programu terapeutycznego, obejmującego działania psychospołeczne i edukacyjne. Zaleca się, aby rysperydon był przepisywany przez lekarza specjalistę w dziedzinie neurologii dziecięcej oraz psychiatrii dziecięcej i młodzieżowej lub lekarza specjalizującego się w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży.

W postaci domięśniowej: jest wskazany w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych, u których potwierdzono tolerancję i odpowiedź na rysperydon w postaci doustnej.

Właściwości farmakologiczne:

- Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptorów serotonergicznym 5-HT₂ i dopaminergicznym D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami alfa-2-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznym. Pomimo tego, że rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotonergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne, występujące w przebiegu schizofrenii.

Dane o bezpieczeństwie:

- Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (częstość występowania $\geq 10\%$) to parkinsonizm, sedacja/senność, ból głowy oraz bezsenność. Występujące działania niepożądane zależne od dawki obejmowały parkinsonizm i akatyzję.
- Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jaki i postaci do wstrzyknięć) odpowiadają sobie wzajemnie.

Przedawkowanie

- Objawy

Opisywane objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania wynikały na ogół z nasilenia farmakologicznego działania rysperydonu. Należały do nich: senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie oraz objawy pozapiramidowe. Po przedawkowaniu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT i drgawki. Obserwowano występowanie torsade de pointes w związku z jednoczesnym przedawkowaniem rysperydonu i paroksetyny. W przypadku ostrego przedawkowania, należy zawsze brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami jednocześnie.

- Leczenie

Należy uzyskać i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednią podaż tlenu i wentylację. Należy rozważyć wykonania płukania żołądka (gdy pacjent jest nieprzytomny,

po zaintubowaniu) i podanie węgla aktywowanego ze środkami przeczyszczającymi, i jedynie w przypadku, gdy od przyjęcia leku nie upłynęła godzina. Natychmiast należy rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym zapisem elektrokardiograficznym, w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Nie ma swoistego antidotum na rysperydon, dlatego należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak dożylnie podawane płyny i (lub) leki sympatykomimetyczne. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów pozapiramidowych należy zastosować lek antycholinergiczny. Należy dokładnie obserwować pacjenta i monitorować parametry życiowe do czasu ustąpienia objawów zatrucia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Zwiększona umieralność u osób w podeszłym wieku z otępieniem W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również rysperydonu, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali atypowe leki przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach z doustnie podawanym rysperydonem, kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów, umieralność wynosiła 4,0% wśród pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% wśród pacjentów otrzymujących placebo. Iloraz szans przy 95% przedziale ufności wynosił 1,21 (0,7: 2,1). Średni wiek zmarłych pacjentów wynosił 86 lat (w przedziale od 67 do 100 lat). Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały, że u osób w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi, występuje również nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do osób nieleczonych. Brak wystarczających danych, aby podać dokładną ocenę wielkości ryzyka. Nie jest też znana przyczyna zwiększonego ryzyka. Nie wiadomo w jakim stopniu te wnioski dotyczą zwiększonej umieralności w badaniach obserwacyjnych mogą być przypisywane lekom przeciwpsychotycznym, w odniesieniu do niektórych cech pacjentów.

Jednoczesne stosowanie furosemidu W badaniach klinicznych rysperydonu, kontrolowanych placebo, przeprowadzanych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid, obserwowano występowanie większej umieralności (7,3%; średni wiek pacjentów 89 lat, w przedziale od 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów 84 lata, w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów 80 lat, w przedziale od 67 do 90 lat). Zwiększoną śmiertelność u pacjentów leczonych rysperydonem oraz furosemidem stwierdzono w dwóch spośród czterech badań klinicznych. Jednoczesne podawanie rysperydonu z innymi diuretykami (głównie tiazydowymi w małych dawkach) nie powodowało podobnych skutków. Nie znaleziono dotąd jednoznacznego patofizjologicznego mechanizmu, który mógłby tłumaczyć te obserwacje, i czynnika powodującego zgon. Należy jednak zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz podawaniu rysperydonu z innymi diuretykami o silnym działaniu. Nie stwierdzono zwiększonej umieralności u pacjentów leczonych równocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na śmiertelność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać.

- Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (ang. Cerebrovascular Adverse Events, CVAE)

W randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo, przeprowadzanych u pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, stwierdzono około trzykrotne zwiększenie częstości zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego. Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo, przeprowadzonych w grupach głównie osób w podeszłym wieku (wiek >65 lat) z otępieniem, wykazały, że zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (ciężkie i nieciężkie, łącznie) wystąpiły u 3,3% (33/1009) pacjentów leczonych rysperydonem, oraz u 1,2% (8/712) pacjentów, którym podawano placebo. Iloraz szans (przy 95% przedziale ufności) wynosił 2,96 (1,34; 7,50). Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Zwiększone ryzyko nie może być wykluczone dla innych leków przeciwpsychotycznych ani innych populacji. Produkt leczniczy Risperon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych było znacząco większe u pacjentów z otępieniem typu mieszanego czy naczyniowego niż u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera. Dlatego pacjenci z innymi typami otępienia niż z otępieniem w chorobie Alzheimera nie powinni być leczeni rysperydonem. Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania rysperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Pacjentom lub opiekunom należy polecić

natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych, takich jak nagłe osłabienie lub zdrętwienie twarzy, rąk lub nóg oraz problemy z mową lub z widzeniem. Bezzwłocznie należy wtedy rozważyć wszelkie opcje terapeutyczne, włącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem. Produkt leczniczy Risperon należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wspierając metody niefarmakologiczne wykazujące ograniczoną skuteczność lub jej brak oraz gdy istnieje potencjalne ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych. Pacjentów należy poddawać regularnej ocenie z rozważaniem potrzeby kontynuacji leczenia.

- Niedociśnienie ortostatyczne

W związku z tym, że rysperydon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie (niedociśnienie ortostatyczne), zwłaszcza podczas początkowej fazy dostosowywania dawki. Obserwowano klinicznie istotne niedociśnienie po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu, w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych. Produkt leczniczy Risperon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodnictwa, odwodnienie, hipowolemia, choroby naczyniowo-mózgowe) i zgodnie z zaleceniami, zwiększać dawkę stopniowo. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

- Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu, stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów). Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią i (lub) neutropenią w wywiadzie, należy monitorować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Risperon przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów <1 x 10⁹/l) należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Risperon i badać liczbę leukocytów, do czasu, gdy wynik będzie prawidłowy.

- Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

Działanie leków wykazujących właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów dopaminowych związane jest z występowaniem późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami, zwłaszcza mięśni języka i (lub) mięśni twarzy. Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest czynnikiem ryzyka wystąpienia późnych dyskinez. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia wszelkimi lekami przeciwpsychotycznymi.

- Złośliwy zespół neuroleptyczny

Istnieją doniesienia o występowaniu, podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi. Ponadto może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. W takim przypadku należy natychmiast przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Risperon.

- Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Przed przepisaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Risperon, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Rysperydon może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. U pacjentów obu grup może występować zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne; ci pacjenci zostali wyłączeni z badań klinicznych. Objawy zwiększonej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne mogą obejmować: splątanie, zaburzenie świadomości, niestabilność postawy z częstymi upadkami, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

- **Hiperglikemia i cukrzyca**

Podczas leczenia rysperydonem, stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach zgłaszano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Kwasica ketonowa była zgłaszana bardzo rzadko, a śpiączka cukrzycowa rzadko. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. U pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym produktem leczniczym Risperon, należy obserwować objawy hiperglikemii (takie jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać, czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

- **Zwiększenie masy ciała**

Podczas stosowania rysperydonu stwierdzano przypadki znacznego zwiększenia masy ciała. Dlatego stosując Risperon należy regularnie kontrolować masę ciała.

- **Hiperprolaktynemia**

Hiperprolaktynemia jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia rysperydonem. Zaleca się badanie stężenia prolaktyny w osoczu u osób z działaniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z prolaktyną (np. ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, brak owulacji, zaburzenia płodności, zmniejszone libido, zaburzenia wzdru i mlekotok). Badania hodowli tkankowych wskazują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworowych w guzach piersi u ludzi. Pomimo, że nie stwierdzono do tej pory w badaniach klinicznych i epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku. Produkt leczniczy Risperon należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej: hiperprolaktynemią lub guzami prolaktynozależnymi.

- **Wydłużenie odstępu QT**

Wydłużenie odstępu QT było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując rysperydon pacjentom z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, bradykardią lub zaburzeniem równowagi elektrolitowej (niedoborem potasu lub magnezu), ponieważ lek może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii. Ostrożność należy także zachować w przypadku stosowania rysperydonu jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstępek QT.

- **Drgawki**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Risperon u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub z innymi stanami, które mogą obniżyć próg drgawkowy.

- **Priapizm**

W związku z działaniem blokującym receptor alfa-adrenergiczny, podczas leczenia produktem leczniczym Risperon może wystąpić priapizm.

- **Regulacja temperatury ciała**

Lekiem przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przepisywania produktu leczniczego Risperon pacjentom, u których mogą wystąpić czynniki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np. wykonujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

- **Działania przeciwwymiotne**

W badaniach przedklinicznych rysperydonu obserwowano jego działanie przeciwwymiotne. W przypadku stosowania leku u ludzi, działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany, takie jak niedrożność jelit, zespół Rey'a i nowotwór mózgu.

- **Zaburzenia czynności nerek i wątroby**

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mają mniejszą zdolność wydalania czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu niż dorośli z prawidłową czynnością nerek. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mają zwiększone stężenie wolnej frakcji rysperydonu w osoczu.

- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, ang. *Venous thromboembolism*). Ze względu na występujące często u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nabyte czynniki ryzyka VTE, przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia produktem leczniczym Risperon należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

- Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U pacjentów przyjmujących leki o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1-adrenergiczne, w tym rysperydon, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative floppy iris syndrome, IFIS*). Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem należy poinformować wykonującego zabieg okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu leków o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa 1-adrenergiczne przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

- Dzieci i młodzież

Przed przepisaniem rysperydonu dzieciom i młodzieży z zaburzeniami zachowania należy przeprowadzić dokładną analizę fizycznych i społecznych przyczyn zachowań agresywnych, takich jak ból czy niewłaściwe wymagania środowiskowe. Działanie sedatywne rysperydonu należy w tej populacji dokładnie obserwować ze względu na możliwy wpływ na zdolność uczenia się. Zmiana czasu podawania rysperydonu może zmniejszyć wpływ sedacji na koncentrację u dzieci i młodzieży. Podawanie rysperydonu wiązało się z umiarkowanym zwiększeniem masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI). Zaleca się pomiar masy ciała przed leczeniem oraz regularne jej monitorowanie. Zmiany wzrostu, stwierdzone w długotrwałych, otwartych badaniach rozszerzonych, mieściły się w normach określonych dla danego wieku. Wpływ długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost nie został wystarczająco zbadany. Ze względu na możliwość wpływu dłużej trwającej hiperprolaktynemii na rozwój fizyczny i dojrzewanie płciowe dzieci i młodzieży, należy prowadzić regularną ocenę kliniczną stanu endokrynologicznego pacjenta, obejmującą pomiary wzrostu, masy ciała, dojrzewania płciowego, kontrolę występowania miesiączkowania i innych potencjalnych działań prolaktynozależnych. Wyniki małego, obserwacyjnego badania, przeprowadzonego po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu wykazały, że osoby w wieku od 8 do 16 lat narażone na działanie rysperydonu były o około 3,0 do 4,8 cm wyższe niż osoby, które stosowały inne leki przeciwpsychotyczne. W badaniu nie określono czy ekspozycja na rysperydon miała jakkolwiek wpływ na ostateczną wysokość osób dorosłych, ani czy skutek ten był następstwem bezpośredniego działania rysperydonu na wzrost kości, czy wpływem samej choroby na wzrost kości, czy też wynikiem lepszej kontroli choroby, co skutkowało by zwiększeniem wzrostu. Podczas leczenia rysperydonem należy regularnie kontrolować występowanie objawów pozapiramidowych oraz innych zaburzeń ruchu.

4.7. sertyndol (p.o.)

SERDOLECT

Sertyndol wskazany jest w leczeniu schizofrenii. Ze względu na bezpieczeństwo dotyczące układu krążenia, sertyndol należy stosować wyłącznie u pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego innego leku przeciwpsychotycznego. Produktu Serdolect nie należy stosować w sytuacjach nagłych, w celu szybkiego złagodzenia objawów u pacjentów z ostrymi zaburzeniami.

Właściwości farmakologiczne:

- Uważa się, że profil neurofarmakologiczny sertyndolu jako leku przeciwpsychotycznego wynika z jego selektywnego działania hamującego na neurony dopaminergiczne układu mezolimbicznego oraz zrównoważonego działania hamującego na ośrodkowe receptory dopaminergiczne D2 i receptory serotoninericzne 5HT2 oraz receptory α 1-adrenergiczne.
- W badaniach farmakologicznych u zwierząt, sertyndol działał hamująco na samoistnie aktywne neurony dopaminergiczne w obszarze brzusznej nakrywki układu mezolimbicznego -wskaźnik selektywności wynosił ponad 100 w porównaniu do neuronów dopaminergicznych w części zbitej istoty czarnej

(substantia nigra pars compacta – SNC). Sądzi się, że zahamowanie czynności SNC może być odpowiedzialne za działania niepożądane - ruchy mimowolne związane ze stosowaniem wielu leków przeciwpsychotycznych.

- Wiadomo, że leki przeciwpsychotyczne powodują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy w drodze blokady dopaminergicznej. Stężenia prolaktyny u pacjentów otrzymujących sertyndol pozostawały w granicy normy, zarówno w krótkookresowych badaniach jak i podczas dłuższego leczenia (1 rok). Po wprowadzeniu sertyndolu do obrotu obserwowano jednak przypadki hiperprolaktynemii i objawy wywołane przez prolaktynę.
- Sertyndol nie działa na receptory muskarynowe i receptory histaminowe H1. Potwierdza to brak efektu przeciwcholinergicznego i uspokajającego związanego z działaniem na te receptory.

Dane o bezpieczeństwie:

- W badaniach klinicznych z zastosowaniem sertyndolu do działań niepożądanych istotnie różnych od obserwowanych podczas podawania placebo występujących u ponad 1% pacjentów zaliczano (wymienione poniżej wg zmniejszającej się częstości występowania): nieżyt lub niedrożność nosa, zaburzenia wytrysku (zmniejszona objętość ejakulatu), zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, hipotonię ortostatyczną, zwiększenie masy ciała, obrzęki obwodowe, duszność, parestezje oraz wydłużenie odstępu QT.
- Objawy pozapiramidowe

Odsetek pacjentów leczonych sertyndolem, zgłaszających występowanie objawów pozapiramidowych, był podobny jak u pacjentów otrzymujących placebo. Ponadto w badaniach klinicznych z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo, liczba pacjentów leczonych sertyndolem, którzy wymagali leczenia z powodu objawów pozapiramidowych, była taka sama jak pacjentów otrzymujących placebo. Niektóre z niepożądanych reakcji na lek występują na początku leczenia i ustępują w miarę jego kontynuacji, np. hipotonia ortostatyczna.

Przedawkowanie

- Doświadczenie związane z ostrym przedawkowaniem sertyndolu jest ograniczone. Występowały przypadki śmiertelne. Jednak pacjenci, którzy przyjęli, jak się szacuje, dawki do 840 mg, powrócili do zdrowia bez następstw. Zgodnie z doniesieniami, objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przedawkowania były: senność, niewyraźna mowa, częstoskurcz, niedociśnienie tętnicze i przemijające wydłużenie odstępu QT. Obserwowano przypadki torsade de pointes, często wtedy, gdy w skojarzeniu stosowano inne leki o znanym działaniu wywołującym ten rodzaj częstoskurczu komorowego.
- Leczenie

W przypadku ostrego przedawkowania należy zapewnić drożność dróg oddechowych i dostateczną podaż tlenu. Należy natychmiast rozpocząć ciągłe monitorowanie EKG i objawów czynności życiowych. W przypadku wydłużenia odstępu QTc zaleca się monitorowanie stanu pacjenta do czasu normalizacji tego parametru. Należy pamiętać, że okres półtrwania sertyndolu wynosi od 2 do 4 dni. Należy zapewnić dostęp do żyły. Można rozważyć podanie węgla aktywowanego oraz środka przeczyszczającego. Należy pamiętać, że pacjent mógł przyjąć kilka leków. Nie ma swoistego antidotum dla sertyndolu, a leku nie można usunąć z organizmu za pomocą dializy. Zaleca się zatem odpowiednie leczenie podtrzymujące czynności organizmu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego i zapaści krążeniowej należy zastosować odpowiednie środki, takie jak dożylnie podawane płyny. W razie zastosowania sympatykomimetyków w celu poprawy czynności serca, należy zachować ostrożność podczas podawania adrenaliny i dopaminy, ponieważ stymulacja receptorów β -adrenergicznych w skojarzeniu z działaniem antagonistycznym sertyndolu w stosunku do receptorów α_1 może nasilić niedociśnienie tętnicze. W razie zastosowania leczenia przeciwaritmicznego, użycie takich leków, jak chinidyna, dyzopiramid i prokainamid stwarza teoretyczne zagrożenie addycyjnym (do działania sertyndolu) efektem wydłużenia odstępu QT. W przypadkach nasilonych objawów pozapiramidowych należy podać leki przeciwcholinergiczne. Do czasu ustąpienia objawów zaleca się ścisłą kontrolę lekarską i monitorowanie stanu pacjenta.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Układ krążenia

Badania kliniczne wykazały, że sertyndol powoduje wydłużenie odstępu QT w większym stopniu niż inne leki przeciwpsychotyczne. Średnie wydłużenie odstępu QT jest większe podczas podawania dawek w górnej granicy zalecanego zakresu dawkowania (20 mg i 24 mg). Wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) podczas stosowania pewnych leków wiąże się z możliwością wywołania przez nie zaburzeń rytmu serca typu torsade de pointes (TdP) (potencjalnie śmiertelnego częstoskurczu komorowego z nieregularną akcją komór) i nagłego zgonu. Jednakże na podstawie danych klinicznych i przedklinicznych nie można stwierdzić, czy sertyndol silniej wywołuje niemiarowość niż inne leki przeciwpsychotyczne. Sertyndol należy zatem stosować wyłącznie u pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego spośród innych leków przeciwpsychotycznych.

Ryzyko wydłużenia odstępu QT jest zwiększone u pacjentów, którzy równocześnie przyjmują leki powodujące wydłużenie odstępu QT lub hamujące metabolizm sertyndolu. Przed rozpoczęciem leczenia sertyndolem należy oznaczyć stężenie potasu i magnezu w surowicy u pacjentów zagrożonych istotnymi zaburzeniami elektrolitowymi. Przed rozpoczęciem leczenia należy skorygować małe stężenie potasu i magnezu w surowicy. Zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy u pacjentów, u których występują wymioty, biegunka, leczonych diuretykami powodującymi ubytek potasu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami elektrolitowymi. Ponieważ sertyndol blokuje receptory α_1 , w początkowym okresie ustalania dawki mogą wystąpić objawy hipotonii ortostatycznej.

- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

U pacjentów poddanych leczeniu lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Ponieważ u osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często stwierdza się obecność nabytych czynników ryzyka rozwoju występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, przed i w trakcie leczenia z zastosowaniem sertyndolu należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby i podjąć działania prewencyjne. Leki przeciwpsychotyczne mogą hamować działanie agonistów dopaminy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sertyndolu u pacjentów z chorobą Parkinsona. Niektóre leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), takie jak fluoksetyna i paroksetyna, które wywierają silne działanie hamujące na CYP2D6, mogą powodować dwu-trzykrotne zwiększenie stężenia sertyndolu w osoczu. Sertyndol można stosować w skojarzeniu z tymi lekami przy zachowaniu szczególnej ostrożności i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają zagrożenia. Wymagane może być zastosowanie sertyndolu w mniejszej dawce podtrzymującej oraz konieczne jest monitorowanie zapisu EKG przed ustaleniem dawki i po jego dokonaniu. Należy zachować ostrożność, stosując sertyndol u pacjentów ze stwierdzonym wolnym metabolizmem przy udziale CYP2D6. Podczas leczenia sertyndolem bardzo rzadko donoszono o hiperglikemii lub zaostrzeniu istniejącej wcześniej cukrzycy. Zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów z cukrzycą oraz takich, u których występują czynniki ryzyka predysponujące do jej rozwoju.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Serdolect nie jest zarejestrowany w leczeniu psychoz związanych z otępieniem i/lub zaburzeń zachowania, a także nie jest zalecany do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo prowadzonych w grupie pacjentów z otępieniem, przyjmujących pewne atypowe leki przeciwpsychotyczne zaobserwowano około 3-krotny wzrost ryzyka mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka takich działań niepożądanych w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub u innych grup pacjentów. Należy zachować ostrożność podając Serdolect pacjentom z czynnikami ryzyka predysponującymi do udaru. W związku ze zwiększonym ryzykiem poważnej choroby sercowo-naczyniowej u ludzi w podeszłym wieku, sertyndol u pacjentów powyżej 65 lat powinien być stosowany tylko z zachowaniem ostrożności. Leczenie sertyndolem powinno być rozpoczynane po dokładnym badaniu układu sercowo-naczyniowego.

- Zwiększona śmiertelność u osób w podeszłym wieku z otępieniem

Wyniki dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały niewielki wzrost ryzyka zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem przyjmujących leki przeciwpsychotyczne w porównaniu z pacjentami nie leczonymi tymi lekami. Dane są niewystarczające aby jednoznacznie oszacować ryzyko, a przyczyna tego zwiększonego ryzyka nie jest znana.

- Sertyndol nie jest wskazany do leczenia zaburzeń zachowania związanych z otępieniem.

- Zaburzenie czynności wątroby

Pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby należy poddać dokładnej obserwacji. Wskazane jest wolniejsze ustalanie dawki i stosowanie mniejszej dawki podtrzymującej.

- Późne dyskinezy

Sądzi się, że późne dyskinezy są spowodowane nadwrażliwością receptorów dopaminergicznych zwojów podstawy mózgu w wyniku przewlekłej blokady receptorów przez leki przeciwpsychotyczne. Podczas leczenia sertyndolem w ramach badań klinicznych stwierdzano małą (w porównaniu do placebo) częstość występowania objawów pozapiramidowych. Długotrwałe stosowanie leków przeciwpsychotycznych (zwłaszcza w dużych dawkach) wiąże się jednak z zagrożeniem wystąpienia późnych dyskinez. W razie pojawienia się objawów przedmiotowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.

- Napady padaczkowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania sertyndolu pacjentom z napadami padaczkowymi w wywiadzie.

- Złośliwy zespół neuroleptyczny

W związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych informowano o występowaniu grożącego zgonem zespołu objawów, tzw. złośliwego zespołu neuroleptycznego (ZZN). Leczenie ZZN polega m.in. na natychmiastowym odstawieniu leków przeciwpsychotycznych.

- Odstawienie

Po nagłym zaprzestaniu stosowania leków przeciwpsychotycznych informowano o występowaniu ostrych objawów odstawiennych, takich jak nudności, wymioty, pocenie się i bezsenność. Opisywano również nawroty objawów psychotycznych oraz pojawienie się zaburzeń - ruchów mimowolnych (akatyzyja, dystonia i dyskineza). Zaleca się zatem stopniowe odstawianie leku.

4.8. zyprazydon (p.o.)

ZYPSILA

Zyprazydon stosowany jest w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Zyprazydon stosowany jest w leczeniu maniakalnych i mieszanych epizodów o umiarkowanej ciężkości w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat (skuteczność produktu leczniczego w zapobieganiu nawrotom epizodów choroby dwubiegunowej nie została ustalona).

Właściwości farmakologiczne:

- Zyprazydon wykazuje duże powinowactwo do receptorów dopaminergicznych typu 2 (D2) i wyraźnie większe powinowactwo do receptorów serotonergicznym typu 2A (5HT2A). 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 40 mg blokada receptorów była większa niż 80% dla receptorów serotonergicznym typu 2A i większa niż 50% dla receptorów typu 2 (D2), przy użyciu tomografii pozytonowej emisyjnej (PET). Zyprazydon działa także na receptory serotonergiczne 5HT2C, 5HT1D i 5HT1A, przy czym jego powinowactwo do miejsc wiążących tych receptorów jest równe lub większe od powinowactwa do receptora typu D2. Zyprazydon wykazuje umiarkowane powinowactwo do neuronalnych transporterów serotoniny i norepinefryny oraz do receptorów histaminowych typu H(1) i receptorów typu alfa(1). Nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych typu M(1).
- Zyprazydon wykazywał działanie antagonistyczne zarówno w stosunku do receptorów serotonergicznym 5HT2A, jak i receptorów dopaminergicznych D2. Uważa się, że działanie przeciwpsychotyczne jest częściowo spowodowane skojarzeniem powyższych aktywności antagonistycznych. Zyprazydon jest również silnym antagonistą receptorów 5HT2C i 5HT1D oraz receptora 5HT1A oraz czynnikiem hamującym wychwyt zwrotny serotoniny i norepinefryny w synapsach.

Dane o bezpieczeństwie:

- Zyprazydon do stosowania doustnego podawano w badaniu klinicznym około 6500 dorosłym pacjentom. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych leczenia schizofrenii były bezsenność, senność, ból głowy oraz pobudzenie.

Przedawkowanie

- Istnieje niewiele informacji na temat przedawkowania zyprazydonu. Największa potwierdzona jednorazowo przyjęta dawka zyprazydonu wynosiła 12 800 mg. W przypadku tym wystąpiły objawy zespołu pozapiramidowego i odstępu QT 446 ms (bez następstw sercowych). Najczęstsze obserwowane objawy przedawkowania to zespół pozapiramidowy, senność, drżenie i niepokój. Możliwość obniżenia świadomości, napadów drgawkowych lub reakcji dystonicznych głowy i szyi po przedawkowaniu produktu leczniczego może stwarzać ryzyko aspiracji ciała obcego z wywołaniem wymiotów. W takiej sytuacji należy natychmiast podjąć monitorowanie układu krążenia i ciągle monitorowanie EKG, aby wykryć ewentualne arytmie. Nie istnieje swoiste antidotum przeciw zatruciu zyprazydonem.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Aby stwierdzić, czy leczenie zyprazydonem jest zalecane dla pacjenta, należy zapoznać się z historią jego chorób, w tym również historią chorób w rodzinie, oraz z obecnym stanem jego zdrowia.
- Odstęp QT
- Zyprazydon powoduje łagodne do umiarkowanego wydłużenie odstępu QT, proporcjonalne do wielkości dawki. Zyprazydonu nie należy podawać razem z lekami wydłużającymi odstępn QT. Zaleca się ostrożność u pacjentów ze znaczną bradykardią. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko wystąpienia arytmii złośliwych, więc przed rozpoczęciem leczenia zyprazydonem należy te zaburzenia wyrównać. U pacjentów ze stabilną chorobą serca, przed rozpoczęciem leczenia, należy rozważyć wykonanie badania EKG. Jeśli w trakcie leczenia pojawiają się objawy wskazujące na zaburzenia rytmu serca, takie jak kołatanie serca, zawroty głowy czy omdlenia, należy rozważyć, czy nie wystąpiła złośliwa arytmia i monitorować czynność serca, także poprzez badanie EKG. W wypadku wydłużenia odstępu QTc >500 ms zaleca się zaprzestanie leczenia. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki torsade de pointes u pacjentów z wielorakimi zakłócającymi czynnikami ryzyka stosujących zyprazydon.
- Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania zyprazydonu w leczeniu schizofrenii u dzieci i młodzieży.
- Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. neuroleptic malignant syndrome, NMS)
NMS jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym również zyprazydonu. W razie wystąpienia zespołu NMS należy natychmiast zaprzestać podawania leków przeciwpsychotycznych.
- Ciężkie skórne działania niepożądane
W związku z ekspozycją na zyprazydon zgłaszano przypadki wystąpienia osutki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). DRESS jest to jednoczesne wystąpienie trzech lub więcej z następujących objawów: reakcja skórna (taka jak wysypka lub złuszczone zapalenie skóry), eozynofilia, gorączka, limfadenopatia 4 oraz jednego lub więcej powikłań układowych, takich jak zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia. W związku z ekspozycją na zyprazydon zgłaszano również występowanie innych ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry, takich jak zespół Stevensa-Johnsona. Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry w niektórych przypadkach mogą prowadzić do zgonu. W przypadku ich wystąpienia, należy przerwać stosowanie zyprazydonu.
- Dyskinezy późne
Zyprazydon przyjmowany przez długi czas może wywołać dyskinezy późne oraz inne późne zaburzenia pozapiramidowe. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym tego typu objawy występują szczególnie często. Częstość występowania zwiększa się zależnie od długości leczenia i wieku pacjenta. Jeśli pojawiają się objawy wskazujące na dyskinezę późną, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia zyprazydonem.
- Upadki
Zyprazydon może powodować senność, zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia chodu, co może prowadzić do upadków. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka i rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (np. pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni).

- **Napad drgawkowy**

Zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie leczenia pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawkowe.
- **Zaburzenia czynności wątroby**

Brak doświadczenia ze stosowaniem zyprazydonu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. W tej grupie pacjentów produkt leczniczy należy stosować ostrożnie.
- **Zwiększone ryzyko zdarzeń mózgowo-naczyniowych u pacjentów z otępieniem**

Około trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń mózgowo-naczyniowych zaobserwowano podczas klinicznych prób kontrolowanych placebo przeprowadzanych losowo wśród pacjentów z demencją stosujących atypowe leki przeciwpsychotyczne. Mechanizm powodujący powstanie zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych oraz dla innych grup pacjentów. Zyprazydon należy stosować ze szczególną ostrożnością w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.
- **Zwiększenie śmiertelności u pacjentów w wieku podeszłym z otępieniem**

Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały, że u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali leki przeciwpsychotyczne występowało nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu i (lub) potencjalnych niepożądanych zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w porównaniu z grupą nieleczoną. Brak wystarczających danych, aby jednoznacznie ustalić skalę tego ryzyka. Przyczyna zwiększonego ryzyka nie jest znana. Zyprazydon nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu psychoz rozwijających się na tle demencji.
- **Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. VTE)**

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka tej choroby. Z tego względu przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia zyprazydonem należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze.
- **Priapizm**

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym zyprazydonu, opisywano przypadki priapizmu. To działanie niepożądane, tak jak to jest w przypadku innych leków psychotropowych, nie wydaje się zależne od dawki i nie jest skorelowane z czasem trwania leczenia.
- **Hiperprolaktynemia**

Tak jak w przypadku innych leków, antagonistów receptorów dopaminowych D2, zyprazydon może zwiększać stężenie prolaktyny. Podczas stosowania leków zwiększających stężenie prolaktyny opisywano takie zaburzenia, jak: mlekotok, brak miesiączki, ginekomastia oraz impotencja. Długo utrzymująca się hiperprolaktynemia, kiedy towarzyszy jej niedoczynność gonad, może prowadzić do zmniejszenia gęstości mineralnej kości i zwiększenia ryzyka złamań.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach, w dniu 7 grudnia 2023 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP), <http://www.psychiatria.org.pl/>
- europejskie:
 - European Federation of Neurological Association (EFNA), www.efna.net
 - European Psychiatric Association (EPA), <https://www.europsy.net/>
 - Federation of European Neuroscience Societies (FENS), <https://www.fens.org/>
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
 - Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>
- zagraniczne:
 - American Psychiatric Association (APA), <https://www.psychiatry.org/>
 - British Association for Psychopharmacology (BAP), <https://www.bap.org.uk/guidelines>
 - The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/guidance>
 - New Zealand Guidelines Group, <http://www.health.govt.nz/>
 - World Federation of Societies of Biological Psychiatry, <http://www.wfsbp.org/home.html>
 - World Psychiatric Association, <http://www.wpanet.org/>
 - National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>
 - Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>

Wykorzystano słowa kluczowe związane z następującymi stanami klinicznymi:

- zaburzenia schizotypowe; zaburzenia urojeniowe; zaburzenia psychotyczne; zaburzenia schizoafektywne; psychoza nieorganiczna.

Odnalezione wytyczne ograniczono do aktualnych wytycznych, rozumianych jako opublikowane lub zrewidowane nie wcześniej niż przed 2018 rokiem.

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na to, że leczenie pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi **należy dobrać indywidualnie**, z uwzględnieniem występujących objawów, obecnego stanu zdrowia fizycznego, preferencji pacjenta oraz możliwych działań niepożądanych leków.

Żadne z odnalezionych wytycznych **nie wskazują określonej kolejności stosowania leków przeciwpsychotycznych** – początkowo dobrany lek, w najniższej możliwej dawce terapeutycznej, należy stosować co najmniej 4 tygodnie (o ile nie wystąpią istotne działania niepożądane), prowadząc w tym czasie obserwację działania leku i ewentualnych działań niepożądanych (np. metabolicznych, sercowo-naczyniowych).

Razem z leczeniem farmakologicznym zalecane jest stosowanie interwencji psychospołecznych (dobranych odpowiednio do zapotrzebowania chorego, np. psychoterapia, terapia rodzinna, pomoc w pracy).

W zależności od indywidualnej oceny można zmienić dawkowanie dotychczas stosowanego leku lub lek, jednak istotne jest ustalenie czy pacjent stosuje się do zaleceń (np. regularność przyjmowania leków).

Dodatkowo na stronie Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrii odnaleziono komunikat² dotyczący Oficjalnej Rekomendacji APA, stanowisko w sprawie wykorzystania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji

- Problem:

Pomimo mocnych dowodów klinicznych i trwających badań, skuteczne metody leczenia zaburzeń ze spektrum psychozy (zaburzenia psychotyczne, urojenia, psychozy) za pomocą leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji nie zawsze są dostępne jako metody leczenia pierwszego rzutu. Obecny **brak dostępu do skutecznych i opartych na dowodach terapii ma** negatywny wpływ na wyniki kliniczne, zdrowie publiczne i finansowanie opieki zdrowotnej. Niniejsze stanowisko opracowano na podstawie przeglądu dotychczasowych dowodów i w celu ustalenia konsensusu APA w tej kwestii.

- Stanowisko APA:

Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy, naszym zdaniem należy udostępnić **wszystkie leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, inne niż klozapina, jako leki pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń psychotycznych** we wszystkich systemach opieki.

Należy udostępnić **klozapinę pacjentom z opornymi na leczenie zaburzeniami psychotycznymi**.

Dostęp do tych leków jest niezbędny dla wszystkich systemów opieki zdrowotnej oraz dla wszystkich publicznych i prywatnych ubezpieczycieli, w tym wszystkich zakładów zamkniętych o charakterze zakładów karnych i ośrodków młodzieżowych o charakterze zakładów poprawczych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2014 rewizja 2023 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wybrane zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być dokonany wspólnie między lekarzem a pacjentem, uwzględniając opinię bliskich/opiekunów chorego (o ile wyrazi na to zgodę). Należy omówić prawdopodobne korzyści i skutki uboczne każdego leku, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ metaboliczne (np. przyrost masy ciała, cukrzyca); ○ pozapiramidowe (np. akatyzja, dyskineza, dystonia); ○ sercowo-naczyniowe (np. wydłużenie odstępu QT); ○ hormonalne (np. wzrost prolaktyny w osoczu); ○ inne (np. nieprzyjemne doznania subiektywne). • Osobom z pierwszym epizodem psychozy należy zaoferować doustne leki przeciwpsychotyczne oraz interwencje psychologiczne (analogicznie przy zaostrzeniu i nawrocie psychozy). • Leczenie należy traktować jako indywidualną próbę terapeutyczną, należy uwzględnić następujące zagadnienia: <ul style="list-style-type: none"> ○ omówić i odnotować działania niepożądane, jakie pacjent jest skłonny zaakceptować; ○ odnotować wskazania i oczekiwane korzyści i zagrożenia związane z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz przewidywany czas zmiany objawów i oczekiwanych efektów; ○ leczenie należy rozpocząć od najniższych dawek terapeutycznych i zwiększać powoli w razie potrzeby, zgodnie z ChPL; ○ uzasadnić i odnotować powody podania dawek wykraczających poza zakresy z ChPL; ○ odnotować powody kontynuacji, zmiany lub przerwania leczenia oraz efekty takich działań; ○ ocenić działanie leku w optymalnej dawce po 4-6 tygodniach. • Nie należy stosować nasycającej dawki leków przeciwpsychotycznych. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych nie podano</i></p>

² Position Statement on Second Generation Antipsychotic Medications

<https://www.psychiatry.org/getattachment/62d56e3f-7b3b-49bb-9c40-6faaf3e63ac7/Position-Second-Generation-Antipsychotic-Medications.pdf>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BAP 2019 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wybrane zalecenia dot. epizodu psychiatrycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien opierać się na tych samych kryteriach, co dla pierwszego epizodu, ale dodatkowo powinien uwzględniać: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Dowlone preferencje pacjenta dotyczące dowolnego leku przeciwpsychotycznego. (S) ◦ Wcześniejsze doświadczenia pacjenta z poszczególnymi lekami przeciwpsychotycznymi pod względem łagodzenia objawów i skutków ubocznych, w tym awersyjnych doświadczeń subiektywnych. (S) • Należy przeprowadzić ocenę wybranego leku przeciwpsychotycznego pod względem dawkowania, czasu trwania (do 4 tygodni przy optymalnym dawkowaniu) i przestrzegania zaleceń lekarskich. (A) • Dawkę leku przeciwpsychotycznego należy dostosowywać w zależności od działań niepożądanych i skuteczności. (S) • W przypadku rozpoczynania leczenia przeciwpsychotycznymi lekami, których wcześniej nie przepisywano pacjentowi, dawka początkowa powinna znajdować się w dolnej granicy dozwolonego zakresu i powoli zwiększać, jeśli jest to konieczne, do optymalnego zakresu dla tego leku i nie przekraczać maksymalnej dawki podanej w ChPL. (S) • Początkowy schemat dawkowania leków przeciwpsychotycznych, w tym szybkość dostosowywania dawki, powinien być zgodny z zaleceniami ChPL. (B) • Uzasadnienie przepisanych dawek leków przeciwpsychotycznych wykraczających poza zakres podany w ChPL powinno być udokumentowane w dokumentacji klinicznej. (S) • Skojarzone leki przeciwpsychotyczne nie powinny być rutynowo przepisywane, z wyjątkiem krótkich okresów zmiany jednego leku przeciwpsychotycznego na inny. (B) • Rozpoznana schizofrenia wymaga ciągłego leczenia podtrzymującego dawkami leków przeciwpsychotycznych w ustalonym zakresie. Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być zgodny z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi pierwszego epizodu schizofrenii, ale w przypadku każdego pacjenta należy również wziąć pod uwagę następujące kwestie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ wcześniejsza odpowiedź na leczenie, ◦ doświadczenie skutków ubocznych, ◦ poziom przestrzegania zaleceń i przyjmowania leków, ◦ współistniejąca choroba fizyczna. (S) • Podobnie jak w przypadku leczenia doraźnego, każda recepta na podtrzymujący lek przeciwpsychotyczny powinna być indywidualną próbą. (S) • Schemat doustnych leków przeciwpsychotycznych powinien być tak prosty, jak to możliwe, zarówno pod względem liczby przyjmowanych tabletek, jak i liczby przyjmowanych dziennie. (S) • Przed rozważeniem zmiany leku przeciwpsychotycznego należy zoptymalizować obecnie stosowany lek przeciwpsychotyczny i przeprowadzić odpowiednią ocenę pod względem dawkowania, czasu trwania i przestrzegania zaleceń. (S) • Plan opieki powinien uwzględniać możliwe do poprawy czynniki ryzyka nawrotu, takie jak współistniejące zażywanie substancji, słabe przestrzeganie zaleceń i krytyczne środowisko. (S) • Każde zmniejszenie dawki leków przeciwpsychotycznych powinno być ostrożne i ściśle monitorowane, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko nawrotu. (S) • Należy unikać okresowego, ukierunkowanego leczenia z użyciem leków przeciwpsychotycznych. (B) • Preparaty przeciwpsychotyczne typu depot należy rozważyć, gdy potrzeba monitorowania przestrzegania zaleceń lekarskich jest priorytetem w planie opieki lub jeśli pacjent preferuje wygodę takiego podejścia. (B) • Wszędzie tam, gdzie to możliwe, lekarz przepisujący powinien wspólnie z pacjentem uzgodnić wybór i pożądane wyniki leczenia farmakologicznego oraz sposób ich osiągnięcia. (S) • Skuteczność leków powinna być monitorowana, a każde zidentyfikowane działanie niepożądane powinno być odpowiednio aktywnie zarządzane. (S) • Obecnie najlepszą strategią farmakologiczną postępowania z zaburzeniami funkcji poznawczych w schizofrenii jest zapewnienie pacjentowi stosowania najniższej skutecznej dawki leku przeciwpsychotycznego. (B) <p><i>Siła rekomendacji:</i> A. bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I; B. bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II lub ekstrapolowanego zalecenia z dowodów kategorii I;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>C. bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii III lub ekstrapolowanej rekomendacji z dowodów kategorii I lub II;</i></p> <p><i>D. bezpośrednio oparte na dowodach kategorii IV lub zaleceniu ekstrapolowanym na dowodach kategorii I, II lub III;</i></p> <p><i>S. standard dobrej praktyki</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I. dowody z dużych reprezentatywnych próbek populacji;</i></p> <p><i>IIa. dowody z małych, dobrze zaprojektowanych, ale niekoniecznie reprezentatywnych próbek;</i></p> <p><i>IIb. dowody z badań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;</i></p> <p><i>III. dowody z badań niereprezentatywnych, opisy przypadków;</i></p> <p><i>IV. dowody z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów</i></p>
<p>SIGN 2013 rewizja 2016 (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wybrane zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze i pacjenci powinni współpracować, aby dobrać najlepszy lek i najniższą skuteczną dawkę. Należy uwzględnić potencjalne korzyści i możliwe działania niepożądane. (S) • Leczenie przeciwpsychotyczne po pierwszym epizodzie powinno być kontynuowane przez co najmniej dwa tygodnie, chyba że wystąpią istotne problemy z tolerancją leku. Ocena dawki i odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona na wczesnym etapie leczenia. (D) • W przypadku słabej odpowiedzi na lek, przed stwierdzeniem braku skuteczności, należy sprawdzić poziom przestrzegania zaleceń i równoczesnego przyjmowania używek. (D) • W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach, pomimo optymalizacji dawki, należy rozważyć zmianę leku przeciwpsychotycznego. (D) • W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie, należy ją ponownie ocenić po 8 tygodniach, chyba że występują znaczne działania niepożądane. (D) • U osób w pierwszym epizodzie schizofrenii, należy stosować minimalną skuteczną dawkę leków przeciwpsychotycznych I lub II generacji. (D) • Po remisji pierwszego epizodu schizofrenii leczenie podtrzymujące lekami przeciwpsychotycznymi powinno trwać co najmniej 18 miesięcy. (D) <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A. przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT poziomu 1⁺⁺, dowody poziomu 1⁺;</i></p> <p><i>B. dowody poziomu 2⁺⁺ oraz ekstrapolowane z badań poziomu 1⁺⁺ lub 1⁺;</i></p> <p><i>C. dowody poziomu 2⁺ oraz ekstrapolowane z badań poziomu 2⁺⁺;</i></p> <p><i>D. dowody poziomu 3 i 4 oraz ekstrapolowane z badań poziomu 2⁺;</i></p> <p><i>S. rekomendowana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym zespołu opracowującego wytyczne</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>1⁺⁺ wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego;</i></p> <p><i>1⁺ dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego;</i></p> <p><i>1⁺ metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego;</i></p> <p><i>2⁺⁺ wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy;</i></p> <p><i>2⁺ dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu oraz wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy;</i></p> <p><i>2⁺ badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu oraz znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy;</i></p> <p><i>3 opisy przypadków, serie przypadków;</i></p> <p><i>4 opinia ekspercka</i></p>

APA – American Psychiatric Association; **BAP** – British Association for Psychopharmacology; **ChPL** – charakterystyka produktu leczniczego; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **RCT** – badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial); **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

6. Dowody naukowe

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych najwyższej jakości - PS i RCT dotyczących wykorzystania ocenianych neuroleptyków we wskazaniach obejmujących zaburzenia psychiatryczne rozpoznawane jako F21-F29, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12 grudnia 2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 1 niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi innymi niż w przebiegu schizofrenii lub choroby afektywnej dwubiegunowej F21 – Zaburzenie schizotypowe; F22 – Uporczywe zaburzenia urojeniowe; F23 – Ostre i przemijające zaburzenia psychiatryczne; F24 – Indukowane zaburzenie urojeniowe; F25 – Zaburzenia schizoafektywne; F28 – Inne nieorganiczne zaburzenia psychiatryczne; F29 – Nieokreślona psychoza nieorganiczna	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	amisulpryd, aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon, sertyndol, paliperidon	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności (z uwzględnieniem skuteczności praktycznej w rodzaju RWD/RWE) i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: • przeglądy systematyczne/metaanalizy artykuły poglądowe, mogące mieć istotne znaczenie dla oceny technologii medycznej lub analizowanego problemu zdrowotnego	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji, które po weryfikacji treści zostały uznane za nie mające znamion dowodu odpowiedniej jakości informacji
Inne	publikacje w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim publikacja nie wcześniej niż przed 2018 rokiem	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych • publikacje w językach innych niż polski i angielski

W wyniku przeprowadzonego obecnie przeglądu odnaleziono spełniające kryteria włączenia badania:

- pięć przeglądów systematycznych z metaanalizą **Munoz-Negro 2020, Yee 2022, Miola 2020, Huang 2022, Lian 2022**;
- jeden przegląd literatury **Kyle 2020**;
- cztery randomizowane próby kliniczne: **OPTiMiSE (Kahn 2018), PAFIP (Gómez-Revuelta 2020, Garrido-Sanchez 2022), ATLAS (Howard 2018a via Cochrane; Howard 2018b), NCT01193153 (Fu 2018), BeSt InTro (Johnsen 2020), TEOSS (Taylor 2021)**;

6.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszej analizy włączono doniesienia z różnego stopnia wiarygodności:

- przeglądy systematyczne z metaanalizami
 - Munoz-Negro 2020
 - badania oceniające odpowiedź na leczenie w zaburzeniach urojeniowych, w których podano informację, że do oceny odpowiedzi na leczenie stosowano skale oceniane przez klinicystę
 - porównanie leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (FGA) z lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji (SGA)
 - liczebność ramion: 437 / 318
 - punkty końcowe: odpowiedź na leczenie
 - Yee 2022
 - dotyczący RCT dla skuteczności i tolerancji dowolnego leku przeciwpsychotycznego u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 19 lat z rozpoznanymi przez klinicystę zaburzeniami ze spektrum schizofrenii, w tym schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi i schizofrenopodobnymi
 - olanzapina, risperidon, klozapina, halopridol i kwetiapina, aripiprazol, amisulpryd, lurasydol, molindon, paliperydon, i zyprazydon
 - liczebność ramion: 15 RCT z leczeniem krótkoterminowym 2 208 uczestników, 10 RCT dotyczących długoterminowego leczenia 1 366 uczestników
 - punkty końcowe: zmiana całkowitych wyników w skali PANSS lub krótkiej skali oceny psychiatrycznej (BPRS), wystąpienie wczesnego przerywania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi
 - Miola 2020
 - RCT ze stosowaniem aripiprazolu u pacjentów dotkniętych zaburzeniami urojeniowymi
 - aripiprazol
 - liczebność ramion: 21
 - punkty końcowe: poprawa kliniczna, działania niepożądane
 - Huang 2022
 - RCT, pacjenci w wieku powyżej 16 lat, u których na podstawie jakiegokolwiek diagnozy rozpoznano schizofrenię lub zaburzenia pokrewne, w tym zaburzenie schizofrenopodobne, zaburzenie schizoafektywne i zaburzenia urojeniowe, i którzy mają katatonię (niezależnie od definicji w badaniu) udokumentowaną jako objaw, podtyp, modyfikator lub specyfikator
 - rysperydon / EW
 - liczebność ramion: 14
 - punkty końcowe: wyniki w skali objawów katatonicznych i pozytywnych
 - Lian 2022
 - ocena skuteczności leków przeciwpsychotycznych w postaci iniekcji o przedłużonym uwalnianiu (LAI, ang. long acting injectable) pierwszej i drugiej generacji u pacjentów we wczesnym stadium psychozy
 - rysperydon / palmitynian paliperydonu / dekanian flufenazyny / dekanian flupentyksolu / aripiprazol
 - liczebność ramion: 33 badania: 8 RCT, 4 analizy post hoc, 2 opisy przypadków i 19 badań obserwacyjnych (naturalistycznych)

- punkty końcowe: zdarzenia niepożądane (AE), wskaźniki przerwania leczenia, wskaźniki nawrotów, wskaźniki przestrzegania zaleceń, złagodzenie objawów, ponowna hospitalizacja i zmiany poznawcze
- przegląd literatury
 - Kyle 2020
 - zastosowanie neuroleptyków w leczeniu objawów psychotycznych w chorobie Parkinsona (DP) i otępieniu z ciałami Lewy'ego (DLB).
 - klozapina / kwetiapina / primawanseryna / inne / inhibitory cholinesterazy
- badania randomizowane
 - Kahn 2018
 - pacjenci w pierwszym epizodzie schizofrenii lub zaburzeń ze spektrum schizofrenii
 - amisulpryd / olanzapina / klozapina
 - liczebność: 371 / 39 / 28
 - punkty końcowe: liczba pacjentów, którzy osiągnęli remisję objawów podczas końcowych wizyt fazy 1, 2 i 3
 - Gómez-Revuelta 2020
 - pacjenci z pierwszym epizodem psychozy
 - olanzapina / rysperydon / haloperidol / aripiprazol / zyprazydon / kwetiapina
 - liczebność ramion: 55 / 63 / 56 / 78 / 62 / 62
 - punkty końcowe: wskaźnik przerwania leczenia oraz czas do przerwania leczenia
 - Garrido-Sanchez 2022
 - pacjenci z rozpoznaniem krótkotrwałego zaburzenia psychotycznego, zaburzenia schizofrenopodobnego, schizofrenii, zaburzenia psychotycznego nieokreślonego inaczej (NOS) lub zaburzenia schizoafektywnego
 - aripiprazol / rysperydon
 - liczebność ramion: 136 / 130
 - punkty końcowe: wskaźnik przerwania leczenia oraz czas do przerwania leczenia
 - Howard 2018
 - pacjenci z diagnozą psychozy zbliżonej do schizofrenii o bardzo późnym początku
 - amisulpryd-amisulpryd / PLC-amisulpryd / amisulpryd-PLC
 - liczebność ramion: 30 / 36 / 35
 - punkty końcowe: skuteczność i tolerancja doustnego amisulprydu; wpływ kontynuacji terapii amisulprydem w porównaniu z odstawieniem leczenia na placebo
 - Taylor 2022
 - pacjenci w wieku 8 – 19 lat z wczesnymi zaburzeniami ze spektrum schizofrenii
 - molindon / rysperydon / olanzapina
 - liczebność ramion: 40 / 41 / 35
 - punkty końcowe: czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej, zdefiniowanej jako czas od rozpoczęcia leczenia do momentu osiągnięcia wyniku w skali CGI-I wynoszącego 1 („bardzo duża poprawa”) lub 2 („znaczną poprawa”), która utrzymywała się do 8. tygodnia

6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.3.1. Huang 2022

Przegląd systematyczny RCT, które opisano jako podwójnie zaślepienie, wykluczono badania quasi-randomizowane, takie jak te, w których interwencje przydzielane są na kolejne dni tygodnia. W przypadku osób otrzymujących dodatkowo, jednoczesne leczenie (np. benzodiazepiny, memantynę) w skojarzeniu z lekami przeciwpsychotycznymi, uwzględniono dane tylko wtedy, gdy leczenie wspomagające było równomiernie rozłożone pomiędzy grupami i tylko leki przeciwpsychotyczne zostały randomizowane, aby uniknąć braku równowagi między grupami leczenia. Populację docelową stanowili pacjenci w wieku powyżej 16 lat, u których na podstawie jakiegokolwiek diagnozy rozpoznano schizofrenię lub zaburzenia pokrewne, w tym zaburzenie schizofrenopodobne, zaburzenie schizoafektywne i zaburzenia urojeniowe, i którzy mają katatonię (niezależnie od definicji w badaniu) udokumentowaną jako objaw, podtyp, modyfikator lub specyfikator. Zwrócono uwagę, że nie ma jednoznacznych dowodów na to, że psychozy schizofrenopodobne są spowodowane zasadniczo różnymi procesami chorobowymi lub wymagają innego podejścia do leczenia.

W pierwotnym przeszukaniu rejestru Cochrane Schizophrenia Group Study-Based Register of Trials (7 grudnia 2018 r.) znaleziono 52 rekordy dotyczące badań, które były potencjalnie istotne. Podczas kolejnego wyszukiwania przeprowadzonego 19 września 2021 r. nie znaleziono nowych rekordów. Brak badań w toku lub oczekujących na klasyfikację. Do analizy włączono **jedno badanie**.

W tym badaniu uczestniczyło 68 nieleczonych wcześniej pacjentów hospitalizowanych z „nieafektywną katatonią funkcjonalną”. Rozpoznanie kliniczne opierało się na ICD-10. Do badania włączono 18 pacjentów, którzy nie zareagowali na próbę podawania lorazepamu (6 do 8 mg/dobę doustnie lub dożylnie przez maksymalnie pięć dni) i u których wystąpiły co najmniej dwa pozostałe objawy katatonii. Wykluczono 4 z „katonią depresyjną”, pozostawiając do randomizacji 9 chorych na schizofrenię i **5 z psychozą nieokreśloną**. U żadnego pacjenta nie występowała organiczna przyczyna ani wcześniejsze leczenie za pomocą EW. Średni wiek \pm SD próbki wyniósł $23,8 \pm 4,1$ lat (zakres od 20 do 47 lat). W grupie otrzymującej rysperydon pacjenci otrzymywali doustnie rysperydon w dawkach dwa razy dziennie, zaczynając od 2 mg na dzień, które następnie zwiększano do 4-6 mg w ciągu dwóch do czterech dni (N = 6). Oprócz risperidonu trzy razy w tygodniu podawano pozorowaną EW z zastosowaniem dożylnego tiopentonu (4 mg/kg masy ciała).

Odnalezione badanie sugeruje, że rysperydon może poprawiać wyniki w skali objawów katatonicznych i pozytywnych u osób z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii i objawami katatonicznymi, ale EW może skutkować większą poprawą w ciągu pierwszych trzech tygodni leczenia. Ze względu na małą wielkość próby, niedociągnięcia metodologiczne i krótki czas trwania badania, a także ryzyko błędu systematycznego, jakość dowodów pochodzących z tego przeglądu jest bardzo niskiej jakości. Nie zgłoszono żadnych przypadków złośliwego zespołu neuroleptycznego, ale nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia tego lub innych rzadkich zdarzeń niepożądanych w większych próbach populacji. Nadal konieczne są wysokiej jakości badania kliniczne, aby zróżnicować metody leczenia osób z objawami katatonii w zaburzeniach ze spektrum schizofrenii. Brak konsensusu co do psychopatologii katatonii pozostaje przeszkodą w zdefiniowaniu metod leczenia osób chorych na schizofrenię. Lepsze zrozumienie skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych może wyjaśnić sposób leczenia tego wyjątkowego podtypu schizofrenii.

6.3.2. Yee 2022

Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową dotyczący RCT dla skuteczności i tolerancji dowolnego leku przeciwpsychotycznego u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 19 lat z rozpoznanymi przez klinicystę zaburzeniami ze spektrum schizofrenii, w tym schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi i schizofrenopodobnymi. Pierwszorzędownym wynikiem skuteczności była zmiana całkowitych wyników w skali PANSS³ lub krótkiej skali oceny psychiatrycznej (BPRS). Głównym punktem końcowym dotyczącym tolerancji było wystąpienie wczesnego przerywania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi.

³ Positive and Negative Syndrome Scale

Wyszukano łącznie 1330 unikalnych pozycji. Spośród nich włączono 31 badań, z których 15 dotyczyło leczenia krótkotrwałego, 10 oceniało leczenie długoterminowe, kontynuację lub leczenie podtrzymujące, a 6 było badaniami jednoramiennymi. Uwzględnione publikacje opublikowano w latach 1996–2020.

W 15 RCT z leczeniem krótkoterminowym wzięło udział 2 208 uczestników (39,2% kobiet; mediana wieku 15,3 lat). Większość badań (11/15) obejmowała uczestników, u których zdiagnozowano schizofrenię; 4 dotyczyły zaburzeń ze spektrum schizofrenii, w tym zaburzeń schizoafektywnych lub schizofrenopodobnych. Mediana czasu trwania krótkotrwałego leczenia wyniosła 6,0 tygodni (zakres 6–12 tygodni). Lekami przeciwpsychotycznymi badanymi w kolejności od najczęściej do najrzadziej były: olanzapina (7 badań), risperidon (5), kłozapina (3), haloperidol (2) i kwetiapina (2), w pojedynczych badaniach aripiprazol, amisulpryd, lurazydon, molindon, paliperydon, i ziprazydon. Widoczna korzyść terapeutyczna na podstawie zmniejszenia łącznej punktacji w skali oceny objawów uszeregowanej w następujący sposób: kłozapina ($d = -1,35$; 95% CI, $-1,97$; $-0,73$), molindon ($d = -1,22$; 95% CI, $-1,68$; $-0,75$), olanzapina ($d = -1,12$; 95% CI, $-1,4$; $-0,81$) i rysperydon ($d = -0,93$; 95% CI, $-1,2$; $-0,63$). Aripiprazol, amisulpryd, lurazydon i kwetiapina miały średni efekt w stosunku do PBO, podczas gdy haloperidol, paliperydon i ziprazydon nie różniły się istotnie od PBO. W przypadku badań z kłozapiną (RR = 12,8) i haloperidolem (RR = 5,15) najczęściej odnotowano przerywanie leczenia z powodu działań niepożądanych. W bezpośrednich porównaniach w ramach NMA wykazano wyższość kłozapiny, molindonu i olanzapiny nad innymi terapiami. Jednakże kłozapina wiązała się ze znacznie większą liczbą przypadków przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych niż w przypadku rysperydonu czy lurazydonu.

CLZ	3.35 [0.64;17.6]	4.16 [0.95;18.1]	5.07* [1.09;23.7]	2.48 [0.54;11.4]	5.47 [0.55;53.9]	4.69 [0.41;53.7]	5.06 [0.55;46.2]	27.42 [3.22;234]	5.22 [0.15;177]	6.31 [0.64;62.4]	12.8* [1.85;88.1]
-0.13 [-0.81;0.54]	MOL	1.24 [0.50;3.08]	1.51 [0.58;3.93]	0.74 [0.21;2.65]	1.63 [0.23;11.5]	1.40 [0.17;11.7]	1.51 [0.23;9.73]	8.19 [1.38;48.5]	1.56 [0.06;42.9]	1.88 [0.27;13.3]	3.81 [0.83;17.4]
-0.22 [-0.77;0.32]	-0.09 [-0.50;0.32]	OLZ	1.22 [0.52;2.86]	0.60 [0.19;1.89]	1.31 [0.21;8.37]	1.13 [0.15;8.62]	1.22 [0.21;6.95]	6.59 [1.24;35.0]	1.25 [0.05;32.6]	1.52 [0.24;9.71]	3.07 [0.76;12.3]
-0.42 [-1.02;0.18]	-0.29 [-0.70;0.12]	-0.20 [-0.49;0.09]	RSP	0.49 [0.19;1.24]	1.08 [0.18;6.34]	0.92 [0.13;6.58]	1.00 [0.18;5.44]	5.41 [1.11;26.3]	1.03 [0.04;25.6]	1.25 [0.21;7.35]	2.52 [0.70;9.06]
-0.78* [-1.41;-0.14]	-0.64 [-1.30;0.02]	-0.55 [-1.10;0.00]	-0.35 [-0.91;0.21]	HAL	2.21 [0.30;16.0]	1.89 [0.22;16.3]	2.04 [0.30;13.8]	11.07 [1.81;67.8]	2.11 [0.08;59.0]	2.55 [0.35;18.6]	5.15* [1.08;24.5]
-0.94* [-1.61;-0.27]	-0.81* [-1.33;-0.28]	-0.71* [-1.11;-0.32]	-0.52* [-0.89;-0.14]	-0.16 [-0.81;0.49]	ASP	0.86 [0.12;5.88]	0.93 [0.15;5.70]	5.02 [1.08;23.3]	0.95 [0.04;23.2]	1.15 [0.20;6.55]	2.33 [0.69;7.94]
-0.98* [-1.65;-0.31]	-0.85* [-1.37;-0.32]	-0.76* [-1.16;-0.36]	-0.56* [-0.94;-0.18]	-0.20 [-0.85;0.45]	-0.04 [-0.38;0.30]	APZ	1.08 [0.15;8.02]	5.85 [1.02;33.7]	1.11 [0.04;30.2]	1.35 [0.20;9.29]	2.72 [0.62;12.1]
-1.02* [-1.70;-0.34]	-0.89* [-1.43;-0.34]	-0.80* [-1.22;-0.37]	-0.60* [-1.00;-0.19]	-0.24 [-0.91;0.42]	-0.08 [-0.45;0.29]	-0.04 [-0.41;0.33]	QTP	5.42 [1.06;27.7]	1.03 [0.04;26.3]	1.25 [0.20;7.72]	2.52 [0.66;9.68]
-1.04* [-1.70;-0.37]	-0.90* [-1.43;-0.38]	-0.81* [-1.20;-0.42]	-0.61* [-0.99;-0.24]	-0.26 [-0.90;0.39]	-0.10 [-0.43;0.23]	-0.06 [-0.39;0.28]	-0.02 [-0.38;0.35]	LUR	0.19 [0.01;4.17]	0.23 [0.05;1.07]	0.47 [0.18;1.17]
-1.10* [-1.80;-0.40]	-0.97* [-1.53;-0.40]	-0.88* [-1.33;-0.43]	-0.68* [-1.11;-0.24]	-0.32 [-1.01;0.36]	-0.16 [-0.56;0.24]	-0.12 [-0.52;0.28]	-0.08 [-0.51;0.35]	-0.06 [-0.46;0.33]	PAL	1.21 [0.05;29.5]	2.44 [0.13;46.5]
-1.29* [-1.96;-0.62]	-1.16* [-1.69;-0.62]	-1.06* [-1.47;-0.66]	-0.87* [-1.25;-0.48]	-0.51 [-1.17;0.14]	-0.35 [-0.70;0.00]	-0.31 [-0.66;0.04]	-0.27 [-0.65;0.11]	-0.25 [-0.59;0.09]	-0.19 [-0.59;0.22]	ZPD	2.02 [0.59;6.91]
-1.35* [-1.97;-0.73]	-1.22* [-1.68;-0.75]	-1.12* [-1.44;-0.81]	-0.93* [-1.22;-0.63]	-0.57 [-1.17;0.03]	-0.41* [-0.65;-0.17]	-0.37* [-0.61;-0.13]	-0.33* [-0.61;-0.05]	-0.31* [-0.54;-0.08]	-0.25 [-0.57;0.07]	-0.06 [-0.31;0.19]	PBO

czerwonym prostokątem wyróżniono substancje nie podlegające ocenie w ramach raportu

porównania NMA odpowiedzi na leczenie (SMD z 95% CI; dolne komórki) i wskaźników wczesnego przerywania leczenia związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (RR, z 95% CI; górne komórki)

Rysunek 1. Analiza wyników dla krótkoterminowego stosowania neuroleptyków

W 10 badaniach dotyczących długoterminowego leczenia młodzieńcych zaburzeń psychotycznych wzięło udział 1366 uczestników (35,0% kobiet; mediana wieku 15,6 lat). W połowie tych badań uczestniczyli pacjenci, u których zdiagnozowano schizofrenię; 2 dotyczyły zaburzeń ze spektrum schizofrenii, w tym schorzeń schizoafektywnych lub schizofrenopodobnych, a 3 dotyczyły pierwszorazowej psychozy o dowolnej przyczynie. Mediana czasu trwania długotrwałego leczenia wyniosła 12 miesięcy (zakres 6–60 miesięcy). Lekami przeciwpsychotycznymi badanymi w kolejności od najczęściej do najrzadziej były: olanzapina (7 badań), risperidon (6) i kwetiapina (3), a pojedyncze badania dotyczyły aripiprazolu, kłozapiny, haloperidolu, lurazydonu i molindonu. Projekty badań długoterminowych były bardzo zróżnicowane, 7 dotyczyło kontynuacji/zaprzestania leczenia prowadzonych metodą otwartej próby po krótkotrwałej stabilizacji. Tylko w 3 badaniach zachowano status randomizacji przez cały okres leczenia, a spośród nich tylko w 2 utrzymano warunki podwójnie ślepej próby. Jeśli chodzi o korzyść terapeutyczną w oparciu o zmniejszenie całkowitego wyniku w skali PANSS lub BPRS, tylko lurazydon ($d = -2,45$; 95% CI, $-3,55$ do $-1,34$) wykazał statystycznie istotną skuteczność w porównaniu z PBO w leczeniu długotrwałym. Pozostałe leki przeciwpsychotyczne (aripiprazol, amisulpryd, haloperidol, paliperydon, kwetiapina i ziprazydon) nie różniły się od PBO. W przeciwieństwie do leczenia krótkotrwałego, żadna z badanych terapii nie wiązała się

z większą liczbą przypadków rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych niż PBO. W bezpośrednich porównaniach lurasydon okazał się najskuteczniejszym lekiem, podczas gdy olanzapina miała więcej przypadków rezygnacji z powodu działań niepożądanych niż haloperidol.

LUR	2.72 [0.16;46.6]	1.33 [0.65;2.72]	0.56 [0.12;2.67]	0.60 [0.09;3.89]	0.95 [0.10;8.80]	0.48 [0.09;2.56]	0.36 [0.01;23.9]	4.10 [0.32;51.8]
-2.13* [-3.71;-0.56]	ARI	0.49 [0.03;7.66]	0.21 [0.01;4.48]	0.22 [0.01;5.69]	0.35 [0.01;11.2]	0.18 [0.01;4.07]	0.13 [0.00;19.0]	1.51 [0.04;59.3]
-2.44* [-3.55;-1.34]	-0.31 [-1.43;0.81]	PBO	0.42 [0.10;1.69]	0.45 [0.08;2.53]	0.71 [0.09;5.87]	0.36 [0.08;1.64]	0.27 [0.00;16.9]	3.08 [0.27;35.10]
-2.58* [-4.15;-1.02]	-0.45 [-2.03;1.13]	-0.14 [-1.25;0.97]	RSP	1.08 [0.39;2.97]	1.69 [0.35;8.29]	0.86 [0.47;1.56]	0.64 [0.01;31.7]	7.34 [1.00;54.0]
-2.63* [-4.51;-0.75]	-0.50 [-2.39;1.40]	-0.19 [-1.71;1.34]	-0.05 [-1.09;1.00]	MOL	1.57 [0.25;10.0]	0.79 [0.27;2.36]	0.59 [0.01;32.6]	6.81 [0.74;62.8]
-2.74* [-4.55;-0.93]	-0.61 [-2.43;1.22]	-0.29 [-1.73;1.14]	-0.15 [-1.07;0.76]	-0.11 [-1.40;1.19]	QTP	0.51 [0.10;2.44]	0.38 [0.01;24.3]	4.33 [0.35;54.0]
-2.99* [-4.67;-1.31]	-0.85 [-2.55;0.84]	-0.54 [-1.81;0.72]	-0.40 [-1.01;0.21]	-0.36 [-1.40;0.69]	-0.25 [-1.08;0.58]	OLZ	0.74 [0.02;35.3]	8.57* [1.14;64.6]
-3.11* [-5.22;-1.01]	-0.98 [-3.10;1.14]	-0.67 [-2.46;1.12]	-0.53 [-1.94;0.88]	-0.48 [-2.13;1.16]	-0.38 [-1.89;1.14]	-0.13 [-1.40;1.15]	CLZ	11.52 [0.15;899.5]
-3.65* [-5.56;-1.74]	-1.52 [-3.44;0.40]	-1.21 [-2.77;0.35]	-1.07 [-2.16;0.03]	-1.02 [-2.48;0.44]	-0.91 [-2.26;0.43]	-0.66 [-1.78;0.45]	-0.54 [-2.23;1.15]	HAL

czerwonym prostokątem wyróżniono substancje nie podlegające ocenie w ramach raportu

porównania NMA odpowiedzi na leczenie (SMD z 95% CI; dolne komórki) i wskaźników wczesnego przerywania leczenia związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (RR, z 95% CI; górne komórki)

Rysunek 2. Analiza wyników dla krótkoterminowego stosowania neuroleptyków

Z niniejszego przeglądu systematycznego dla leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu młodzieńczych zaburzeń psychiatrycznych wynika, że niektóre leki były dobrze tolerowane i wykazywały skuteczność. Jednakże siła informacji była niska w przypadku większości leków. Co więcej, poważne ograniczenia dostępnych informacji uniemożliwiają zaproponowanie wiarygodnej hierarchii leczenia. Okoliczności te podkreślają potrzebę przeprowadzenia randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych przez PBO inne aktywne leczenie badań trwających 12 miesięcy lub dłużej w celu oceny farmakologicznego leczenia młodzieńczych zaburzeń psychiatrycznych.

6.3.3. Lian 2022

Przegląd systematyczny dotyczy oceny skuteczności leków przeciwpsychotycznych w postaci iniekcji o przedłużonym uwalnianiu (LAI, ang. long acting injectable) pierwszej i drugiej generacji u pacjentów we wczesnym stadium psychozy.

Metodyka: Do przeglądu włączono badania dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych LAI odnalezione w bazach MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, i Web of Science Core. Uwzględniono publikacje do 6 czerwca 2019 r. Kryteriami włączenia było rozpoznanie schizofrenii lub zaburzenia pokrewnego, w przypadku gdy był to pierwszy epizod choroby lub czas trwania choroby był ≤ 5 lat.

Wyniki: Do przeglądu włączono 33 badania: 8 RCT, 4 analizy post hoc, 2 opisy przypadków i 19 badań obserwacyjnych (naturalistycznych). Najczęściej ocenianym LAI był rysperydon (N=14) i palmitynian paliperidonu (N=10), natomiast w pozostałych próbach oceniano dekanian flufenazyyny (N=3), dekanian flupentyksolu (N=2) i aripiprazol (N=1). W dwóch badaniach nie określono stosowanego preparatu LAI, a w jednym badaniu kohortowym porównano skuteczność wielu różnych preparatów LAI.

Wnioski: Niniejszy przegląd systematyczny zapewnia kompleksową aktualizację dotyczącą stosowania LAI u pacjentów z wczesną psychozą, obejmującą skuteczność kliniczną, ponowną hospitalizację, nawroty choroby, przestrzeganie zaleceń lekarskich i skutki uboczne. Wskazano, że LAI są stosunkowo bezpieczną i skuteczną metodą leczenia pacjentów z wczesną psychozą, choć większość danych opiera się na badaniach dotyczących

rysperydonu LAI lub palmitynianu paliperydonu. Nadal istnieje potrzeba przeprowadzenia większej liczby wysokiej jakości badań RCT oceniających skuteczność różnych preparatów LAI u pacjentów z wczesną psychozą.

6.3.4. Miola 2020

Systematyczny przegląd i podsumowanie wcześniejszej literatury w celu oceny skuteczności i tolerancji arypiprazolu w zaburzeniach urojeniowych (DD). Badania włączono, jeśli zgłoszono stosowanie arypiprazolu u pacjentów dotkniętych zaburzeniami urojeniowymi według DSM-5 lub ICD-10; istniała jakościowa miara wyniku; zostały napisane w języku angielskim.

Przeszukanie bazy danych, po usunięciu duplikatów, dało łącznie 94 rekordy. Zgodnie z kryteriami włączenia/wyłączenia w wyniku przeglądu włączono 19 pełnotekstowych artykułów. Dostępne dowody dotyczące stosowania arypiprazolu w leczeniu zaburzeń urojeniowych ograniczają się do opisów przypadków obejmujących ogółem 21 przypadków DD leczonych arypiprazolem.

Pacjenci z DD (16 kobiet i 5 mężczyzn) mieli średni wiek 52,7 lat (zakres: 17–85), współistniejące choroby układu krążenia (wydłużenie odstępu QT, nadciśnienie, dławica piersiowa), metabolizm (cukrzyca, osteoporoza), choroby autoimmunologiczne (toczeń rumieniowaty układowy) i neurologicznych (stwardnienie rozsiane, uogólnione napady toniczno-kloniczne – OWS). Średni czas trwania choroby DD wynosił 3,4 roku (zakres: 0,2–7), a rodzaj urojeń był somatyczny (57,1%), prześladowczy (19,1%), erotomaniczny (9,5%) i zazdrośny (14,3%). 85,7% pacjentów było wcześniej leczonych lekami przeciwpsychotycznymi innymi niż arypiprazol: 27,8% leczonych było FGA [haloperidol (11,0%), sulpiryd (5,6%), pimozyd (5,6%), amisulpryd (5,6%)], a 72,2% z SGA [risperidon (33,3%), olanzapina (33,3%), paliperydon (5,6%)]. Pacjenci przeszli z FGA i SGA na arypiprazol ze względu na brak odpowiedzi i (lub) problemy z tolerancją, w tym objawy pozapiramidowe, przyrost masy ciała, mlekotok, wydłużenie odstępu QT. Czasami przepisano także leki przeciwdepresyjne. We wszystkich badaniach odnotowano poprawę kliniczną pacjentów po rozpoczęciu leczenia arypiprazolem. Średnia dawka arypiprazolu wynosiła 11,1 mg/dobę (zakres: 1,5 do 30). Stosowano go w monoterapii (66,7%) oraz w skojarzeniu [28,6% z lekami przeciwdepresyjnymi: wenlafaksyną (4,8%), mirtazapiną (14,2%), imipraminą (4,8%), nieokreślonym lekiem przeciwdepresyjnym (4,8%); 4,8% z walproinianem sodu dla OWS; 4,8% terapia psychologiczną]. Średni czas do uzyskania odpowiedzi na podstawie wrażenia lekarza wyniósł 5,7 tygodnia (0,5 do 17,1). Działania niepożądane zgłoszono w 19% przypadków i obejmowały osłabienie (tj. osłabienie i/lub zmęczenie mięśni), objawy pozapiramidowe (akatyzyja i parkinsonizm), hiperprolaktynemię (mlekotok i brak miesiączki) oraz bezsenność. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych.

Biorąc pod uwagę skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancję i dostępność długo działającej postaci do wstrzykiwań, arypiprazol może okazać się realną metodą leczenia zaburzeń urojeniowych. Konieczne są dalsze badania dostarczające ilościowych wyników dotyczących stosowania arypiprazolu w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi w leczeniu zaburzeń urojeniowych, w drodze innych i bardziej spójnych badań, takich jak randomizowane badania kontrolowane.

6.3.5. Munoz-Negro 2020

Przeгляд systematyczny badań ze skalami ocenianymi przez klinycystów, dotyczących farmakologicznego leczenia zaburzeń urojeniowych. Celem było porównanie leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (FGA) z lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji (SGA) w leczeniu zaburzeń urojeniowych (DD). Ostateczna próba obejmowała sześć badań (437 pacjentów, 318 leczonych SGA).

Metodyka: Przeprowadzono wyszukiwanie elektroniczne w bazach PubMed i Web of Science (WOS). W przeglądzie włączano badania oceniające odpowiedź na leczenie w zaburzeniach urojeniowych, w których podano informację, że do oceny odpowiedzi na leczenie stosowano skale oceniane przez klinicystę. Ze względu na dużą heterogeniczność zarówno aspektów klinicznych, jak i metodologii różnych badań, przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe, dlatego dane zagregowano i obliczono współczynniki dobrej odpowiedzi dla każdego leku i dla każdej grupy, FGA i SGA.

Populacja: Uczestnikami niniejszego przeglądu były osoby dorosłe spełniające kryteria zaburzeń urojeniowych, leczone lekami przeciwpsychotycznymi.

Punkty końcowe: remisja objawów zaburzeń urojeniowych mierzona przy użyciu zwalidowanych skal klinicznych w celu oceny odpowiedzi na leczenie: Wyniki podsumowano w dwóch kategoriach odpowiedzi: odpowiedź na leczenie równa lub większa niż 50% określona jako „dobra odpowiedź” i odpowiedź mniejsza niż 50%

określona jako „słaba odpowiedź lub częściowa odpowiedź”. Zbadano także występowanie działań niepożądanych i przestrzeganie zaleceń, jeśli były dostępne dane z tego zakresu.

Wyniki: Leki przeciwpsychotyczne uzyskały dobrą odpowiedź u 32,3% pacjentów. Różnice w skuteczności pomiędzy FGA i SGA były jedynie marginalne, na korzyść FGA: FGA (dobra odpowiedź = 38,7%) i SGA (dobra odpowiedź = 29,9%), RR = 1,29 (CI: 0,97; 1,7), $P \leq 0,08$. Najbardziej skutecznymi SGA były risperidon ($n = 134$) i olanzapina ($n = 92$), z odsetkiem dobrych odpowiedzi odpowiednio 34,3 i 33,7%. Wśród FGA pimozyd ($n = 35$) wykazał dobrą odpowiedź u 48,6% pacjentów, a haloperidol ($n = 68$) zapewnił dobrą odpowiedź u 32,3%. Pimozyd okazał się lepszy w porównaniu z resztą leków przeciwpsychotycznych, RR = 1,57 (1,09; 2,28), $P \leq 0,03$, ale nie w porównaniu z innymi FGA, RR = 1,40 (0,89; 2,20), $P \leq 0,15$.

Wnioski: Leki przeciwpsychotyczne okazały się skuteczną metodą leczenia pacjentów z DD. FGA były nieco lepsze od SGA. Pomimo dobrych wyników pimozydu, zapewnia on niewielką przewagę w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi w większości podtypów zaburzeń urojeniowych.

6.3.6. RCT – ATLAS

Howard 2018a via Cochrane; Howard 2018b

Metodyka: Badanie RCT podwójnie zaślepienie realizowane w 25 ośrodkach psychiatrycznych dla osób starszych, w Wielkiej Brytanii. Do badania włączano pacjentów tj. **osoby z diagnozą psychozy zbliżonej do schizofrenii o bardzo późnym początku** i wynikiem ≥ 30 w Krótkiej Psychiatrycznej Skali Oceny (BRPS, *brief psychiatric rating scale*), bez objawów zaburzeń poznawczych. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do jednej z trzech grup w 2-etapowym badaniu: amisulprzyd w fazie 1 i 2 (grupa A), amisulprzyd, następnie placebo (grupa B) lub placebo, a następnie amisulprzyd (grupa C). W pierwszym etapie badano skuteczność i tolerancję doustnego amisulprzydu (100 mg doustnie na dobę w porównaniu z placebo) przez 12 tygodni w porównaniu z placebo. Na etapie 2 badania sprawdzano wpływ kontynuacji terapii amisulprzydem w porównaniu z odstawieniem leczenia na placebo. Początkowo planowano, że leczenie w ramach drugiego etapu będzie trwało 24 tygodnie, ale protokół zmieniono, aby skrócić ten czas do 12 tygodni celem zwiększenia liczby pacjentów nadal leczonych w momencie oceny punktów końcowych.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były objawy psychozy oceniane za pomocą BPRS po 4, 12, 24 lub 36 tygodniach oraz dyskontynuacja leczenia w trakcie badania ze względu na jego nieskuteczność.

Wyniki: W okresie 27.09.2012 r. – 28.06.2016 r. włączono **101 uczestników** (średnia wieku 80,2 lat), z czego 92 pacjentów (91%) uczestniczyło w pierwszym etapie badania a 59 osób zostało włączonych do etapu 2.

Pomimo suboptymalnego przestrzegania zaleceń (*compliance*), poprawa wyników BPRS po 12 tygodniach była o 7,7 punktu (95%CI [3,8;11,5], $p=0,0002$) większa w przypadku amisulprzydu (średnia 11,9 punktu) niż w przypadku podawania placebo (średnia 4,2 punktu). W etapie 2 wyniki BPRS poprawiły się średnio o 1,1 punktu, od 12 tygodni do oceny końcowej u osób, które kontynuowały amisulprzyd, ale pogorszyły się o 5,2 punktu u osób, które przestawiły się z amisulprzydu do placebo (różnica 6,3 punktu [95%CI [0,9;11,7], $p=0,024$).

Uczestnicy leczenia amisulprzydem w porównaniu do placebo rzadziej przerywali leczenie z powodu braku skuteczności zarówno w etapie 1 ($p=0,01$, jak i 2 badania ($p=0,03$).

Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) zgłaszano częściej w grupie amisulprzydu niż w grupie placebo w fazie 1 ($p=0,057$) i fazie 2 ($p=0,19$). Do najczęstszych SAEs należały infekcje i pozapiramidowe działania niepożądane. Odnotowano 5 zgonów w trakcie badania (jeden z powodu krwawienia z wrzodu żołądka przed rozpoczęciem leczenia [grupa B], 2 w trakcie leczenia na etapie 2 (po jednym w grupie A i C), oraz 2 pacjentów przerwało leczenie na etapie 1 badania i zmarli wiele tygodni później). Należy podkreślić, że żadne zgon nie był związany z leczeniem.

Wnioski: Amisulprzyd w niskich dawkach (100mg/dzień) jest skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu psychozy schizofrenicznej o bardzo późnym początku, a korzyści terapeutyczne utrzymują się przy przedłużeniu leczenia.

6.3.7. RCT – BeSt InTro

Johnsen 2020

Metodyka: Pragmatyczne RCT (zaślepienie oceniającego) odzwierciedlające codzienną praktykę w trzech akademickich ośrodkach psychiatrii w Norwegii i jednym w Austrii. Amisulprzyd, arypiprazol i olanzapina to atypowe leki przeciwpsychotyczne pierwszego rzutu, których nie porównywano wcześniej bezpośrednio

w pragmatycznym badaniu. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ww. leków. Główne kryteria kwalifikacji do badania stanowiły: wiek powyżej 18 r.ż., spełnienie kryteriów ICD-10 dla zaburzeń ze spektrum schizofrenii (F20-29), objawy aktywnej psychozy. Uczestnicy badania zostali losowo (1:1:1) przydzieleni do grup leczonych amisulprydem, aripiprazolem i olanzapiną. Natomiast przydział leczenia był otwarty dla pacjentów i personelu, a dawka początkowa, zmiany w leczeniu i dostosowania leczenia pozostawały w gestii lekarza prowadzącego. Pacjenci byli obserwowani przez 52 tygodnie po losowym przydzieleniu, podczas którego ocenianymi badacze (zaślepieni) przeprowadzali 8-krotną ocenę wyników leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była redukcja punktów skali PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*) tj. nasilenia wymiarów psychopatologicznych po 52 tygodniach obserwacji, a podstawowe analizy przeprowadzono w populacji ITT.

Wyniki: Pomiędzy 20.10.2011-30.12.2016 oceniono 359 pacjentów, z czego ostatecznie włączono 144 pacjentów losowo przypisanych do odpowiednich grup leczenia: amisulprydem (n=44), aripiprazolem (n=48) i olanzapiną (n=52).

Po 52 tygodniach u pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej amisulpryd, całkowity wynik nasilenia wymiarów psychopatologicznych w ramach skali PANSS zmniejszył się o 32,7 punktów (SD=3,1) w porównaniu z redukcją o 21,9 punktów w przypadku aripiprazolu (SD=3,9; p=0,027) i 23,3 punkty w przypadku olanzapiny (2,9; p=0,025). We wszystkich grupach zaobserwowano przyrost masy ciała oraz wzrost stężenia lipidów i prolaktyny w surowicy. Odnotowano też 26 poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) wśród 20 pacjentów (4/44 pacjentów [9%] leczonych amisulprydem, 10/48 [21%] pacjentów otrzymujących aripiprazol i 6/52 [12%] pacjentów leczonych olanzapiną), bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi lekami. Należy zaznaczyć, że 17/26 SAEs (65%) wystąpiło podczas stosowania leczenia, przy czym 13 SAEs dotyczyło ponownej hospitalizacji lub długotrwałego przyjęcia do szpitala. W trakcie obserwacji, po zaprzestaniu leczenia, doszło do jednego zgonu w wyniku samobójstwa badanego, jednego zgonu w wyniku nieokreślonej przyczyny oraz jednego wypadku zagrażającego życiu.

Wnioski: Amisulpryd był bardziej skuteczną terapią niż aripiprazol i olanzapina w redukcji całkowitego wyniku nasilenia wymiarów psychopatologicznych wg skali PANSS u dorosłych z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii. Różnice w zakresie skutków ubocznych pomiędzy grupami były na ogół niewielkie. Badanie to potwierdza, że między lekami przeciwpsychotycznymi istnieją klinicznie istotne różnice w skuteczności. Przyszłe badania powinny mieć na celu bezpośrednie porównanie leków przeciwpsychotycznych pierwszego rzutu w pragmatycznych badaniach klinicznych, które odzwierciedlają codzienną praktykę kliniczną.

6.3.8. RCT – Fu 2018 (NCT01193153)

Metodyka: Analiza oparta na danych ze skali do pomiaru poziomu funkcjonowania psychospołecznego (Personal and Social Performance Scale, PSP) z długoterminowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, międzynarodowego badania z grupą placebo (NCT01193153) dot. zapobiegania nawrotom u pacjentów z zaburzeniami schizoafektywnymi (SCA). Celem przedmiotowej analizy była ocena wpływu iniekcji palmitynianu paliperydonu (PP) raz w miesiącu (PP1M) na specyficzne domeny funkcjonowania psychospołecznego (PSP) u pacjentów z SCA uczestniczących w długofalowym badaniu NCT01193153.

Funkcjonowanie uczestników oceniano podczas 25-tygodniowej fazy leczenia *open-label* a następnie 15-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej (DB) leczenia podtrzymującego.

Do badania włączono zarówno pacjentów (≥ 18 r.ż.) hospitalizowanych, jak i ambulatoryjnych z SCA, u których wystąpiło ostre zaostrzenie objawów psychotycznych i nastroju (zgodnie z kryteriami DSM-IV danego zaburzenia). Pacjenci byli leczeni PP1M w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi lub stabilizatorami nastroju podczas 25-tygodniowej fazy otwartej (*open-label*, OL). Następnie pacjenci zakwalifikowani do fazy 2 badania (DB, 15-miesięcznej) zostali losowo przydzieleni do grup (1:1) – PP1M vs placebo.

Funkcjonowanie randomizowanych pacjentów zarówno w fazie OL, jak i DB oceniano za pomocą wspomnianej skali PSP (4 domeny: działania społecznie przydatne – praca/nauka, relacje osobiste/społeczne, samoopieka – dbałość o siebie i zachowania zakłócające i agresywne).

Wyniki: Do 25-tygodniowej fazy OL włączono 667 pacjentów, następnie 334 zostało zakwalifikowanych do 2 fazy badania (DB) i losowo przydzielonych do grupy PP1M (n=164) oraz do grupy otrzymującej placebo (n= 170). Poprawa wyników we wszystkich domenach PSP została odnotowana zarówno w fazie OL, jak i DB dla pacjentów otrzymujących PP1M, natomiast w grupie placebo odnotowano istotny spadek wartości punktowych w ww. skali. Różnice w porównaniu z grupą placebo były istotne we wszystkich 4 domenach PSP podczas fazy DB (p $\leq 0,008$).

Wnioski: PP1M poprawia funkcjonowanie psychospołeczne, mierzone za pomocą punktacji w 4 domenach PSP, u pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi. Poprawa funkcjonowania pacjentów została utrzymana w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

6.3.9. RCT – OPTiMISE

Kahn 2018

Metodyka: Badanie trójfazowe oceniające skuteczność stosowania amisulprydu i olanzapiny, a następnie leczenie klozapiną w pierwszym epizodzie schizofrenii lub zaburzeń ze spektrum schizofrenii.

Do badania włączano pacjentów w wieku 18 – 40 lat, którzy spełniali kryteria DSM-IV dla schizofrenii, zaburzeń schizofrenicznych lub zaburzeń schizofrenicznych. W pierwszej, otwartej fazie badania pacjenci przez 4 tygodnie stosowali amisulpryd doustnie w dawce do 800 mg/dobę. Pacjenci, którzy nie spełnili kryteriów remisji po 4 tygodniach, w 2 fazie badania (6-tygodniowej, randomizowanej i podwójnie zaślepionej), zostali losowo przydzieleni do kontynuacji leczenia amisulprydem lub rozpoczęli stosowanie olanzapiny (≤ 20 mg/dobę). Pacjenci, u których nie wystąpiła remisja po 10 tygodniach, otrzymywali klozapinę (≤ 900 mg/dobę) przez dodatkowe 12 tygodni w otwartej fazie 3.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była liczba pacjentów, którzy osiągnęli remisję objawów podczas końcowych wizyt fazy 1, 2 i 3.

Wyniki: Od 26 maja 2011 r. do 15 maja 2016 r. zrekrutowano 481 uczestników badania. Spośród 446 pacjentów ITT, **371 (83%) ukończyło otwartą fazę leczenia** amisulprydem, w tym 250 (56%) uzyskało remisję. 93 pacjentów, u których nie wystąpiła remisja, w 2 fazie kontynuowało 6-tygodniowe leczenie amisulprydem lub olanzapiną. Fazę 2 ukończyło 72 (77%) pacjentów (39 leczonych olanzapiną i 33 przyjmujących amisulpryd). U 15 (45%) pacjentów przyjmujących amisulpryd oraz u 17 (44%) pacjentów leczonych olanzapiną uzyskano remisję ($p=0,87$). Spośród 40 pacjentów, u których nie wystąpiła remisja po 10 tygodniach leczenia, 28 (70%) rozpoczęło leczenie klozapiną. 18 (64%) pacjentów ukończyło 12-tygodniową fazę 3, a pięciu (28%) osiągnęło remisję.

W fazie 2 liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniła się między ocenianymi grupami. Jeden pacjent leczony olanzapiną został przyjęty do szpitala z powodu napadu padaczkowego, jeden pacjent leczony amisulprydem został przyjęty do szpitala dwukrotnie z powodu zaostrzenia objawów psychiatrycznych. W badaniu odnotowano dwie poważne próby samobójcze.

Wnioski: U większości pacjentów we wczesnych stadiach schizofrenii remisję objawów można osiągnąć za pomocą prostego algorytmu leczenia obejmującego sekwencyjne podawanie amisulprydu i klozapiny. Zmiana leczenia na olanzapinę nie poprawiła wyników leczenia, w związku z tym klozapinę należy stosować po niepowodzeniu leczenia jednym lekiem przeciwpsychotycznym, a nie po stosowaniu dwóch leków przeciwpsychotycznych, jak jest to obecnie zalecane.

6.3.10. RCT – TEOSS

Celem randomizowanego badania TEOSS była ocena czasu do wystąpienia klinicznej odpowiedzi na leczenie u pacjentów w wieku 8 – 19 lat z wczesnymi zaburzeniami ze spektrum schizofrenii.

Metodyka: Do badania TEOSS losowo przydzielono 119 osób w wieku 8-19 lat, chorych na schizofrenię lub zaburzenie schizofreniczne, do 8-tygodniowego leczenia molindonem ($n=40$), risperidonem ($n=41$) lub olanzapiną ($n=35$). Oceniano czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej, zdefiniowanej jako czas od rozpoczęcia leczenia do momentu osiągnięcia wyniku w skali CGI-I wynoszącego 1 („bardzo duża poprawa”) lub 2 („znaczna poprawa”), która utrzymywała się do 8. tygodnia.

Wyniki: Spośród 116 młodych pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie, 56 (48%) osiągnęło odpowiedź kliniczną. Wśród osób odpowiadających na leczenie mediana (\pm IQR) czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej wyniosła 4,0 ($\pm 4,0$) tygodni dla olanzapiny, 4,5 ($\pm 4,0$) tygodni dla rysperydonu i 6,0 ($\pm 4,0$) tygodni dla molindonu. Nie stwierdzono istotnych różnic w przebiegu czasowym odpowiedzi klinicznej pomiędzy lekami ($p = 0,84$). W przypadku młodzieży, u której nie wystąpiła poprawa objawów ($\text{CGI-I} \geq 4$) po 3 tygodniach, w 8. tygodniu częściej występował brak odpowiedzi klinicznej ($\text{RR} = 1,98$, 95% 1,29-3,05) w porównaniu z młodzieżą z co najmniej minimalną poprawą po 3 tygodniach, biorąc pod uwagę wszystkie leki przeciwpsychotyczne łącznie.

Wnioski: Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej po stosowaniu molindonu, risperidonu i olanzapiny nie różnił się istotnie. Co więcej, choć brak wczesnej poprawy przewidywał brak odpowiedzi klinicznej, decyzję o kontynuowaniu leczenia przeciwpsychotycznego po 3 lub więcej tygodniach bez uzyskania poprawy należy podjąć na podstawie oceny klinicznej, po rozważeniu potencjalnego ryzyka, korzyści i alternatywnych rozwiązań.

6.3.11. PAFIP

Garrido-Sanchez 2022

Dane do niniejszego badania uzyskano z 12-tygodniowej, krótkoterminowej fazy trwającego 3-letniego, podłużnego programu interwencyjnego FEP o nazwie PAFIP (Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis). Od lutego 2014 r. do października 2018 r. wszyscy skierowani do PAFIP byli badani przesiewowo pod kątem spełnienia następujących kryteriów: 15–60 lat; doświadczanie FEP; brak wcześniejszego leczenia lekami przeciwpsychotycznymi (nieleczeni wcześniej przeciwpsychotycznie) lub, jeśli byli wcześniej leczeni oraz zgodnie z wcześniejszymi badaniami FEP, całkowity czas trwania odpowiedniego leczenia przeciwpsychotycznego <6 tygodni; oraz kryteria DSM-IV dotyczące **krótkotrwałego zaburzenia psychotycznego, zaburzenia schizofrenopodobnego, schizofrenii, zaburzenia psychotycznego nieokreślonego inaczej (NOS) lub zaburzenia schizoafektywnego**. Pacjenci zostali wykluczeni z któregośkolwiek z następujących powodów: spełnienie kryteriów uzależnienia od narkotyków; spełnienie kryteriów niepełnosprawności intelektualnej; przebyta choroba neurologiczna lub uraz głowy. Rozpoznanie potwierdzono za pomocą ustrukturyzowanego wywiadu klinicznego według DSM-IV przeprowadzonego przez doświadczoną psychiatrę 6 miesięcy od pierwszej wizyty.

Jest to prospektywne, randomizowane, otwarte badanie kliniczne z elastycznym dawkowaniem, porównujące bezpośrednie leczenie aripiprazolem i rysperydonem w leczeniu pacjentów z FEP. Na początku badania spośród **266 osób** 37 (13,9%) zgłosiło wcześniejsze leczenie przeciwpsychotyczne. Średni (SD) samodzielnie zgłaszany czas trwania wcześniejszego leczenia wynosił 1,5 (1,3) tygodnia (zakres 0,4–5,0 tygodni). Przed rozpoczęciem przyjmowania przypisanego leku uczestnicy (n = 4; 1,5%) w ramach obecnego leczenia przeciwpsychotycznego przeszli trwający od 2 do 4 dni okres wymywania. Dawki leków przeciwpsychotycznych wyrażone w równoważnikach chloropromazyny (CPZeq; mg/d) wynosiły: risperidon 3–6 mg/d (300–600 CPZeq) i aripiprazol 5–30 mg/d (100–600 CPZeq). Z reguły stosowano schemat szybkiego zwiększania dawki (5 dni) aż do osiągnięcia minimalnej skutecznej dawki, chyba że wystąpiły poważne działania niepożądane. Wszyscy nasi pacjenci osiągnęli minimalną skuteczną dawkę w odstępie przed 5 dniami po rozpoczęciu leczenia przeciwpsychotycznego (n = 252; 94,7%, osiągnęło minimalną skuteczną dawkę w ciągu pierwszych 72 godzin po rozpoczęciu leczenia), ale u 2 pacjentów wystąpiły nietolerowane działania niepożądane i przerwali leczenie, nieosiągając tych dawek. Według uznania prowadzącego psychiatrę dawkę i rodzaj leku przeciwpsychotycznego można zmienić w okresie obserwacji w zależności od skuteczności klinicznej i profilu działań niepożądanych. Ze względów klinicznych dopuszczono leki antycholinergiczne, lormetazepam i klonazepam. Nie stosowano profilaktycznie leków antycholinergicznych. Dozwolone były leki przeciwdepresyjne i stabilizatory nastroju, jeśli było to klinicznie konieczne.

Spośród 299 osób nieprzyjmujących wcześniej leków, które początkowo losowo przydzielono do leczenia, 33 ostatecznie usunięto ze zbioru danych po sprawdzeniu, czy w pierwszym tygodniu nie spełniły w pełni kryteriów włączenia lub cofnęły odpowiednią pisemną zgodę. Zatem ostateczna próba składała się z 266 uczestników, których losowo przydzielono do 2 różnych terapii przeciwpsychotycznych: 130 pacjentów przydzielono losowo do grupy rysperydonu, a 136 pacjentów do grupy aripiprazolu. Po 12 tygodniach 17 pacjentów (6,39%) wycofało się z badania, a 16 pacjentów poddano ocenie pod kątem analizy przeżycia (10 – aripiprazol i 6 – risperidon). Wskaźnik retencji wyniósł 94% (249/266). Spośród 266 uczestników 121 (45,5%) stanowiły kobiety, a średni wiek w chwili włączenia wynosił 32,3 lat (SD = 10,4). Najczęstszą diagnozą była schizofrenia (n = 106, 39,8%), a następnie zaburzenie schizofreniczne (n = 81, 30,5%). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie żadnej z wyjściowych cech demograficznych i klinicznych.

Łącznie 91 pacjentów (34,21%) przerwało leczenie do końca 12-tygodniowej obserwacji. Pomimo nieco wyższego wskaźnika przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w grupie aripiprazolu (N = 49; 36%) w porównaniu z grupą risperidonu (n = 42; 32,3%), nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami leczenia w zakresie odstawienia z jakiegokolwiek przyczyny (n = 42; 32,3%). $\chi^2 = 0,409$; $P = .522$). Ponadto krzywe przeżycia nie wykazały statystycznie istotnych różnic w zakresie czasu do odstawienia leku z dowolnej przyczyny (log-rank = 0,492; $P = 0,48$). Brak skuteczności był głównym powodem przerwania leczenia podczas 12-tygodniowej obserwacji (n = 36; 13,5%). Stwierdzono statystycznie istotne różnice dotyczące braku lub niewystarczającej skuteczności ($\chi^2 = 4,023$; $P = 0,045$), wskazujące na wyższy odsetek przypadków przerwania

leczenia w grupie aripiprazolu ($n = 24$, 17,6%) niż w grupie rysperydonu ($n = 12$, 9,2%). Średnie (SD) dawki przed przerwaniem leczenia z powodu braku lub niewystarczającej skuteczności wynosiły aripiprazol, 14,1 mg (SD = 8,8) i rysperydon, 3 mg (SD = 1,7). Skorygowane dawki w badaniu CPZeQ wynosiły 278,8 mg aripiprazolu (SD = 175,1) i 300 mg rysperydonu (SD = 170,6). W pozostałych przyczynach branych pod uwagę zaprzestanie leczenia nie stwierdziliśmy istotnych statystycznie różnic. Średni czas do przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny wyniósł 37,2 dnia (SD = 18,3) dla aripiprazolu i 41,9 dnia (SD = 24,5) dla rysperydonu. Nie było istotnej różnicy pomiędzy grupami terapeutycznymi w średnim czasie do zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (logarytm rang $\chi^2 = -1,009$; $P = 0,316$).

Analiza intention-to-treat wykazała zwiększoną męczliwość (20,68% całej próbki) i przyrost masy ciała (19,92% całej próbki) jako najczęstsze pojawiające się skutki uboczne. Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi. Nie znaleźliśmy różnic w zakresie wzrostu masy ciała ani wskaźnika masy ciała pomiędzy obydwoma grupami leczenia podczas 12-tygodniowej obserwacji ($t = -0,811$; $P = 0,418$). Średni przyrost masy ciała wyniósł 4,7 kg (SD = 5,6) w grupie aripiprazolu i 5,1 kg (SD = 5,4) w grupie rysperydonu ($t = -0,461$; $P = 0,645$). Po analizie poszczególnych protokołów różnice były również nieistotne statystycznie. Szttywność istotnie częściej wpływała na grupę otrzymującą rysperydon w porównaniu z grupą przyjmującą aripiprazol ($F = 6,206$; $P = 0,014$). Jednakże zwiększone wydzielanie śliny częściej dotyczyło pacjentów z aripiprazolem, a różnice w porównaniu z pacjentami przyjmującymi risperidon były istotne statystycznie ($\chi^2 = 3,924$; $P = 0,048$). Jeśli chodzi o skutki uboczne o charakterze seksualnym, wszystkie z nich były znacząco wyższe w grupie rysperydonu: brak miesiączki ($F = 6,506$; $P = 0,014$), zmniejszenie pożądania seksualnego ($\chi^2 = 4,048$; $P = 0,044$), zaburzenia erekcji ($\chi^2 = 7,603$; $P = 0,006$) i zaburzenia wytrysku ($F = 9,235$; $P = 0,003$).

Po FEP niezwykle ważne jest określenie wzorców odstawienia, ryzyka i korzyści wynikających z różnych terapii SGA, aby spersonalizować pierwszy wybór leczenia przeciwpsychotycznego. W badaniu nie stwierdziliśmy różnic w skuteczności pomiędzy risperidonem i aripiprazolem, przy czym oba leki są wysoce skutecznymi lekami w leczeniu pacjentów z FEP w fazie krótkotrwałej. Badanie to odzwierciedla niewielkie, choć nieistotne statystycznie różnice w zakresie skuteczności. Jednakże, jeśli chodzi o działania niepożądane, które są czynnikiem decydującym o zapobieganiu przerwaniu leczenia w fazie krótkotrwałej i po niej, działania niepożądane zaburzenia na tle seksualnym występowały znacznie częściej w grupie otrzymującej rysperydon, podczas gdy ślinotok występował częściej w grupie otrzymującej aripiprazol. Wreszcie, w obu grupach głównym problemem był przyrost masy ciała, a priorytetem może być opracowanie skutecznych podejść do jego zapobiegania i leczenia. Pomimo znaczenia skuteczności podczas leczenia ostrej fazy FEP, różnice w profilach działań niepożądanych i preferencjach pacjentów są istotnymi czynnikami decydującymi o akceptowalności i dobrym przestrzeganiu leczenia przeciwpsychotycznego. Dlatego proces optymalizacji wyników długoterminowych poprzez realizację spersonalizowanych interwencji skupiających się na specyficznych cechach, preferencjach lub potrzebach każdego pacjenta należy rozpocząć jak najszybciej po rozpoznaniu FEP.

Gómez-Revuelta 2020

Metodyka: Dwufazowe prospektywne, randomizowane badanie otwarte (open-label) na podstawie danych długofalowego programu PAFIP (Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis, 2001-2011). Celem badania było porównanie skuteczności (praktycznej) klinicznej olanzapiny, rysperydonu, haloperidolu, aripiprazolu, zyprazydonu i kwetiapiny w leczeniu **pierwszego epizodu psychozy** po 3 latach obserwacji.

Do badania włączano pacjentów z PAFIP spełniających kryteria: (1) wiek 15–60 lat; (2) zamieszkiwanie w obszarze wyłapywania (*catchment area*); (3) doświadczenie pierwszego epizodu psychozy; (4) brak wcześniejszego leczenia lekami przeciwpsychotycznymi lub w przypadku wcześniejszego leczenia, gdy całkowity czas był krótszy niż 6 tygodni; (5) wpisanie się w kryteria DSM-IV dla krótkotrwałego zaburzenia psychotycznego, schizofrenicznego, zaburzenie psychotyczne nie określone inaczej lub zaburzenie schizoafektywne. Wykluczono pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dot. uzależnienia od leków/narkotyków, upośledzenia umysłowego lub z urazami głowy / neurologicznymi chorobami w historii pacjenta.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik przerwania leczenia oraz czas do przerwania leczenia.

Wyniki: Do badania włączono łącznie **376 pacjentów**, których losowo przydzielono do 6 różnych terapii przeciwpsychotycznych: olanzapina ($n = 55$), rysperydon ($n = 63$), haloperidol ($n = 56$), aripiprazol ($n = 78$), zyprazydon ($n = 62$) i kwetiapina ($n = 62$). Czas obserwacji wynosił 3 lata.

Ogólny wskaźnik rezygnacji (*dropout*) po 3 latach osiągnął 20,75%. Odsetek osób przerywających leczenie różnił się istotnie między badanymi grupami ($p = 0,000$, jednak najwyższy odnotowano dla grupy otrzymującej kwetiapinę – 95,53%, następnie dla grupy przyjmującej haloperidol – 89,28%, zyprazydon – 79,03%, aripiprazol – 73,08%, risperidon – 71,43%, a najniższy odsetek dla otrzymujących olanzapinę – 69,09%). Średni czas (dni) do przerwania leczenia wynosił 60 dni dla leczonych kwetiapiną, a najdłuższy wynik odnotowano dla osób

otrzymujących olanzapinę – 855 dni. Wykazano istotne różnice między badanymi grupami w zakresie danego punktu końcowego ($p=0,000$).

Wnioski: Olanzapina, risperidon i aripiprazol wykazują przewagę w leczeniu pierwszego rzutu pierwszego epizodu psychozy pod względem skuteczności praktycznej. Identyfikacja różnych wzorców odstawiania leku może przyczynić się do optymalizacji wyboru leczenia po pierwszym epizodzie psychozy. Zagwarantowanie utrzymania planu terapeutycznego skutecznych terapii przeciwpsychotycznych jest jednym z priorytetowych wyzwań w leczeniu poszczególnych osób w celu zapobiegania złośliwemu przebiegowi choroby i okazało się główną przyczyną dyskontynuacji leczenia. Należy też rozważyć wyważenie najczęstszych i najcięższych działań niepożądanych (ryzyko metaboliczne i objawy pozapiramidowe występujące podczas leczenia), aby dopasować lek przeciwpsychotyczny do każdego indywidualnego przypadku.

6.3.12. Kyle 2020 (dane dodatkowe)

Przegląd literatury oceniający zastosowanie neuroleptyków w leczeniu objawów psychotycznych w chorobie Parkinsona (DP) i otępieniu z ciałami Lewy'ego (DLB).

Klozapina

Możliwą skuteczność klozapiny w leczeniu psychozy w przebiegu DP (PDP) po raz pierwszy opisano w 1985 r. w serii przypadków. Po latach przeprowadzono w 1999 r. badanie obejmujące 60 pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona i psychozą polekową, przydzielonych losowo do grupy leczonej małą dawką klozapiny (6,25-50 mg). Zaobserwowano znaczną poprawę w zakresie wskaźników psychozy; Globalna Skala Wrażenia Klinicznego (CGI), Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej (BPRS) i Skala Oceny Objawów Pozytywnych (SAPS). Nie zaobserwowano pogorszenia objawów motorycznych i statystycznie istotnej poprawy w zakresie drżenia. U 1 pacjenta w grupie klozapiny rozwinęła się leukopenia, która ustąpiła po odstawieniu leku. Podczas stosowania klozapiny zaobserwowano niewielki, statystycznie istotny wzrost średniej częstości akcji serca w spoczynku. Do kolejnego 4-tygodniowego badania włączono 60 pacjentów z chorobą Parkinsona z łagodną demencją lub bez demencji i uporczywą psychozą. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej klozapinę (6,25 mg–50 mg) lub placebo i zgłosili znaczną poprawę CGI w grupie badanej. W grupie klozapiny częściej zgłaszano senność. U dwóch pacjentów w grupie leczonej klozapiną rozwinęła się przemijająca neutropenia. Podczas 12-tygodniowego przedłużenia badania prowadzonego metodą otwartej próby u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo, wykazano znaczną poprawę wskaźników psychozy po zastosowaniu klozapiny. Stwierdzono, że korzyść terapeutyczna nie utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia.

Brak jest randomizowanych badań kontrolnych dotyczących stosowania klozapiny w DLB. Ograniczone dowody obejmują opisy przypadków o mieszanych wynikach. Trzy raporty udokumentowały poprawę w zakresie halucynacji, bez znaczącego pogorszenia motorycznego. W praktyce klinicznej stosowanie klozapiny jest ograniczone ryzykiem agranulocytozy i związanymi z tym wymogami monitorowania. W badaniu, w którym przeanalizowano dane od ponad 99 000 pacjentów, stwierdzono, że częstość agranulocytozy wynosi 0,38%, jednak dane dotyczące częstości występowania agranulocytozy w PDP są niewystarczające. W jednej serii przypadków opisano 6 pacjentów, którym po ustąpieniu neutropenii wielokrotnie wznawiano leczenie klozapiną, co wskazuje, u części pacjentów po wystąpieniu neutropenii można bezpiecznie wznowić leczenie klozapiną.

Kwetiapina

W praktyce klinicznej kwetiapinę stosuje się chętniej niż klozapinę, ze względu na jej lepszy profil działań niepożądanych w porównaniu z klozapiną. Pomimo częstego stosowania w praktyce klinicznej, jej skuteczność w PDP jest mniej jasna. Otwarte badania wykazały znaczną korzyść w zakresie psychozy. Następnie 3 średniej wielkości badania RCT o wystarczającej mocy nie wykazały znaczącej poprawy w zakresie wskaźników psychozy, chociaż nie wystąpiło pogorszenie motoryczne. Najczęstszym działaniem niepożądanym była senność. Baza danych dotyczących kwetiapiny w leczeniu PDP jest zatem niejednoznaczna i brakuje jej spójnych dowodów z RCT. Dalszych dowodów na stosowanie zarówno klozapiny, jak i kwetiapiny w PDP dostarczają 3 badania porównawcze porównujące klozapinę i kwetiapinę, które wykazały skuteczność obu leków.

Jeśli chodzi o DLB, dane z oceny kwetiapiny w literaturze są ograniczone ze względu na niewielką liczbę RCT. Skuteczność kwetiapiny w DLB opiera się na badaniach retrospektywnych, co wiąże się z nieodłącznymi ograniczeniami. Wyniki dostępnych badań są mieszane. W retrospektywnym badaniu oceniającym wyniki leczenia 10 pacjentów leczonych kwetiapiną w dawce 25–300 mg jednocześnie leczonych donepezilem, stwierdzono poprawę w zakresie objawów behawioralnych i psychotycznych bez pogorszenia motorycznego.

W dwóch otwartych badaniach z udziałem 9 i 13 pacjentów, oba trwające 12 tygodni, odnotowano znaczące zmniejszenie objawów psychotycznych bez pogorszenia sprawności motorycznej. W innym retrospektywnym przeglądzie 11 pacjentów odnotowano częściową poprawę psychozy u 10 pacjentów, przy nieco gorszym funkcjonowaniu motorycznym u 3 pacjentów. Małe, randomizowane badanie oceniające kwetiapinę u 40 pacjentów z otępieniem i parkinsonizmem, w tym u 23 pacjentów z DLB, nie wykazało istotnej poprawy w zakresie wskaźników psychozy. W tym badaniu nie zaobserwowano pogorszenia stanu motorycznego.

Inne neuroleptyki

Nie zaleca się stosowania innych atypowych neuroleptyków ze względu na profil działań niepożądanych lub brak dowodów na ich skuteczność. Stosowanie olanzapiny w leczeniu PDP oceniano w jednym małym, otwartym badaniu z udziałem 15 pacjentów bez otępienia, które wykazało poprawę stanu psychicznego bez uszczerbku dla motoryki. W 3 kolejnych badaniach oceniających skuteczność olanzapiny w leczeniu PDP stwierdzono pogorszenie funkcji motorycznych. Jedno badanie zakończono wcześniej ze względów bezpieczeństwa. W 2 zakończonych badaniach nie wykazano znaczących korzyści w zakresie leczenia psychozy. W innym RCT porównującym klozapinę z olanzapiną pacjenci z olanzapiną nie byli w stanie ukończyć badania z powodu pogorszenia sprawności motorycznej.

W leczeniu DLB wykazano pogorszenie motoryki po podaniu olanzapiny. Otwarte badanie z udziałem 8 pacjentów wykazało poprawę u 2 pacjentów i pogorszenie funkcji motorycznych u 3 pacjentów.

Badania nad rysperydonem dały mieszane wyniki i wykazały ryzyko pogorszenia funkcji motorycznych. Ocena stosowania rysperydonu w leczeniu DLB dotyczy opisów przypadków i serii przypadków obejmujących 13 pacjentów, z których u 6 stwierdzono pewną poprawę w zakresie objawów psychotycznych. W tym zbiorze danych znalazły się 2 zgłoszenia delirium, 3 zgłoszenia pogorszenia motorycznego i 1 zgłoszenie złośliwego zespołu neuroleptycznego. Kolejne RCT nie wykazało znaczących korzyści i udokumentowało wysoki odsetek nietolerancji u 14 pacjentów, którym przydzielono rysperydon. Stosowanie aripiprazolu w DLB oceniano w serii przypadków 11 pacjentów, którzy zgłosili poprawę w BPRS, SAPS, bez pogorszenia. Jednakże inne opisy przypadków donoszą o pogorszeniu motorycznym.

W prospektywnym badaniu przeprowadzonym z sekcją zwłok oceniano nasilenie reakcji nadwrażliwości na neuroleptyki (NSR) u pacjentów z chorobą Parkinsona, chorobą Alzheimera i DLB leczonych olanzapiną, rysperydonem, klozapiną i tiorydazyną. Najwyższy odsetek ciężkiej nadwrażliwości na neuroleptyki zaobserwowano w przypadku leczenia olanzapiną – u 19 z 33 pacjentów stosujących olanzapinę wykazano ciężką NSR. Terapia rysperydonem spowodowała ciężki NSR u 2 z 8 pacjentów w tym badaniu. Najniższy wskaźnik NSR występował u klozapiny, u 1 na 9 pacjentów.

Badania nad zyprazydonem również przyniosły mieszane wyniki. W systematycznym przeglądzie 13 badań, w tym 2 małych, otwartych badań, 11 opisów przypadków i serii przypadków, stwierdzono, że zyprazydon był ogólnie skuteczny i w większości dobrze tolerowany. W tym przeglądzie przeanalizowano dane od 93 pacjentów. U 80 pacjentów odnotowano poprawę w zakresie objawów psychotycznych. Zgłoszono 11 raportów dotyczących pogorszenia stanu motorycznego u pacjentów z PD i DLB. Poważne działania niepożądane obejmowały 1 przypadek dotyczący zespołu serotoninowego i 1 przypadek dotyczący złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Jak dotąd brakuje dowodów na istnienie innych atypowych środków neuroleptycznych w leczeniu PDP i DLB.

Inhibitory cholinesterazy

Inhibitory cholinesterazy (CHEI) są dodatkowym czynnikiem brany pod uwagę w leczeniu objawów poznawczych i psychotycznych w PDD. 24-tygodniowe badanie oceniające skuteczność rywastygminy wykazało tendencję do poprawy w zakresie psychozy, chociaż nie wykazało istotnej zmiany w miarze psychozy NPI. Do badania włączono 118 pacjentów z PDD, cierpiących na halucynacje wzrokowe. Autorzy podali, że badanie nie wykazało istotnych różnic w poszczególnych miarach NPI. Głównymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty. W grupie leczonej częściej obserwowano zwiększone drżenie. W kilku innych małych badaniach wykazano korzyści ze stosowania rywastygminy, jednak inne badanie nie wykazało istotnej poprawy w zakresie psychozy. W 2 otwartych badaniach dotyczących donepezylu wykazano poprawę u 5 z 6 pacjentów, podczas gdy w drugim badaniu odnotowano poprawę u wszystkich 8 pacjentów. Dwie metaanalizy dostępnych badań klinicznych dotyczących donepezylu i rywastygminy wykazały skuteczność w poprawie funkcji poznawczych, codziennych czynności i ogólnego funkcjonowania, a u odsetka pacjentów bez poprawy wykazano mniejsze tempo pogorszenia stanu zdrowia.

Podjęcie do leczenia

Podstawą leczenia w psychozie u pacjentów z PD lub DLB jest wykluczenie chorób współistniejących i usunięcie leków niedopaminergicznych, które mogą mieć związek z psychozą.

Rozpoczynając przyjmowanie leków przeciwpsychotycznych, należy kierować się kontekstem klinicznym i dostępem do leków. Jeśli jest prawdopodobne, że pacjent będzie tolerował objawy przez 4 tygodnie i nie ma ograniczeń dotyczących kosztów lub przeciwwskazań, rozsądnym lekiem pierwszego rzutu będzie pimawanseryna. Jeśli jednak objawy są nie do zniesienia i wymagają natychmiastowego leczenia lub jeśli istnieją ograniczenia dotyczące kosztów lub przeciwwskazań, kwetiapinę można uznać za leczenie pierwszego rzutu. Jeżeli monoterapia pimawanseryną lub kwetiapiną nie jest wystarczająca, można rozważyć leczenie skojarzone ze ścisłym monitorowaniem. Zamiana kwetiapiny na klozapinę jest również brana pod uwagę, jeśli psychoza jest oporna na mono- lub podwójną terapię kwetiapiną.

Postępowanie w psychozie u pacjentów z DLB dotyczy wstępnego leczenia CHEI. Następnie należy zwiększyć dawkę leków dopaminergicznych, jeśli są tolerowane, a następnie zastosować leczenie małą dawką kwetiapiny lub pimawanseryny, ale ostatecznie może być konieczne zastosowanie klozapiny.

Wnioski

Tolerancja kwetiapiny w porównaniu z innymi neuroleptykami, łatwość podawania w porównaniu z klozapiną i jej niejednoznaczna skuteczność stanowią podstawę jej powszechnego stosowania i włączenia do algorytmu leczenia. W odniesieniu do DLB niedostatek RCT ogranicza pewność kliniczną, pomimo aktywnego stosowania tego leku. Skuteczność pimawanseryny wykazano w leczeniu PDP i ogólnie jest ona dobrze tolerowana. Ograniczeniem w porównaniu z kwetiapiną i klozapiną jest opóźnienie działania wynoszące 4–6 tygodni. Klozapina ma najsolidniejszą bazę dowodową i jest skuteczna, chociaż jej stosowanie jest ograniczone ryzykiem agranulocytozy i koniecznością częstego monitorowania neutrofilów. Inne neuroleptyki nie są zalecane w leczeniu PDP/DLB ze względu na brak skuteczności i/lub ryzyko pogorszenia funkcji motorycznych.

6.4. Podsumowanie materiału klinicznego

Biorąc pod uwagę siłę i jakość zgromadzonego materiału dowodowego, należy przyjąć, że aktualnie istnieją dowody wskazujące, że neuroleptyki będące przedmiotem oceny wykazują kliniczną skuteczność w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych innych niż te w przebiegu schizofrenii oraz choroby afektywnej dwubiegunowej.

- Risperidon może poprawiać wyniki w skali objawów katatonicznych i pozytywnych u osób z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii i objawami katatonicznymi, ale EW może skutkować większą poprawą w ciągu pierwszych trzech tygodni leczenia.
- Olanzapina, risperidon, kłozapina, halopridol i kwetiapina, aripiprazol, amisulpryd, lurasydol, molindon, paliperydon, i zyprazydon były dobrze tolerowane i wykazywały skuteczność u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 19 lat z rozpoznanymi przez klinicystę zaburzeniami ze spektrum schizofrenii, w tym schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi i schizofrenopodobnymi.
- Długodziałające formy domięśniowe są stosunkowo bezpieczną i skuteczną metodą leczenia pacjentów ze wczesną psychozą, choć większość danych opiera się na badaniach dotyczących risperidonu lub paliperydonu.
- Aripiprazol w postaci domięśniowej może okazać się realną metodą leczenia zaburzeń urojeniowych.
- Leki przeciwpsychotyczne okazały się skuteczną metodą leczenia pacjentów z zaburzeniami urojeniowymi. Neuroleptyki pierwszej generacji były nieco lepsze od drugiej generacji.
- Amisulpryd w niskich dawkach (100mg/dzień) jest skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu psychozy schizofrenicznej o bardzo późnym początku, a korzyści utrzymują się przy kontynuacji leczenia.
- Amisulpryd był bardziej skuteczną terapią niż aripiprazol i olanzapina w redukcji całkowitego wyniku nasilenia wymiarów psychopatycznych wg skali PANSS u dorosłych z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii.
- Paliperydon poprawia funkcjonowanie psychospołeczne u pacjentów z zaburzeniami schizoafektywnymi.
- U większości pacjentów we wczesnych stadiach schizofrenii remisję objawów można osiągnąć za pomocą prostego algorytmu leczenia obejmującego sekwencyjne podawanie amisulprydu i kłozapiny.
- Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej u pacjentów w wieku 8 – 19 lat z wczesnymi zaburzeniami ze spektrum schizofrenii po stosowaniu molindonu, risperidonu i olanzapiny nie różnił się istotnie.
- Olanzapina, risperidon i aripiprazol wykazują przewagę w leczeniu pierwszego rzutu pierwszego epizodu psychozy pod względem skuteczności praktycznej.
- W leczeniu objawów psychiatrycznych w chorobie Parkinsona (DP) i otępieniu z ciałami Lewy'ego (DLB) kłozapina ma najsolidniejszą bazę dowodową i jest skuteczna, chociaż jej stosowanie jest ograniczone ryzykiem agranulocytozy i koniecznością częstego monitorowania neutrofilów. Inne neuroleptyki nie są zalecane w leczeniu PDP/DLB ze względu na brak skuteczności i/lub ryzyko pogorszenia funkcji motorycznych.

Ograniczenia

- przegląd dowodów został ograniczony tylko na przeglądy systematyczne oraz badania RCT
- przegląd został ograniczony czasowo (2018-2023);
- trudności w doborze dowodów realizujących intencję zlecenia – populacja w badaniach nie w pełni odpowiada ocenianej - duży odsetek pacjentów ze schizofrenią, nie w każdej pracy odrębnie przedstawiono wyniki dla pacjentów z „nischizofrenią”;
- przegląd nie dostarcza materiału klinicznego dla wszystkich potencjalnych jednostek chorobowych, dla wszystkich analizowanych substancji czynnych.

7. Rzeczywista praktyka leczenia

7.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Przeprowadzono analizę danych sprawozdawczych NFZ w celu weryfikacji istotności problemu zdrowotnego w danym obszarze terapeutycznym, rozumianej jako liczba pacjentów z danym rozpoznaniem zdrowotnym korzystających z refundacji produktów leczniczych z grupy neuroleptyków będących przedmiotem oceny w ramach puli pacjentów z analizowanymi rozpoznaniem ogółem. Prace prowadzono wieloetapowo,

- punktem wyjścia była baza SWIAD⁴, w której NFZ gromadzi dane dotyczące wszystkich zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z klasyfikacją ICD-10.
 - F21-F29
- Kolejnym etapem było dopasowanie danych z bazy LEK⁵, dotyczącej refundacji leków dostępnych w aptece na receptę. Pod uwagę wzięto:
 - amisulpryd, aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon, sertyndol, paliperydon.

7.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r. a grudniem 2022 r.

Tabela 3. Liczebność populacji z rozpoznaniem F21-F29, na przestrzeni lat 2014-2022

miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
styczeń	14 576	13 507	12 523	12 184	11 870	11 155	10 830	9 746	9 737
luty	13 736	12 896	12 417	11 611	10 617	10 258	10 085	9 721	9 668
marzec	14 359	14 074	12 922	13 111	11 850	10 910	10 236	10 792	10 916
kwiecień	14 066	13 368	12 722	11 297	11 382	10 766	9 133	10 009	9 650
maj	14 101	13 204	12 129	12 324	11 292	10 988	9 559	10 018	10 004
czerwiec	13 704	13 150	12 818	11 937	11 389	10 273	9 996	10 127	9 967
lipiec	14 088	12 844	11 617	11 274	10 515	10 810	10 145	9 862	9 348
sierpień	12 525	11 890	11 707	11 356	10 711	9 850	9 239	9 558	9 567
wrzesień	14 391	13 269	12 810	11 708	10 816	10 778	10 410	10 407	9 928
październik	14 364	12 955	11 899	12 021	11 507	11 231	10 107	9 941	9 796
listopad	12 839	12 468	12 183	11 606	10 682	10 347	9 501	9 859	9 863
grudzień	12 879	12 205	11 634	10 509	9 883	9 706	9 618	9 816	9 400
suma	55 805	52 742	50 057	47 640	45 116	43 385	40 269	40 427	40 523
dynamika	-	-5,49%	-5,09%	-4,83%	-5,30%	-3,84%	-7,18%	+0,39%	+0,24%

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

⁴ Baza danych prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załącznik do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-swiad/>

⁵ Baza danych prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>

Zidentyfikowano łącznie **210 975** pacjentów, u których zrealizowano co najmniej jedno świadczenie w ramach systemu powszechnej opieki zdrowotnej oraz w rozpoznaniu głównym lub współistniejącym sprawozdano rozpoznanie u pacjenta zakodowane jako F21-F29. Przez wszystkie 9 lat sprawozdawczych obserwowany jest systematyczny spadek populacji rozpoznawanej w określonych kodach ICD-10 podlegających ocenie. W roku 2014 odnotowano 56 tys. Pacjentów, natomiast w ostatnim w pełni sprawozdanym roku 2022 40,5 tys. pacjentów. W latach 2021-2022 obserwowany był nieznaczny przyrost populacji, jednak tempo dynamiki zmian nie przekraczało 0,5%, w porównaniu do średniej utraty populacji z lat 2015-2020 rzędu 5%. W przypadku pacjentów z rozpoznaniem F21-F29 odnotowano nieznaczny wpływ pandemii SARS-CoV-2 na liczebność miesięczną, w porównaniu do innych problemów zdrowotnych.

Do populacji identyfikowanej w pierwszym kroku skojarzono dane w bazie refundacji aptecznej. Zgodnie z założeniami wzięto pod uwagę wszystkie dane dla pacjenta, co oznacza, że w praktyce jeśli pacjent był rozpoznany w kodach F21-F29 tylko w roku 2014 mógł np. realizować recepty na wybrane neuroleptyki w latach późniejszych 2014-2020. Oceniono, że podejście identyfikuje w sposób właściwy realne obciążenie populacji. Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres od stycznia 2013 r. do grudnia 2022 r.

Tabela 4. Liczebność populacji z rozpoznaniem F21-F29 realizująca recepty na wybrane neuroleptyki będących przedmiotem niniejszej analizy, na przestrzeni lat 2013-2022

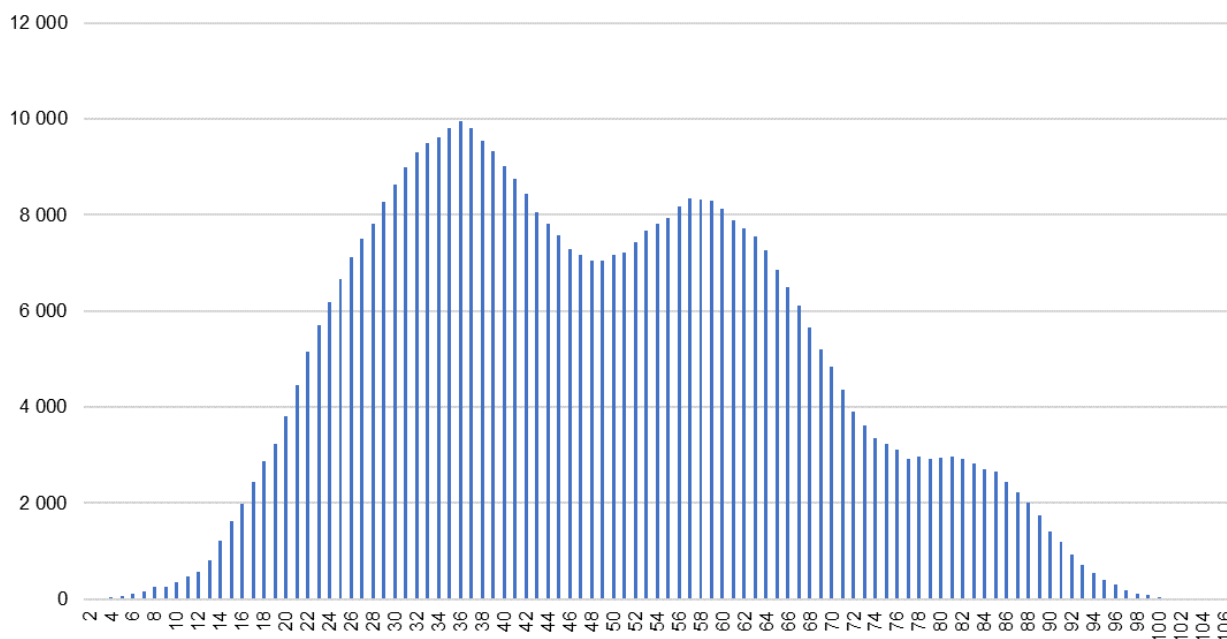
TECHNOLOGIA	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
AMISULPRYD										
P.O.	2 531	3 356	3 565	3 530	3 815	3 951	4 096	4 119	4 207	4 208
ARYPIPRAZOL										
I.M.	-	-	-	33	330	524	730	895	1 078	1 251
P.O.	3 623	4 409	5 787	9 231	10 816	11 523	12 087	11 972	12 724	13 263
KWETIAPINA										
P.O.	7 753	10 177	12 585	14 466	16 159	17 266	18 549	18 354	18 771	19 089
OLANZAPINA										
I.M.	103	202	344	485	657	892	1 139	1 262	1 535	1 702
P.O.	14 273	17 289	19 196	20 213	21 413	22 337	22 947	23 225	23 977	24 293
PALIPERYDON										
I.M.	-	-	-	-	-	139	779	1 139	1 464	1 766
RYSPEYDON										
I.M.	1 077	1 273	1 546	1 817	1 990	2 157	1 990	1 670	1 521	1 353
P.O.	6 805	8 132	8 930	9 775	10 105	10 590	10 885	10 517	10 351	10 364
SERTYNDOL										
P.O.	91	97	79	84	89	76	88	70	76	65
ZYPRAZYDON										
P.O.	297	233	264	274	290	299	326	278	271	228

Analiza wykazała, że łącznie u **104 200 z 210 975 (51%)** pacjentów z rozpoznaniem F21-F29 zrealizowano co najmniej jedną receptę na wybrane neuroleptyki będących przedmiotem niniejszej analizy. Zważywszy na treść wskazań refundacyjnych obejmujących leczenie schizofrenii oraz choroby afektywnej dwubiegunowej należy wskazać, że prawdopodobnie zaburzenia psychiatryczne naturalnie tworzą obraz kliniczny schorzeń tego typu.

W zakresie ocenianych neuroleptyków stosowanych w populacji F21-F29 wykazano, że w roku 2013 przypadła średnio 1,3 substancji czynnej z analizowanej grupy na pacjenta. W ciągu 10 lat obserwacji wskaźnik ten wzrósł do poziomu 1,42, a ogółem dla całego okresu 1,92. Odnotowano stopniowe zwiększanie się liczby pacjentów stosujących większość analizowanych substancji czynnych, poza zyprazydonem, sertyndolem oraz rysperydonem, w przypadku których odnotowano tendencje spadkowe. W znaczący sposób doszło do zmian w zakresie populacji korzystającej z olanzapiny w postaci domięśniowej – ponad 16-krotny wzrost liczebności, doustnych postaci aryprirazolu – niemal czterokrotny wzrost populacji oraz kwetiapiny – 2,5-krotny wzrost.

Wiek raportowany w analizach jest zaokrąglony do pełnych lat na podstawie różnicy pomiędzy datą świadczenia – realizacji przepisu lekarza na leki refundowane, a daty urodzenia pacjenta sprawozdawania przez świadczeniodawców. W trakcie licznych, uprzednio prowadzonych prac analitycznych zidentyfikowano pewne nieścisłości związane z raportowaniem daty urodzenia pacjenta, przez co wnioskowanie odnośnie charakterystyki pacjentów może być obciążone nieznacznym błędem wnioskowania. W przypadku znacznych rozbieżności podejmowane są działania na zasadzie wyjaśnień, minimalizując tym samym błąd przeprowadzonych analiz, w sytuacjach niejednoznacznych grupę pacjentów wyłączało z analizy podstawowej.

Histogram rozkładu wieku analizowanych pacjentów przedstawiono poniżej.



oś y – liczba pacjentów ogółem; oś x – wiek pacjenta w latach

Rysunek 1. Wiek pacjentów korzystających z refundacji neuroleptyków w chwili realizacji recepty – histogram

Analizie poddano również populację korzystającą z refundacji w danym roku sprawozdawczym. Średnie wartości dla wieku pacjentów wraz z odchyleniem standardowym oraz zakresem wartości zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów – wiek, w zależności od roku sprawozdawczego

rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
I.pts	27 248	33 051	37 846	41 944	45 564	48 486	51 266	51 836	52 907	53 785
I.Rx	195 027	234 496	267 533	303 197	338 783	366 997	403 432	415 603	429 751	440 872
średnia wiek	45,28	45,97	46,57	47,03	47,3	47,63	47,94	48,07	47,94	47,89
SD wiek	15,87	16,72	17,41	17,81	18,05	18,27	18,37	18,22	18,02	17,72
min	2	3	2	3	2	3	3	3	2	4
max	103	104	105	105	105	103	104	105	105	106

I.pts. – liczba pacjentów; I.Rx – liczba zrealizowanych recept; SD – odchylenie standardowe

Średni wiek pacjenta realizującego recepty na wybrane neuroleptyki nie wykazywał określonego trendu kierunkowego, do 2020 obserwowano łagodny wzrost, natomiast w latach 2021-2022 obserwuje się łagodny spadek średniego wieku pacjenta. W pierwszym roku obserwacji odnotowano średnią wieku pacjenta na poziomie 45,28 lat, z odchyleniem 15,87, w roku ubiegłym (2022) średni wiek wyniósł $47,89 \pm 17,72$ lat. Ogółem dla 104 200 pacjentów średni wiek w momencie realizacji recept wyniósł $47,38 \pm 17,83$ lat, z zakresem od 0 do 106. Zważywszy na wskaźnik oceny rozproszenia danych, w tym przypadku odchylenie standardowe dla średniej, można uznać, że dane charakteryzowały się wysokim, ale zbliżonym rozproszeniem w trakcie okresu obserwacji, wahania wartości odchylenia nie przekraczały połowy jednostki miary (lata życia).

7.3. Wykorzystanie neuroleptyków w oparciu o DDD

Do oceny stopnia wykorzystania neuroleptyków przez pacjentów z populacji F21-F29 wykorzystano dzienną dawkę terapeutyczną (ang. *Daily Drug Dose*, **DDD**). Zgodnie z definicją WHO⁶, DDD jest jednostką miary i niekoniecznie odzwierciedla zalecaną lub przepisaną dawkę dobową. Dawki terapeutyczne dla poszczególnych pacjentów i grup pacjentów będą często różnić się od DDD, ponieważ będą oparte na indywidualnych cechach (takich jak wiek, waga, różnice etniczne, rodzaj i ciężkość choroby) oraz rozważaniach farmakokinetycznych. Tylko jeden DDD jest przypisany do kodu ATC i drogi podania (np. preparat doustny). DDD jest prawie zawsze kompromisem opartym na przeglądzie dostępnych informacji, w tym dawek stosowanych w różnych krajach, jeśli takie informacje są dostępne. DDD jest czasami „dawką”, która jest rzadko przepisywana, ponieważ może to być średnio dwie lub więcej powszechnie stosowanych dawek. Dane dotyczące wykorzystania przedstawione w DDD dają jedynie przybliżone oszacowanie spożycia, a nie dokładny obraz faktycznego zażywania. DDD zapewniają stałą jednostkę miary niezależną od ceny, walut, wielkości i siły opakowania, umożliwiając badaczom ocenę trendów w konsumpcji produktów leczniczych zawierających wybraną substancję czynną i przeprowadzanie porównań między grupami populacji.

Oszacowanie DDD opiera się na następujących zasadach:

- przyjmuje się średnią dawkę dla dorosłych zalecaną dla głównego wskazania, odzwierciedloną w kodzie ATC. Gdy zalecana dawka odnosi się do masy ciała, za osobę dorosłą uważa się osobę o wadze 70 kg. Należy podkreślić, że nawet specjalne formy farmaceutyczne przeznaczone głównie dla dzieci (np. mieszanki, czopki) mają przypisane DDD stosowane u dorosłych. Wyjątki dotyczą niektórych produktów używanych wyłącznie przez dzieci, np. hormony wzrostu i tabletki z fluorem.
- Zalecana dawka podtrzymująca (długoterminowa dawka terapeutyczna) jest zwykle preferowana przy ustalaniu DDD. Dawka początkowa może różnić się od dawki podtrzymującej, ale nie jest to odzwierciedlone w DDD. Jeśli zatwierdzona zalecana dawka dostarcza ograniczonych informacji na temat dawki podtrzymującej, DDD będzie zwykle średnią z zakresu dawek podtrzymujących.

Dane rejestracyjne

W charakterystykach produktów leczniczych zawierających wybrane neuroleptyki będące przedmiotem oceny jako substancję czynną, dawkowanie zostało opisane w następujący sposób:

- W ostrych zaburzeniach psychotycznych zaleca się dawki doustne wynoszące od 400 do 800 mg amisulprydu na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 1200 mg amisulprydu na dobę. Leczenie podtrzymujące należy prowadzić najmniejszą skuteczną dawką produktu.
- Arypiprazol
 - doustny: 10 mg na dobę lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Choć nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobową 15 mg, to jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg;
 - domięśniowy: w przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej aripiprazolem przed rozpoczęciem leczenia postacią domięśniową należy najpierw ustalić tolerancję po podaniu postaci doustnej aripiprazolu. Rozpoczęcie leczenia obejmujące podanie jednego wstrzyknięcia w dawce 400 mg i kontynuację leczenia dobową dawką aripiprazolu w postaci doustnej od 10 mg do 20 mg. Następnie podanie 400 mg raz na miesiąc.
- W przypadku kwetiapiny dla każdego wskazania obowiązuje inny schemat dawkowania. Należy upewnić się, że pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące odpowiedniego dawkowania w przypadku jego choroby. Zakres dawkowania obejmuje wartości od 25 mg na dobę jako dawki początkowej u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby do 800 mg na dobę w leczeniu epizodów maniakałnych towarzyszących chorobie dwubiegunowej.

⁶ Definition and general considerations – DDD

https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/

- Olanzapina
 - doustna: dawka dobowa może być dostosowywana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie dawek 5 do 20 mg/dobę;
- W przypadku paliperidonu zaleca się rozpoczęcie stosowania od dawki 150 mg w pierwszym dniu leczenia i 100 mg tydzień później (w ósmym dniu leczenia), obie dawki podawane są w miesiącu naramienny, w celu szybkiego osiągnięcia stężenia terapeutycznego. Trzecia dawka powinna być podana po upływie miesiąca od drugiej dawki inicjującej. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 75 mg, podawane co miesiąc; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności. Po podaniu drugiej dawki inicjującej można podawać comiesięczne dawki podtrzymujące w miesiącu naramienny lub pośladowy.
- Risperidon
 - doustny: leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg na dobę. Dawka może być zwiększona drugiego dnia do 4 mg na dobę. Od tego momentu dawka może pozostać niezmienną albo, jeśli zaistnieje taka konieczność, indywidualnie dostosowywana. Przeciętna, optymalna dawka terapeutyczna wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane wolniejsze dostosowywanie dawki oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca;
 - domięśniowy: dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg co dwa tygodnie.
- U wszystkich pacjentów stosowanie sertyndolu należy rozpoczynać od dawki 4 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać o 4 mg po 4-5 dniach stosowania każdej z dawek, aż do osiągnięcia optymalnej dobowej dawki podtrzymującej wynoszącej od 12 do 20 mg.
- W leczeniu fazy zaostrzenia schizofrenii i epizodu manii w zaburzeniu dwubiegunowym zalecana dawka zyprazydonu wynosi 40 mg dwa razy na dobę w trakcie posiłku. Dawka ta może być zwiększona zależnie od stanu klinicznego pacjenta, maksymalnie do 80 mg dwa razy na dobę. Docelowe wartości mieszczą się w granicach 120-160 mg/dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg lub 60-80 mg/dobę u pacjentów o masie ciała < 45 kg.

Dane WHO

Tabela 6. DDD dla wybranych neuroleptyków – WHO

KOD ATC	NAZWA	DDD	JEDNOSTKA	DROGA PODANIA
N05AL05	AMISULPRYD	400,00	mg	P.O.
N05AX12	ARYPIPRAZOL	13,30	mg	I.M.
N05AX12	ARYPIPRAZOL	15,00	mg	P.O.
N05AH04	KWETIAPINA	400,00	mg	P.O.
N05AH03	OLANZAPINA	10,00	mg	P.O.
N05AH03	OLANZAPINA	10,00	mg	I.M.
N05AX13	PALIPERYDON	2,50	mg	I.M.
N05AX08	RYSPIRYDON	2,70	mg	I.M.
N05AX08	RYSPIRYDON	5,00	mg	P.O.
N05AE03	SERTYNDOL	16,00	mg	P.O.
N05AE04	ZYPRAZYDON	80,00	mg	P.O.

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia dzienne dawki terapeutyczne mieszczą się mniej więcej w połowie zakresów wskazywanych w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. Należy jednak zauważyć, że w przypadku amisulprydu przyjęta DDD jest minimalną zalecaną dawką standardową.

Wyniki analizy

Analizę wykorzystania DDD przeprowadzono dla wszystkich pacjentów realizujących recepty. Celem interpretacji danych z bazy Lek posłużono się bazą o nazwie Rejestr Produktów Leczniczych dopasowując szczegóły o poszczególnych kodach GTIN. Zgodnie z założeniem przyjęto, że pacjent wykorzystał wszystkie tabletki wykupione w aptece lub zażył pełną dawkę roztworu do wstrzykiwań.

Tabela 7. Wykorzystanie neuroleptyków w populacji pacjentów F21-F29 w oparciu o dane DDD, procent realizacji wobec zakresu pełnego roku sprawozdawczego (365,25 dnia)

TECHNOLOGIA	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	ALL
AMISULPRYD											
P.O.	206,54	206,81	216,20	221,10	220,43	231,29	237,82	256,82	253,64	261,59	611,73
	56,55%	56,62%	59,19%	60,53%	60,35%	63,32%	65,11%	70,31%	69,44%	71,62%	1,67
ARYPIPRAZOL											
I.M.	-	-	-	82,93	174,34	213,17	229,89	258,38	256,98	268,10	536,96
	-	-	-	22,71%	47,73%	58,36%	62,94%	70,74%	70,36%	73,40%	1,47
P.O.	234,56	234,79	225,69	236,11	257,16	268,55	277,50	296,31	293,86	298,65	800,52
	64,22%	64,28%	61,79%	64,64%	70,41%	73,52%	75,97%	81,13%	80,45%	81,77%	2,19
KWETIAPINA											
P.O.	144,81	128,30	128,95	126,43	128,83	126,91	122,28	128,50	128,03	133,18	361,12
	39,65%	35,13%	35,31%	34,61%	35,27%	34,75%	33,48%	35,18%	35,05%	36,46%	0,99
OLANZAPINA											
I.M.	218,50	263,01	296,32	334,36	352,09	357,51	369,07	400,72	389,52	414,41	868,88
	59,82%	72,01%	81,13%	91,54%	96,40%	97,88%	101,05%	109,71%	106,65%	113,46%	2,38
P.O.	300,26	301,97	309,75	309,46	314,22	316,77	319,67	333,96	331,80	345,31	1 206,98
	82,21%	82,67%	84,81%	84,73%	86,03%	86,73%	87,52%	91,43%	90,84%	94,54%	3,30
PALIPERYDON											
I.M.	-	-	-	-	-	157,27	317,03	455,13	543,20	603,36	1 025,56
	-	-	-	-	-	43,06%	86,80%	124,61%	148,72%	165,19%	2,81
RYSPERYDON											
I.M.	236,55	233,98	238,51	246,25	257,31	260,32	264,34	281,08	286,56	289,95	765,06
	64,76%	64,06%	65,30%	67,42%	70,45%	71,27%	72,37%	76,96%	78,46%	79,38%	2,09
P.O.	104,99	101,75	104,71	105,36	110,89	111,81	114,83	125,96	127,24	131,84	297,85
	28,74%	27,86%	28,67%	28,85%	30,36%	30,61%	31,44%	34,49%	34,84%	36,09%	0,82
SERTYNDOL											
P.O.	157,68	171,60	172,23	157,60	168,52	189,68	172,34	214,35	203,40	221,48	438,33
	43,17%	46,98%	47,15%	43,15%	46,14%	51,93%	47,18%	58,69%	55,69%	60,64%	1,20
ZYPRAZYDON											
P.O.	339,77	292,26	331,33	342,54	348,55	349,48	331,53	379,31	357,70	391,02	786,44
	93,02%	80,02%	90,71%	93,78%	95,43%	95,68%	90,77%	103,85%	97,93%	107,05%	2,15

kolorem **żółtym** wyróżniono substancje których wykorzystanie nie przekroczyło 30% DDD w odniesieniu do pełnego roku; kolorem **jasnoczerwonym** zaznaczono substancje wykorzystane w ponad 80% rocznego DDD, kolorem **ciemnoczerwonym** zaznaczono substancje wykorzystane w ponad 90% rocznego DDD; **jasnkrawoczerwonym** kolorem wyróżniono pozycje w przypadku których średnio pacjenci realizowali recepty na większą liczbę DDD niż przewiduje rok sprawozdawczy (>100%)

W przypadku zdecydowanej większości neuroleptyków wykazano wzrost wykorzystania w analizowanej populacji pacjentów. Nieznaczny spadek odnotowano jedynie w przypadku kwetiapiny. Największe wykorzystanie dotyczyło paliperidonu, w przypadku którego w 2022 roku średnio pacjenci zrealizowali recepty na 165% DDD. Patrząc na łączny czas terapii w horyzoncie 10 lat obserwacji najdłużej korzystano z olanzapiny w postaci doustnej (3,3 roku DDD). Najkrócej stosowano kwetiapinę – niespełna rok zrealizowanych DDD.

8. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego

Zlecenie dotyczy oceny zmian zapisów wskazania refundacyjnego na zasadzie dodania wskazania pozarejestacyjnego, wynikających z tego zmian w wielkości populacji oraz wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ). Ocena merytoryczna proponowanych zmian wykazała, że:

- proponowane brzmienie ograniczone wyłącznie do wskazania kodów ICD-10 F21-F29 nie określa stanu klinicznego jednoznacznie poza zakresem zarejestrowanych wskazań,
- weryfikacja rzeczywistej skali zjawiska opisanego powyżej wykazała, że **ponad 51% pacjentów** którzy kiedykolwiek zostali sprawozdani w bazach płatnika publicznego z rozpoznaniem F21-F29 realnie skorzystało z refundacji produktów leczniczych z grupy neuroleptyków będących przedmiotem zlecenia.

Mając na względzie wnioski z oceny merytorycznej proponowanej treści wskazania, biorąc pod uwagę opis problemu zdrowotnego wraz ze szczególnym uwzględnieniem obrazu klinicznego, prezentowanych objawów, zmienności stanu pacjentów oraz specyfiki obszaru terapeutycznego jakim jest psychiatria uznano, że wynik procedowanej zmiany nie przełoży się realnie na zmianę definicji populacji docelowej – **neutralny charakter finansowy i populacyjny** – odstąpiono od modelowania efektów inkrementalnych wpływu na budżet płatnika.

Mając na uwadze powyższe, w niniejszym rozdziale **scenariusz istniejący i nowy są tożsame**, populacja i koszty inkrementalne wynoszą 0. Poniżej przedstawiono prognozy dla liczebności populacji oraz wydatków.

8.1. Założenia

8.1.1. Populacja

W kolumnach oznaczonych dopiskiem ETS przedstawiono wyniki kalkulacji z wykorzystaniem funkcji REGLINX.ETS, gdzie przyszłą wartość oblicza się na podstawie istniejących (historycznych) wartości przy użyciu wersji AAA algorytmu wykładniczego (ETS). Przewidywana wartość jest kontynuacją wartości historycznych w określonej dacie docelowej, która powinna być kontynuacją osi czasu. W kolumnach oznaczonych dopiskiem XPW przedstawiono wyniki kalkulacji z wykorzystaniem funkcji REGEXPW, gdzie prognoza oparta jest o przewidywany wzrost wykładniczy, używając istniejących danych.

Tabela 8. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet

POPULACJA	2022	2023 XPW	2024 XPW	2025 XPW	2023 ETS	2024 ETS	2025 ETS
F21-F29	40 523	36 948	35 377	33 873	40 517	40 881	41 245
neuroleptyki	53 785	64 042	68 728	73 756	54 663	55 545	56 427
w tym:							
AMISULPRYD	4 208	4 729	4 945	5 171	4 380	4 536	4 692
ARYPIPAZOL							
I.M.	1 251	1 480	1 677	1 875	1 451	1 648	1 845
P.O.	13 263	19 194	22 146	25 552	14 276	15 288	16 301
KWETIAPINA	19 089	24 402	26 739	29 301	19 418	19 757	20 097
OLANZAPINA							
I.M.	1 702	3 125	4 201	5 646	1 888	2 073	2 257
P.O.	24 293	27 392	28 831	30 346	24 784	25 274	25 763
PALIPERYDON	1 766	2 239	2 633	3 027	2 201	2 590	2 978
RYSPEYDON							
I.M.	1 353	1 836	1 881	1 928	1 386	1 420	1 453
P.O.	10 364	11 932	12 424	12 936	10 723	11 083	11 442
SERTYNDOL	65	68	66	63	68	62	62
ZYPRAZYDON	228	270	269	268	239	238	237

8.1.2. Koszty

Celem analizy punktu odniesienia właściwego dla oceny realnego budżetu na refundację neuroleptyków w populacji pacjentów F21-F29 przeprowadzono analizę całkowitej kwoty refundacji w podziale na substancje czynne w zależności od drogi podania. Wyniki przedstawiono w milionach zł.

Tabela 9. Wydatki na neuroleptyki w populacji pacjentów z rozpoznaniem F21-F29, na przestrzeni lat 2013-2022

TECHNOLOGIA	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
AMISULPRYD										
P.O.	2,25	2,63	2,87	2,83	3,04	3,30	3,51	3,81	3,83	3,93
ARYPIPRAZOL										
I.M.				0,11	2,37	4,61	6,92	9,19	10,29	12,46
P.O.	12,24	14,39	10,95	10,48	12,85	13,73	14,17	14,22	14,91	13,40
KWETIAPINA										
P.O.	4,25	4,05	4,79	4,96	5,64	5,95	6,29	6,45	6,45	7,08
OLANZAPINA										
I.M.	0,69	1,60	3,07	4,88	6,96	9,60	12,50	15,05	17,80	20,07
P.O.	17,27	18,68	20,27	19,92	21,25	22,42	22,15	23,45	24,01	25,36
PALIPERYDON										
I.M.						0,75	8,52	15,97	21,85	27,96
RYSPEYDON										
I.M.	8,78	10,17	12,59	15,27	17,48	19,16	17,95	16,02	14,87	13,36
P.O.	1,59	1,73	1,95	2,10	2,28	2,43	2,28	2,27	1,97	2,02
SERTYNDOL										
P.O.	0,21	0,22	0,18	0,17	0,19	0,18	0,19	0,19	0,19	0,18
ZYPRAZYDON										
P.O.	0,43	0,26	0,32	0,35	0,37	0,38	0,40	0,39	0,36	0,33
Suma końcowa	47,70	53,73	56,99	61,07	72,42	82,51	94,89	107,01	116,53	126,13

Koszty przyjęto zgodnie z wynikami rzeczywistej wielkości refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta, zgodnie z wynikami przedstawionymi jako aktualny status finansowania. Pod uwagę brano wyłącznie dane za rok 2022 ze względu na fakt dynamicznie zmieniających się cen.

Tabela 10. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – koszty

technologia	uśredniony koszt roczny na pacjenta
AMISULPRYD (P.O.)	934,39 zł
ARYPIPRAZOL (I.M.)	9 957,37 zł
ARYPIPRAZOL (P.O.)	1 010,46 zł
KWETIAPINA (P.O.)	370,75 zł
OLANZAPINA (I.M.)	11 792,49 zł
OLANZAPINA (P.O.)	1 043,95 zł
PALIPERYDON (I.M.)	15 838,92 zł
RYSPEYDON (I.M.)	9 874,85 zł
RYSPEYDON (P.O.)	194,47 zł
SERTYNDOL (P.O.)	2 778,71 zł
ZYPRAZYDON (P.O.)	1 433,43 zł

8.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 11. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – liczebność populacji

scenariusz	populacja	I rok AWB		II rok AWB	
		min	max	min	max
istniejący/nowy	AMISULPRYD (P.O.)	4 536	4 945	4 692	5 171
	ARYPIPRAZOL (I.M.)	1 648	1 677	1 845	1 875
	ARYPIPRAZOL (P.O.)	15 288	22 146	16 301	25 552
	KWETIAPINA (P.O.)	19 757	26 739	20 097	29 301
	OLANZAPINA (I.M.)	2 073	4 201	2 257	5 646
	OLANZAPINA (P.O.)	25 274	28 831	25 763	30 346
	PALIPERYDON (I.M.)	2 590	2 633	2 978	3 027
	RYSPEYDON (I.M.)	1 420	1 881	1 453	1 928
	RYSPEYDON (P.O.)	11 083	12 424	11 442	12 936
	SERTYNDOL (P.O.)	62	66	62	63
	ZYPRAZYDON (P.O.)	238	269	237	268

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł]

wariant	scenariusz istniejący/nowy	
	I rok	II rok
minimalny		
AMISULPRYD (P.O.)	4 238 309,27 zł	4 383 886,88 zł
ARYPIPRAZOL (I.M.)	16 410 124,57 zł	18 373 914,51 zł
ARYPIPRAZOL (P.O.)	15 448 395,79 zł	16 471 196,71 zł
KWETIAPINA (P.O.)	7 325 047,69 zł	7 450 907,22 zł
OLANZAPINA (I.M.)	24 441 383,24 zł	26 621 023,47 zł
OLANZAPINA (P.O.)	26 384 325,66 zł	26 895 788,13 zł
PALIPERYDON (I.M.)	41 018 513,70 zł	47 170 316,67 zł
RYSPEYDON (I.M.)	14 022 107,46 zł	14 352 825,16 zł
RYSPEYDON (P.O.)	2 155 302,76 zł	2 225 210,60 zł
SERTYNDOL (P.O.)	173 549,50 zł	173 553,69 zł
ZYPRAZYDON (P.O.)	341 129,21 zł	339 989,75 zł
suma	151 958 188,87 zł	164 458 612,77 zł

wariant	scenariusz istniejący/nowy	
	I rok	II rok
maksymalny		
AMISULPRYD (P.O.)	4 620 566,06 zł	4 831 359,33 zł
ARYPIPRAZOL (I.M.)	16 703 132,55 zł	18 666 512,55 zł
ARYPIPRAZOL (P.O.)	22 377 538,25 zł	25 819 161,10 zł
KWETIAPINA (P.O.)	9 913 553,88 zł	10 863 167,90 zł
OLANZAPINA (I.M.)	49 534 573,64 zł	66 583 916,76 zł
OLANZAPINA (P.O.)	30 098 371,65 zł	31 680 118,01 zł
PALIPERYDON (I.M.)	41 703 876,36 zł	47 942 826,95 zł
RYSPEYDON (I.M.)	18 576 043,66 zł	19 036 308,92 zł
RYSPEYDON (P.O.)	2 416 039,22 zł	2 515 592,27 zł
SERTYNDOL (P.O.)	182 086,63 zł	176 267,47 zł
ZYPRAZYDON (P.O.)	385 649,29 zł	384 455,20 zł
suma	196 511 431,19 zł	228 499 686,45 zł

W zakresie obciążenia budżetu przez neuroleptyki zgodnie z zaobserwowanym trendem może dojść do zwiększenia średniej liczby substancji czynnej na pacjenta F21-F29, więc do zwiększenia wykorzystania liczby substancji czynnych. Bazując na danych za 2022 rok oszacowano, że w latach 2024-2025 może dojść do zwiększenia wydatków płatnika publicznego do kwot **152-197 mln zł w I roku analizy** oraz **164-228 mln zł w roku kolejnym**. W 2022 roku wydatki na tą grupę farmaceutyków w populacji F21-F29 wyniosły 126 mln zł.

9. Źródła

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

- NICE 2014**
rewizja 2023
- Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management; Clinical guideline [CG178]
Published: 12 February 2014 Last updated: 01 March 2014;
November 2023: We have checked the evidence and plan to update recommendations on antipsychotic medication to cover add-on therapies for antipsychotic-induced weight gain.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
- BAP 2019**
- Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, Gregory CJ, Haddad PM, Howes OD, Jones I, Joyce EM, Lewis S, Lingford-Hughes A, MacCabe JH, Owens DC, Patel MX, Sinclair JM, Stone JM, Talbot PS, Upthegrove R, Wieck A, Yung AR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2020 Jan;34(1):3-78. doi: 10.1177/0269881119889296. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31829775.
https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881119889296?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- SIGN 2013**
- Managing schizophrenia; A booklet for patients, carers and their families
<https://www.sign.ac.uk/patient-and-public-involvement/patient-publications/managing-schizophrenia/>
- rewizja 2016**

Badania pierwotne i wtórne

- Kyle 2020**
- Kyle K, Bronstein JM. Treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy Bodies: A review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Jun;75:55-62. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.05.026. Epub 2020 May 25. PMID: 32480308.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353-8020\(20\)30143-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353-8020(20)30143-7)
- Lian 2022**
- Lian L, Kim DD, Procyshyn RM, Cázares D, Honer WG, Barr AM. Long-acting injectable antipsychotics for early psychosis: A comprehensive systematic review. *PLoS One.* 2022 Apr 29;17(4):e0267808. doi: 10.1371/journal.pone.0267808. PMID: 35486616; PMCID: PMC9053823.
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0267808>
- Taylor 2021**
- Taylor JH, Appel S, Eli M, Alexander-Bloch A, Maayan L, Gur RE, Bloch MH. Time to Clinical Response in the Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2021 Feb;31(1):46-52. doi: 10.1089/cap.2020.0030. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32633541; PMCID: PMC7891207.
https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2020.0030?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- Huang 2022**
- Huang MW, Gibson RC, Jayaram MB, Caroff SN. Antipsychotics for schizophrenia spectrum disorders with catatonic symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jul 12;7(7):CD013100. doi: 10.1002/14651858.CD013100.pub2. PMID: 35844143; PMCID: PMC9289703.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013100.pub2>
- Johnsen 2020**
- Johnsen E, Kroken RA, Løberg EM, Rettenbacher M, Joa I, Larsen TK, Reitan SK, Walla B, Alisauskiene R, Anda LG, Bartz-Johannessen C, Berle JØ, Bjarke J, Fathian F, Hugdahl K, Kjølby E, Sinkeviciute I, Skrede S, Stabell L, Steen VM, Fleischhacker WW. Amisulpride, aripiprazole, and olanzapine in patients with schizophrenia-spectrum disorders (BeSt InTro): a pragmatic, rater-blind, semi-randomised trial. *Lancet Psychiatry.* 2020 Nov;7(11):945-954. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30341-2. PMID: 33069317.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215-0366\(20\)30341-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215-0366(20)30341-2)

- Fu 2018**
Fu DJ, Turkoz I, Walling D, Lindenmayer JP, Schooler NR, Alphas L. Paliperidone palmitate once-monthly maintains improvement in functioning domains of the Personal and Social Performance scale compared with placebo in subjects with schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2018 Feb;192:185-193. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.004. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28454922.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920-9964\(17\)30191-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920-9964(17)30191-3)
- Miola 2020**
Miola A, Salvati B, Sambataro F, Toffanin T. Aripiprazole for the treatment of delusional disorders: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Sep-Oct;66:34-43. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.06.012. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32650190.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163-8343\(20\)30096-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163-8343(20)30096-7)
- Yee 2022**
Yee CS, Bahji A, Lolich M, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Comparative Efficacy and Tolerability of Antipsychotics for Juvenile Psychotic Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2022 Mar-Apr 01;42(2):198-208. doi: 10.1097/JCP.0000000000001506. PMID: 35020712.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001506>
- Muñoz-Negro 2020**
Muñoz-Negro JE, Gómez-Sierra FJ, Peralta V, González-Rodríguez A, Cervilla JA. A systematic review of studies with clinician-rated scales on the pharmacological treatment of delusional disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020 May;35(3):129-136. doi: 10.1097/YIC.0000000000000306. PMID: 32097136.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000306>
- Howard 2018**
Howard R, Cort E, Bradley R, Harper E, Kelly L, Bentham P, Ritchie C, Reeves S, Fawzi W, Livingston G, Sommerlad A, Oomman S, Nazir E, Nilforooshan R, Barber R, Fox C, Macharouthu AV, Ramachandra P, Pattan V, Sykes J, Curran V, Katona C, Dening T, Knapp M, Gray R; ATLAS Trialists Group. Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): a randomised, controlled, double-blind trial. *Lancet Psychiatry*. 2018 Jul;5(7):553-563. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30141-X. Epub 2018 Jun 4. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2018 Jun 12;: PMID: 29880238; PMCID: PMC6015223.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215-0366\(18\)30141-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215-0366(18)30141-X)
- Garrido-Sanchez 2022**
Garrido-Sánchez L, Gómez-Revuelta M, Ortiz-García de la Foz V, Pelayo-Terán JM, Juncal-Ruiz M, Ruiz-Veguilla M, Mayoral-Van Son J, Ayesa-Arriola R, Vázquez-Bourgon J, Crespo-Facorro B. Aripiprazole vs Risperidone Head-to-Head Effectiveness in First-Episode Non-Affective-Psychosis: A 3-Month Randomized, Flexible-Dose, Open-Label Clinical Trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022 Nov 17;25(11):900-911. doi: 10.1093/ijnp/pyac047. PMID: 35894865; PMCID: PMC9670751.
<https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1093/ijnp/pyac047>
- Gómez-Revuelta 2020**
Gómez-Revuelta M, Pelayo-Terán JM, Juncal-Ruiz M, Vázquez-Bourgon J, Suárez-Pinilla P, Romero-Jiménez R, Setién Suero E, Ayesa-Arriola R, Crespo-Facorro B. Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020 Apr 23;23(4):217-229. doi: 10.1093/ijnp/pyaa004. PMID: 31974576; PMCID: PMC7177160.
<https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1093/ijnp/pyaa004>
- Kahn 2018**
Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M, Arango C, Dazzan P, Drake R, Heres S, Díaz-Caneja CM, Rujescu D, Weiser M, Galderisi S, Glenthøj B, Eijkemans MJC, Fleischhacker WW, Kapur S, Sommer IE; OPTiMiSE study group. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. *Lancet Psychiatry*. 2018 Oct;5(10):797-807. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30252-9. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30115598.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215-0366\(18\)30252-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215-0366(18)30252-9)

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 12.12.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Amisulpride[tiab] or Amisulpride[mesh]	1 482
2	Benzamides[tiab] or Benzamides[mesh]	58 749
3	#1 or #2	59 387
4	Aripiprazole[tiab] or Aripiprazole[mesh]	5 274
5	Phenylpiperazines[tiab] or Piperazines[mesh]	85 053
6	Quinolinones[tiab] or Quinolones [mesh]	54 640
7	#4 or #5 or #6	138 134
8	Olanzapine[tiab] or Olanzapine[mesh]	10 650
9	Quetiapine[tiab] or Quetiapine Fumarate[mesh]	6 055
10	Tricyclics [tiab] or Antidepressive Agents, Tricyclic[mesh]	11 222
11	#8 or #9 or #10	25 328
12	Risperidone[tiab] or Risperidone[mesh]	11 314
13	Ziprasidone[tiab]	2 010
14	Paliperidone[tiab] or Paliperidone Palmitate[mesh]	1 794
15	Benzisoxazoles[tiab] or benzisothiazoles[tiab]	76
16	#12 or #13 or #14 or #15	13 304
17	Sertindole [tiab]	474
18	#3 or #7 or #11 or #16 or #17	213 862
19	Schizotypal Disorder[tiab]	155
20	Schizotypal Personality Disorder[tiab] or Schizotypal Personality Disorder[mesh]	3 201
21	F21[tiab]	243
22	#19 or #20 or #21	3 490
23	Persistent delusional disorders[tiab] or Delusional disorders[tiab]	373
24	Schizophrenia, Paranoid[mesh]	4 228
25	F22[tiab]	199
26	#23 or #24 or #25	4 730
27	Acute and transient psychotic disorders [tiab]	97
28	acute psychotic disorders[tiab] or transient psychotic disorders[tiab]	155
29	Psychotic Disorders[mesh]	59 173
30	F23[tiab]	401
31	#27 or #28 or #29 or #30	59 565
32	Induced delusional disorder[tiab] or Delusional disorders[tiab]	397
33	F24[tiab]	278
34	#32 or #33 or #24	4 835
35	Schizoaffective disorders[tiab] or #29	59 419
36	F25[tiab]	245
37	#35 or #36	59 627

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
38	nonorganic psychotic disorders[tiab] or other nonorganic psychotic disorders[tiab]	5
39	F28[tiab]	118
40	#38 or #39 or #29	59 290
41	Psychosis[tiab] or Nonorganic psychosis[tiab]	47 376
42	F29[tiab]	186
43	#41 or #42 or #29	82 627
44	#22 or #26 or #31 or #34 or #37 or #40 or #43	89 996
45	#18 and #44	5 017
46	#18 and #44 Filters: from 2018 - 2024	908
47	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR ("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract]) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract])	1 744 276
48	("systematic"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psycit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract]) OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*[Title/Abstract] OR "meta analiz*[Title/Abstract] OR "meta analyt*[Title/Abstract] OR "metaanalys*[Title/Abstract] OR "metaanaliz*[Title/Abstract] OR "metaanalyt*[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])	895 670
49	#46 AND #47	172
50	#46 AND #48	124
51	#49 OR #50	246

10.2. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 12.12.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(Amisulpride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	542
2	MeSH descriptor: [Amisulpride] explode all trees	178
3	(Benzamides):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1320
4	MeSH descriptor: [Benzamides] explode all trees	4713
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	5155
6	(Aripiprazole):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1797
7	(Phenylpiperazines):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
8	(Quinolines):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
9	MeSH descriptor: [Quinolines] explode all trees	5745
10	#6 OR #7 OR #8 #9	1813
11	(Olanzapine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3847
12	(Quetiapine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2061
13	(Tricyclics):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2494
14	#11 OR #12 OR #13	7741
15	(Risperidone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3790
16	(Ziprasidone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	796
17	(Paliperidone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	695
18	(Benzisoxazoles):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22
19	#15 OR #16 #17 OR #18	3808
20	(Sertindole):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	146
21	#5 OR #10 #14 OR #19 OR #20	9053
22	(Schizotypal Disorder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	310
23	(Schizotypal Personality Disorder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	234
24	(F21):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24
25	#22 OR #23 OR #24	321
26	(Persistent delusional disorders):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	47
27	(F22):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32
28	#26 OR #27	69
29	(Acute and transient psychotic disorders):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37
30	(acute psychotic disorders):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	957
31	(transient psychotic disorders):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	79
32	MeSH descriptor: [Psychotic Disorders] explode all trees	3800
33	(F23):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25
34	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4398
35	(Induced delusional disorder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32
36	(Delusional disorders):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	386
37	(F24):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
38	#35 OR #36 OR #37	395
39	(Schizoaffective disorders):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2064
40	(F25):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
41	#39 OR #40	2094
42	(nonorganic psychotic disorders):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25
43	(other nonorganic psychotic disorders):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
44	(F28):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
45	#42 OR #43 OR #44	39
46	(Psychosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7538
47	(Nonorganic psychosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
48	(F29):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	80
49	#46 OR #47 OR #48	7584
50	#25 OR #28 OR #34 OR #38 OR #41 OR #45 OR #49	10794
51	#21 AND #50	1185